

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET

DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale



N° d'ordre :

N° de série :

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme :
Magister en Biologie et Physiopathologie Cellulaire

Etude anatomopathologique des cirrhoses

Présenté par : BAGHRICHE IBTISSEM.

Membres de jury :

Président : LALAOUI. K Maître de conférences Université Mentouri Constantine.

Encadreur : SATTA.D Professeur Université Mentouri Constantine.

Examinatrice : BEN DJEDDOU.D Professeur Université 08 Mai 1945 Guelma.

Examinatrice : AMADAHE.S Maître de conférences Université Mentouri Constantine.

Remerciements

J'adresse mes sincères remerciements:

Au professeur Dalila Satta au département des sciences de la nature et de la vie qui a dirigé ce travail de m'avoir aidé, guidé, suivi, encouragé.
Quelle trouve ici le témoignage de ma haute considération et de mon profond respect.

Au professeur Hamada M Directeur du service d'Hépatho-Gastroentérologie du CHU de Constantine. Qu'il trouve ici le témoignage de ma haute considération et de mon profond respect.

Au professeur Cherifa Benlatrache Directrice de la Laboratoire de Biochimie du CHU de Constantine.

A tout le personnel du service d'Anapathologie du CHU de Constantine.

Au Maître de conférences LALAOUI. K au département des sciences de la nature et de la vie d'avoir accepté de présider le jury.

A madame AMADAHE.S Maître de conférences au département des sciences de la vie d'avoir accepté de juger ce travail.

A madame Djeddou.D Professeur au Université 08 Mai 1945 Guelma. D'avoir accepté de juger ce travail.

Et a tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce modeste travail puisse être achevé.

Dédicace

*En gage de ma profonde affection, je dédie cet humble ouvrage
à :*

*Celle qui a semé en moi les valeurs et les principes, à ma chère
mère.*

*Celui qui m'a tenu la main pour m'emmener à ce jour, à ma
colonne mon père.*

Mon très cher Maré ahcen et ma petite arwa.

Mes très chers sœurs : meriem et hassna.

Mes très chers frères: walid, fateh et bilel.

Ma belle famille, à rayene et ansem.

*Toute la promotion de physiopathologie cellulaire et surtout à
saber et chahinez.*

Merci à toutes et à tous.

ABBREVIATION

Liste des abréviations

- ALAT** : Alanine Aminotransférase
- APA-1** : Apoptosis Protease-Activating
- ASAT** : Aspartate Aminotransferase
- ATP** : Adenosine Triphosphate
- BILT** : Bilirubine Totale
- CHC** : Carcinome hépatocellulaire
- FADD**: Fas-Associated Death Domain
- HTP** : Hypertension Portal
- LDH** : Lactate Déshydrogénase
- MCP-1** : Monocyte Chemotactic Protein-1
- MDH** : Malate Déshydrogénase
- PAL** : Phosphatase alcaline
- PBF** : Ponction Biopsie du Foie
- TGF β** : Transforming Growth factor B
- TGO** : Transaminase Glutamo Oxaloacétique
- TGP** : Transaminase Glutamo Pyroviqne
- TP** : Protrombine
- UI/L** : Unité International par Litre.

SOMMAIRE

SOMMAIRE

Abréviation

Introduction.....	15
-------------------	----

CHAPITRE I

I LE FOIE

1 Introduction.....	17
2 Anatomie.....	17
3 La Morphologie.....	18
3.1 La face supérieure ou diaphragmatique.....	18
3.2 a face inférieur ou viscérale.....	19
3.3 la face postérieure.....	19
4 Architecture.....	20
4.1 Segmentation.....	20
4.2 Structure Microscopique.....	20
4.2.1 Les cellules hépatique.....	21
4.2.1.a / Les cellules non parenchymateuses.....	21
4.2.1.b / Les hépatocytes.....	22
4.3 Structure Macroscopique.....	23

5 Vascularisation.....	25
5.1 L'artère hépatique.....	25
5.2 La veine porte.....	25
5.3 Les fonctions du foie.....	26
6 Physiopathologie du foie.....	28
7 La régénération hépatique.....	30
6.1 La régénération poste hépatotomie partielle.....	32
6.2 La régénération hépatique post-apoptose et/ou nécrose.....	33

II La cirrhose

1 Introduction.....	34
2 Epidémiologie.....	35
3 Facteur favorisants.....	35
4 Physiopathologie de la cirrhose.....	36
5 Tableau clinique.....	39
5.1 Cirrhose non compliquée (compensée).....	39
5.1.1 Cytolysehépatique.....	39
5.1.2 Apoptose hépatique.....	39
5.1.3 L'inflammation.....	39
5.1.4 Fibrose hépatique.....	39
5.2 Cirrhose compliquée (Décompensé).....	40

6 Examens Biologique.....	40
6.1 Signe Biologique.....	40
6.2 Les marqueurs sanguins.....	41
6.2.1 Les marqueurs usuels du bilan.....	41
6.2.2 Les marqueurs ne faisant pas partie du bilan usuel mais dosées en routine.	41
6.3 Bilan étiologique.....	43
7 Evaluation de la sévérité.....	45
8 La ponction biopsie hépatique PBH	46
8.1 Introduction.....	46
8.2 La technique de la PBH.....	47
9 Etude anatomopathologique.....	47
9.1 Arguments de diagnostique.....	47
9.2 Lésions élémentaire	48
9.2.a/ Macroscopie.....	48
9.2.b / Microscopie.....	51
9.1 Fibrose.....	51
9.2 Nodules.....	52
9.3 Régénération.....	54
9.4 Lésions associées.....	54

9.5 Hépatocytes.....	54
10 Complications des cirrhoses.....	58
10.1 L'hypertension portale.....	58
10.2. Ascite.....	58
10.3 Syndrome hépatorénal.....	60
10.4 Le carcinome hépatocellulaire.....	61
10 Traitement.....	61

CHAPITRE II

PARTIE PRATIQUE

1 Matériel et Méthode.....	64
1.1 Lieu et période de l'étude.....	64
1.2 Population d'étude.....	64
1.3 Questionnaire et enregistrement.....	64
1.4 Prélèvement et préparation des échantillons sanguins.....	64
2 Dosage des différents paramètres.....	64
2.1 Dosage de l'ASAT.....	65
2.2 Dosage de l'ALAT.....	66
2.3 Dosage de la PAL.....	67
2.4 Dosage de la bilirubine totale.....	67
3 La ponction biopsie du foie.....	68
4 Coloration et montage.....	70

CHAPITRE III

Résultats et discussions

1 Echantillonnage.....	73
1.1 Répartition selon le sexe	73
1.2 Répartition selon L'âge.....	73
1.3 Niveau socio-économique et origine géographique.....	74
1.4.1 Les antécédents.....	75
1.5.2 Les antécédents Familiaux.....	75
2 Examens complémentaires.....	76
2.1 Résultats du dosage des marqueurs.....	76
2.1.1 Résultats du dosage de l'ASAT.....	76
2.1.2 Résultats du dosage de l'ALAT.....	77
2.1.3 Résultats du dosage de la phosphatase alcaline.....	77
2.1.4 Résultats du dosage de la bilirubine totale.....	78
3. Résultats des marqueurs selon le sexe.....	80
4 Le rapport ASAT/ALAT.....	81
5 Etude anatomo-pathologique.....	83
5.1 Examen macroscopique.....	83
5.2 Observation microscopique.....	83

5.2.1 La fibrose.....	83
5.2.2 Les nodules coupe.....	84
5.2.3 Analyse des hépatocytes.....	85
5.2.4 L'inflammation.....	86
5.2.5 La nécrose	86
5.2.6 La stéatose.....	87
CONCLUSION GENERALE.....	91
BIBLIOGRAPHIQUES.....	98

Introduction

Introduction

La cirrhose du foie est un syndrome dont la définition est anatomo pathologique(39), elle est définie comme " une atteinte hépatique diffuse associant fibrose et nodules parenchymateux (73).

La cirrhose et l'affection hépatique chronique étaient la 10^{ème} principale cause de la mort pour les hommes et la 12^{ème} pour les femmes aux Etats-Unis en 2001, tuant environ 27.000 personnes tous les ans (43).

En France, la prévalence de la cirrhose environ de 1500 à 2500 cas par million d'habitants, le nombre de décès est environ à 15000 décès par an (44).

Les étiologies sont multiples mais il existe deux grandes causes de cirrhose : L'alcool et les virus. En Algérie, cette pathologie est causée principalement par des infections dues au virus de l'hépatite virale C, alors que dans les pays occidentaux, c'est l'alcool qui est le premier stimulant (1). Cependant il n'existe pas de rapport épidémiologique concernant cette affection.

La progression de la cirrhose entraîne une insuffisance hépatique et une hypertension portale responsables des signes cliniques et de la perturbation des bilans biologiques, qui peuvent mettre en évidence une augmentation des transaminases, une cholestase (augmentation des δ GT, des phosphatases alcalines, hyper bilirubinémie) ou une insuffisance hépatocellulaire (baisse du temps de prothrombine, du facteur 5, ou d'une hypo albuminémie). (44)

La fibroadénome est essentiellement la conséquence des lésions inflammatoires chroniques qui activent les cellules étoilées. (73)

Le but de notre travail est de déterminer les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques de la cirrhose du foie à travers une étude prospective des observations colligées aux services D'Hépatogastro-Entérologie et D'Anatomopathologie du CHU Constantine durant une l'année 2010-2011.

Notre mémoire comporte trois parties ; l'une théorique synthétisant les éléments fondamentaux de cette pathologie, dans la 2^{ème} partie présentant du matériel et des méthodes utilisés, les résultats obtenus et leur discussion forme la 3^{ème} partie.

Chapitre I

I Le foie

1 Introduction

Le foie est la plus volumineuse des glandes annexes du tube digestif. Il est situé à la partie supérieure et droite de la cavité abdominale(1), Il a des fonctions métaboliques complexes indispensables à la vie (2).

Le foie est constitué des cellules hépatiques (hépatocytes) organisée en travées sinusoides (3) et toute lésion chronique des hépatocytes est la conséquence de la cirrhose, quelle qu'elle soit la cause (hépatite virale chronique B et C, alcool, autres).

Le diagnostic de référence de la cirrhose demeure l'examen anatomopathologique sur biopsie la définition de la cirrhose est histologique (4).

2 Anatomie

Le foie est un organe abdominal unique et asymétrique situé (Fig 1) dans l'hypochondre droite (5), d'un poids moyen de 1400 à 1600g et mesure une dizaine de centimètre dans sa plus grande hauteur (6).

Le foie est enveloppé d'une capsule de tissu conjonctif appelé capsule de Glisson, surmontée de péritoine viscéral. C'est donc un organe intra péritonéal jusqu'à l'area nuda, (zone nue) non péritonéaux du foie centrée sur la veine cave inférieure, en contact avec la glande surrénale droite et adhérente au diaphragme par du tissu conjonctif de sorte que le foie est ancré dans la cavité péritonéale. L'area nuda est limitée par les deux feuillets du ligament coronaire qui converge en ligament triangulaire droit (7).

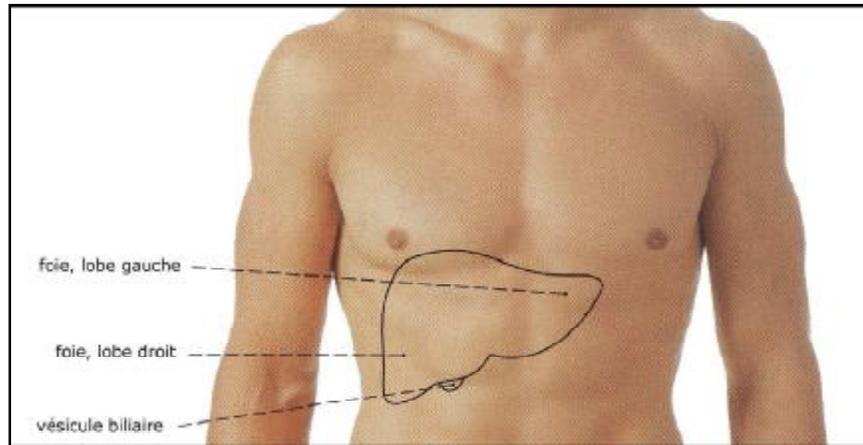


Figure 1: Projection sur la paroi abdominal antérieure (7).

3 La Morphologie

Il est classique de décrire 03 faces au foie : Supérieur, inférieur et postérieur.

3.1 La face supérieure ou diaphragmatique:

Il est moulé sur le diaphragme, large dans sa partie droite, progressivement effilé vers la gauche, il présente, à l'union de ses deux tiers droites et de son tiers gauche(fig 2), l'insertion du ligament suspenseur ou falciforme repli péritonéal sagittale qui relie le foie au diaphragme. (8)

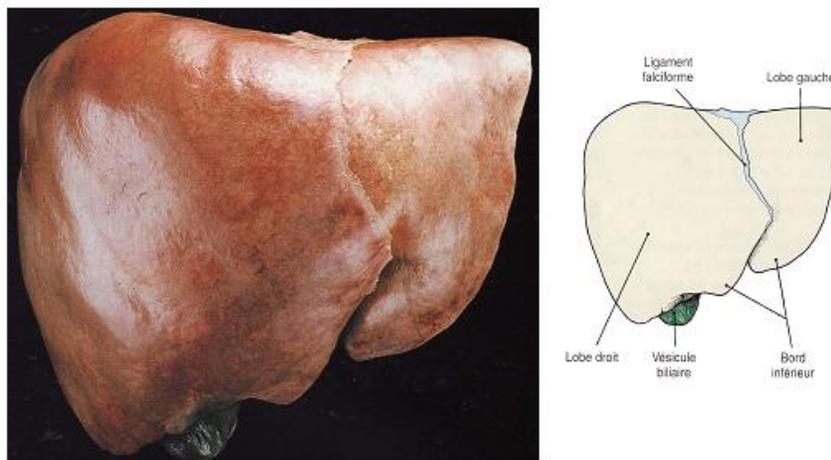


Figure 2: Vue antérieure du foie (7).

3.2 La face inférieure ou viscérale

Elle est parcourue par trois sillons qui dessinent grossièrement la lettre H (fig 3), ces trois sillons divisent la face inférieure du foie en quatre zones:

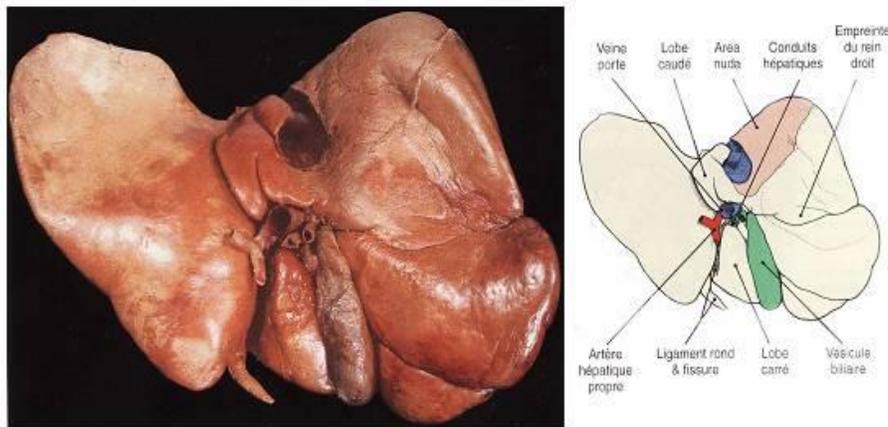


Figure 3 :Vue inférieure du foie et de la vésicule biliaire (7).

3.3 La face postérieure

Elle est pratiquement verticale et se moule sur la face antérieure (fig 4) et la veine cave et sur la convexité de la colonne vertébrale (2).

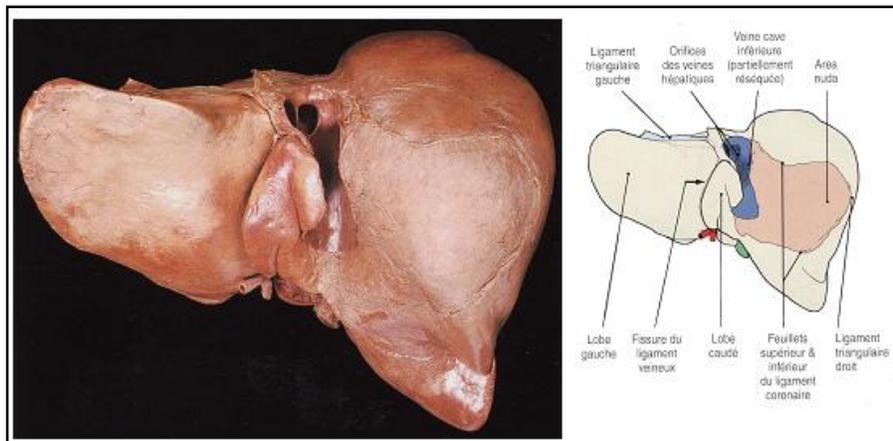


Figure 4: vue postérieure du foie (7).

4 Architecture

4.1 Segmentation

La classification la plus utilisée est celle de Cuinaud (9), le foie est divisé en secteurs, eux même divisés en segments (fig 5).

Les veines sus-hépatiques délimitent le foie en secteurs : la veine sus-hépatique gauche sépare le secteur latéral du secteur paramédian gauche, la veine sus-hépatique médiane sépare le secteur paramédian gauche du secteur antérieur droit, et la veine sus-hépatique droite sépare le secteur antérieur du secteur postérieur droit (10).

Les tranches de division de la veine porte délimitent les secteurs du foie en huit segments numérotés de I à VII sur la face inférieure du foie dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (11).

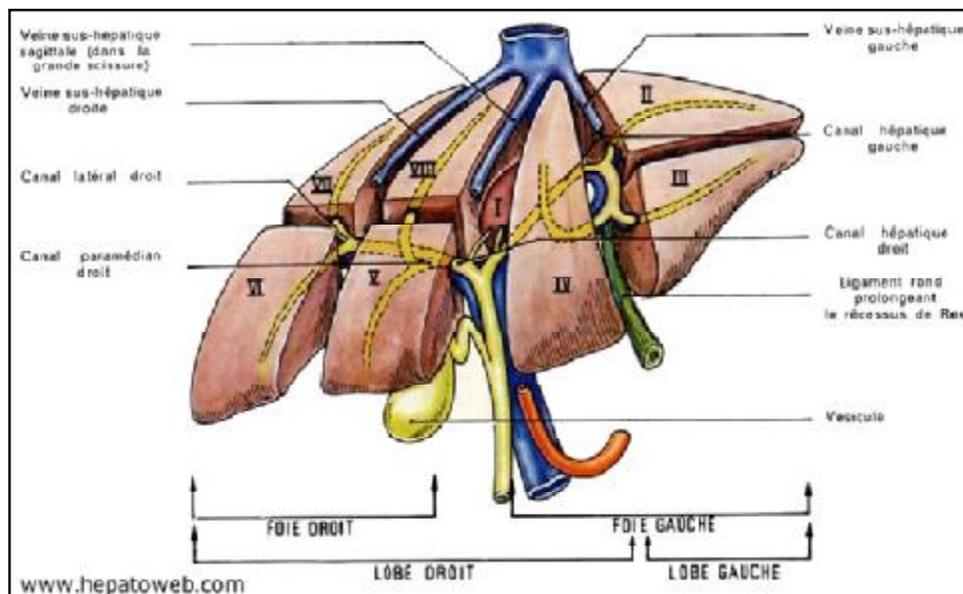


Figure 5: Segments hépatiques (6).

4.2 Structure microscopique

4.2.1 Les cellules hépatiques

Le foie est doté de cellules parenchymateuses, les hépatocytes et de quatre types cellulaires non parenchymateux lui conférant une hétérogénéité cellulaire (Tableau 1).

Tableau 1 : Abondances des différents types cellulaires hépatiques (14).

Type cellulaire	Nombre (%)	Volume (%)
Hépatocytes	60-65	78
Cellules endothéliales	15-20	2,8
Cellules de Kupffer	8-12	2,1
Cellule de Ito	3-8	1,4
"Pit cell"	<2	–

a- Les cellules non parenchymateuses

Différents types de cellules hépatiques contribuant à la régulation des fonctions hépatocytaires et réparent les lésions tissulaires (fig 6).

- Cellules endothéliales sinusoidales : ces cellules bordent la sinusoïde et permettant les échanges de petites molécules entre le sang et les hépatocytes.
- Cellules kupffer : (macrophage), ces cellules sécrètent des cytokines, des enzymes lysosomiales et génèrent des espèces activées de l’oxygène.
- Cellules étoilées ou Ito: les vacuoles lipidique du cytoplasme sont riche en vitamines A, 80% de vit A ;différent constituants de la matrice extracellulaire sont synthétisés par ces cellules.
- Cellules lymphocytes granulaires: Elles sont impliquées dans la défense antivirale et antitumorale.

- Les cellules épithéliales biliaires : ce sont les cellules polarisées qui constituent le canal biliaire elles concourent à la sécrétion de la bile. (14)

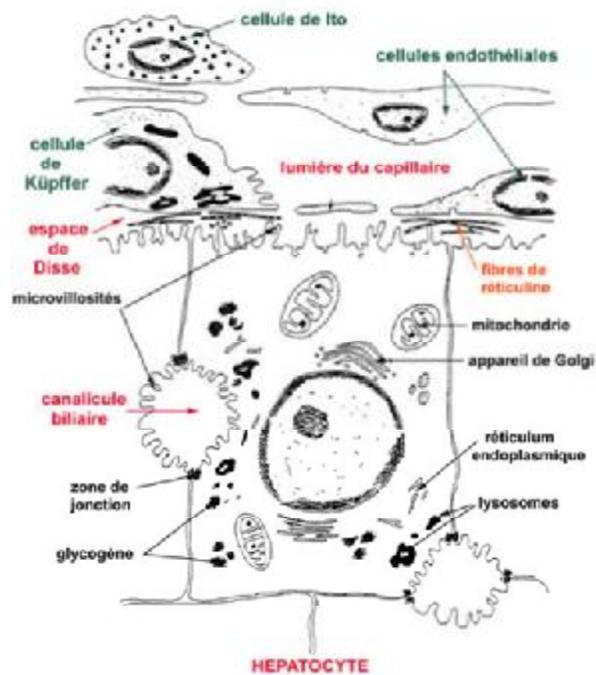


Figure 6: Les cellules hépatiques (14).

b- Les hépatocytes

Les cellules principales fonctionnelles du foie. Ils sont en lieu étroit soit avec les sinusoides permettant des échanges avec le sang par l'espace de disse (Fig 7) et forment à une de leurs pôles avec un hépatocytes adjacent le canalicule biliaire (13).

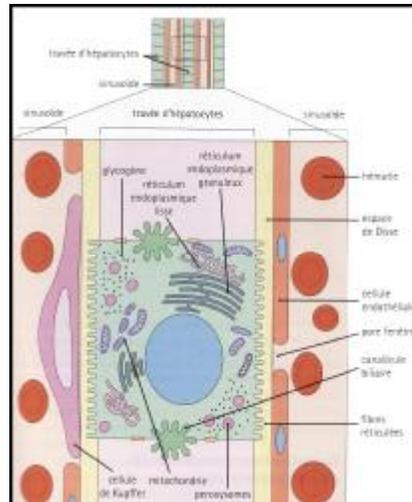


Figure 7 : Hépatocyte (13)

4.3 Structure macroscopique

Le foie constitué de cellules hépatiques (hépatocytes), sont emplies en travées monocouche ou travées de Remak qui s'entrecroisent à l'instar des rayons de miel, en structures polyédriques. Chaque angle est occupé par une triade porte ou un espace porte. Entre les membranes plasmiques des hépatocytes adjacents passent de fins canaux sans paroi propre appelés canalicules biliaires qui véhiculent la bile sécrétée par les hépatocytes. Les multiples petits passages entre les parois sont principalement remplis par les sinusoides, canaux sanguins, qui se comportent comme des capillaires (fig 8).

L'espace de disse, situé entre les hépatocytes et les sinusoides, permet le transfert de substances dans les deux sens. Chacun de ces groupes de cellules constitue une structure fonctionnelle appelée lobule hépatique. (3,5)

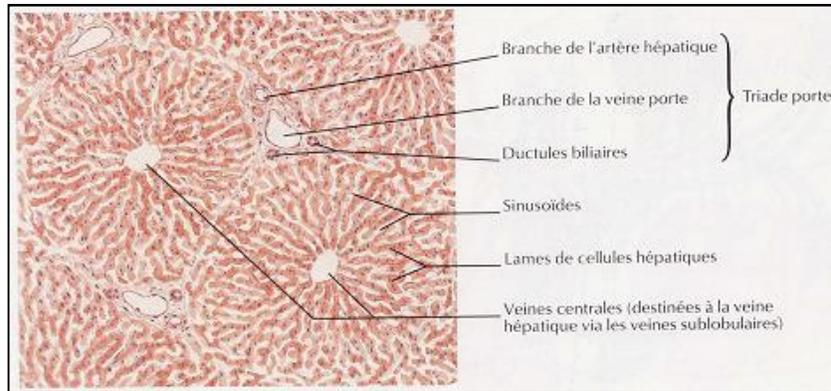


Figure 8: Structure lobulaire normale du foie (12).

De structure hexagonale en coupe transversale, d'un diamètre moyen de 0.25mm et est drainé par une veine centrale ou centro-lobulaire (12).

En parallèle, la conception architecturale de rapport propose de considérer l'acinus hépatique (fig8) comme l'unité structurale fonctionnelle du foie en lieu et place du lobule hépatique.

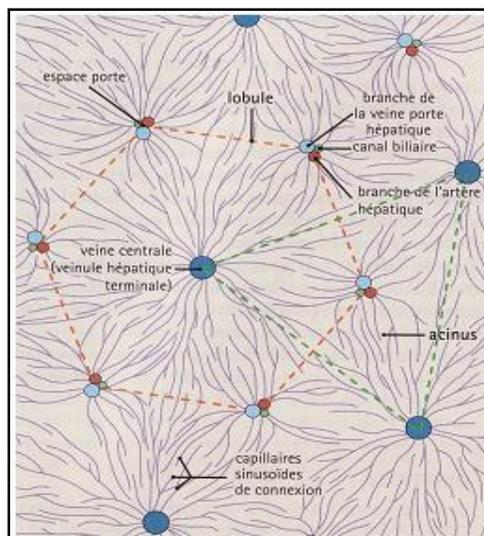


Figure 9: Organisation structurale du foie: lobule et acinus (13).

Si le centre du lobule hépatique est la veine centrale, l'acinus hépatique est centré sur l'espace porte (fig 10). De forme généralement triangulaire en coupe transversale, il est délimité par trois veines centrales et se divise en trois zones arciformes comportant des hépatocytes (13).

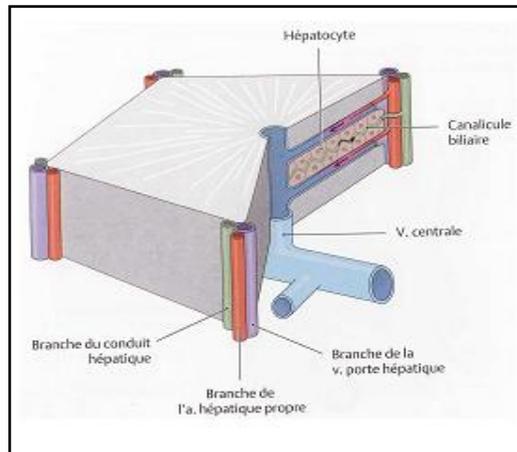


Figure 10: Structure d'un lobule hépatique (15).

5 Vascularisation

Le foie est irrigué par deux circulations sanguines afférentes. (12)

5.1 L'artère hépatique

Provenant des branches du tronc coeliaque issu de l'aorte approvisionne le foie en sang oxygéné aux structures non parenchymateuses, notamment aux conduits intra hépatiques (12).

5.2 La veine porte

Fournit 75% à 80% du sang au foie qui est destiné au parenchyme hépatique (hépatocytes). Il contient 40% d'oxygène de plus que le sang qui retourne au cœur par le circuit systémique. Ce sang provient du tube digestif (riche en produits de dégradation de l'hémoglobine).

Après leur entrée dans le foie par le hile, ces deux vaisseaux se ramifient de manière répétée (fig 11), leurs branches terminales cheminent dans les espaces portes pour se déverser dans les sinusoïdes où le sang artériel se mélange avec le sang du système veineux porte les sinusoïdes irriguent ainsi la totalité du foie (12).

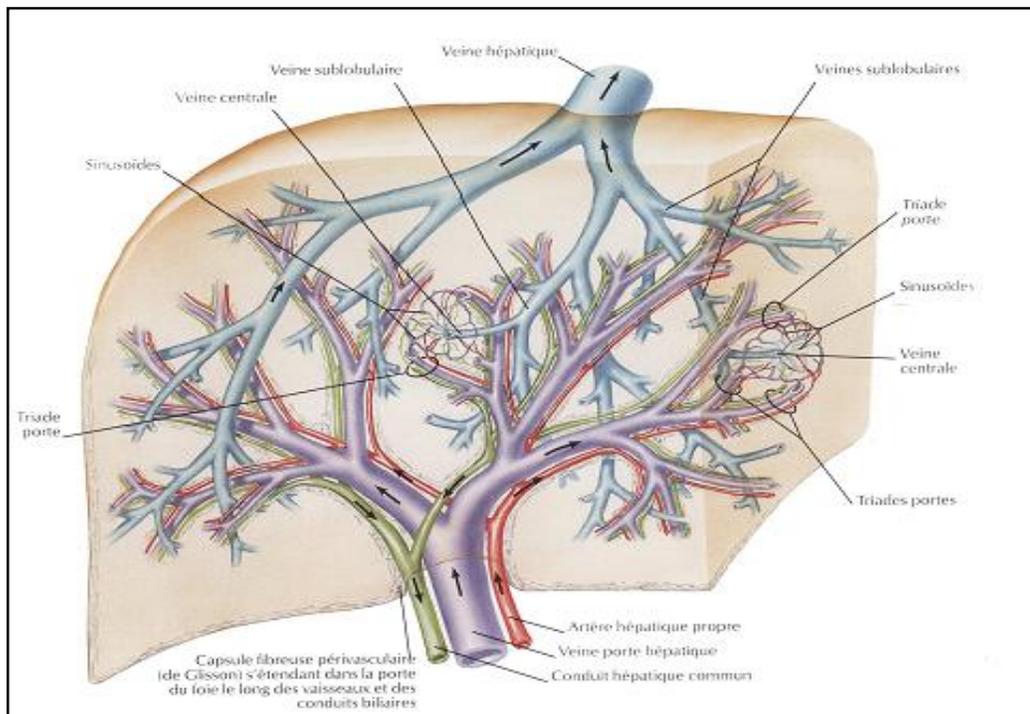


Figure 11: système des vaisseaux et conduits intra hépatiques (12).

6 Les fonctions du foie

Le foie est l'organe le plus volumineux du métabolisme, il produit la bile, qui est stockée dans la vésicule biliaire et de là, au besoin (digestion) amenée au duodénum (16). Il est à l'origine d'un éventail d'activités métaboliques : transformation et détoxification des glucides, protides, lipides, régulation, synthèse et stockage des nutriments (17, 18, 13, 14). Les fonctions biochimiques sont principalement assurées par des cellules épithéliales, les hépatocytes :

- **Fonction hématopoïétique :** Le foie participe à la formation de l'hémoglobine grâce à ces réserves en fer et en vit B₁₂.

- **Métabolisme des glucides** : Le foie régule la glycémie par les processeurs de glycogénolyse.
- **Métabolisme des protéines** : le foie assure une importante synthèse des protéines plasmatique et les facteurs de la coagulation du sang, métabolise les neuf acides aminés essentiels et désamination et la production d'urée à partir de l'ammoniaque circulant.
- **Stockage** : le foie stocke le glycogène, les vitamines A, D et B₁₂ ainsi que le fer au sein d'une structure protéique multimérique appelée la ferritine.
- **Détoxication** : Le réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes, et dans une moindre mesure des cellules Kupffer, contient un grand nombre d'enzymes d'hydroxylation comme les cytochromes P450 (fig 12) et de conjugaison qui dégradent ou conjugue les substances étrangères à l'organisme nommées Xénobiotiques (médicaments, polluants et toxiques comme l'alcool...). Ces enzymes appelées EMX 1 (19).

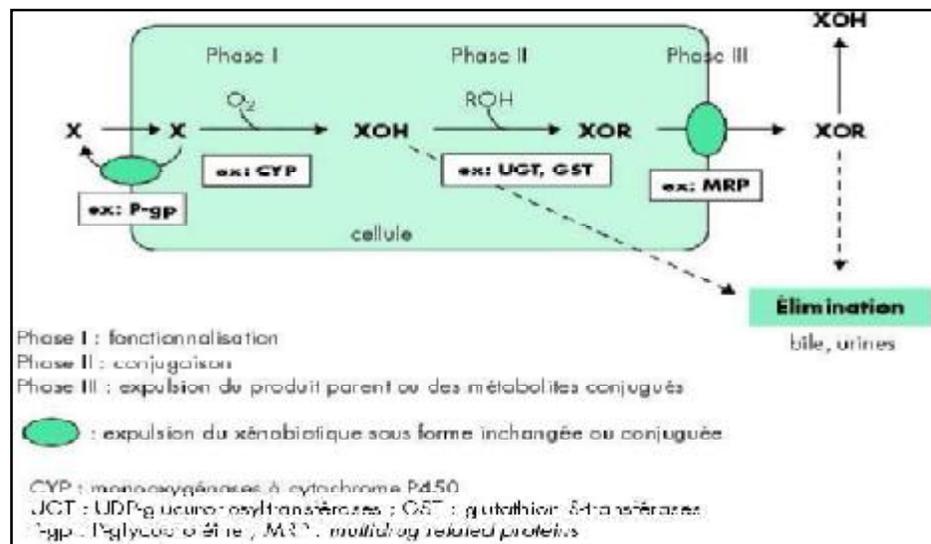


Figure 12 : Détoxication des xénobiotiques (19).

Des xénobiotiques peuvent également produire des espèces réactives de l'oxygène (ERO) habituellement transformées par les enzymes antioxydants et/ou neutralisées par des molécules anti-oxydantes. Si les processus d'élimination sont

dépassés, un grand nombre d'altérations peut apparaître en raison de leur liaison aux molécules biologiques.

Dans la réaction type (fig13), le cytochrome P450 transforme un substrat hydrophobe (RH) en produit l'hydrophile (R-OH) souvent par l'introduction d'une fonction hydroxyle (-OH). Pour cela, il utilise une molécule d'oxygène O₂, d'un proton (H⁺) et de deux électrons (apportés par le NADPH ou accessoirement le NADH), la flavoprotéine NADPH cytochrome P450 réductase catalyse le transfert d'électron du NADPH vers le fer du noyau hème du cytochrome (19).

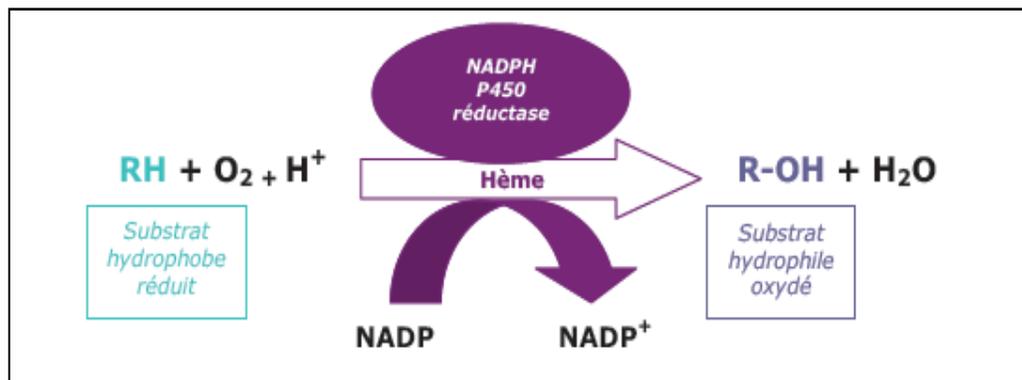


Figure 13 : Mode d'action de l'enzyme NADPH P450 réductase (19).

7 Physiopathologie du foie

Parmi les maladies les moins fréquents (<1%) qui peuvent se développer au niveau du foie sont : La cirrhose hépatique (liée à la mise en place d'une fibrose dans le tissu hépatique gênant la fonction hépatique), la cirrhose biliaire primitive (maladie auto-immune chronique des voies biliaires), l'hépatite alcoolique aiguë qui entraîne une cirrhose (affection sévère du foie liée à la toxicité indirecte de l'alcool qui entraîne une mort cellulaire brutale et plus ou moins étendue).

Les hépatites virales (regroupent les infections provoquées par des virus se développant aux dépens du tissu hépatique). L'hémochromatose (maladies autosomique récessive se caractérisant par une surcharge de fer dans l'organisme).La

stéatose hépatique (augmentation du taux des triglycérides dans le foie : foie gras). Le syndrome de Budd-Chiari (due à l'obstruction de la veine hépatique) et les maladies de Gilbert (due à une anomalie génétique du métabolisme de la bilirubine), Les maladies les plus fréquents sont :

a - Tumeurs hépatiques bénignes

L'angiome, également appelé hémangiome, est une tumeur bénigne (non cancéreuse) des cellules qui tapissent les vaisseaux sanguins.

L'adénome solitaire du foie est une tumeur bénigne rare du foie survient généralement chez femmes entre 20 et 40 ans, elle est due à un traitement contraceptif fortement dosé en œstrogènes l'hyperplasie nodulaire focale, elle est peut être associée à des adénomes mais ne se complique jamais.

b- Cancers primitifs du foie:

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cancer primitif majoritaire du foie est due soit à une prolifération maligne d'hépatocytes, soit à une résistance à l'apoptose soit aux deux à la fois.

L'hépatoplastome: le plus fréquent chez l'enfant de moins de 3 ans. Ce cancer est marqué par une prédominance masculine. Il est en général reconnu suite à une importante hépatomégalie.

L'angiosarcome hépatique a pour origine la prolifération anarchique de cellules endothéliales situé dans la paroi des vaisseaux.

c- Cancers secondaires

Les cancers secondaires, à la différence des cancers primitifs, sont des métastases, ces métastases secondaires hépatiques proviennent de carcinome tel que le carcinome du colon, des branches, et de la prostate. Mais également ils peuvent apparaître suite à des cancers endocrine. (23)

Tableau 2: Fréquence estimée de diverses maladies du foie en France er 2006 (14).

	INCIDENCE (nouveaux cas par million et par an)	PREVALENCE (cas par million)
<i>Cirrhose alcoolique</i>	150-250	1 500-2 500
<i>Stéatose non alcoolique</i>		10 000-20 000
<i>Hépatite auto-immune</i>	1-3	10-20
<i>Cirrhose biliaire primitive</i>	5-10	50-100
<i>Exposition au virus A*</i>		500 000
<i>Exposition au virus B**</i>		30 000
<i>Infection chronique par le virus B***</i>		3 000
<i>Infection chronique par le virus C</i>		
Carcinome hépato-cellulaire		10 000
<i>Hémochromatose héréditaire</i>		
<i>Maladie de Wilson</i>	30-40	
<i>Syndrome de Gilbert</i>	30-35	1 5000-2 000
<i>Kyste simple du foie</i>	0,3-0,4	10-15
<i>Hémangiome du foie</i>		30 000
		30 000
		30 000

* Sujets ayant des Anticorps de types IgG contre le virus de type A.

** Sujets ayant l'antigène HBs ou l'anticorps anti-HBs.

*** Sujets porteurs chronique de l'antigène HBs.

Cependant, les chiffres différents beaucoup d'un pays à l'autre. La cirrhose est moins présente dans les pays où la consommation d'alcool est faible (Tableau 2). L'infection chronique par le virus de l'hépatite B et beaucoup plus élevée dans l'Afrique inter-tropicale, l'Asie Sud-est, l'Extrême-Orient mais également dans le Bassin Méditerranéen. (14).

8 La Régénération hépatique

Les cellules hépatiques ont une durée de vie de 300 à 500 jours, dans un foie au repos, les rares divisions des cellules voisines permettent de remplacer les hépatocyte qui disparaissent à raison d'une division pour 10000 cellules. En réponse à une perte tissulaire, suite à des agressions constantes par des agents toxiques et pathogènes, le foie peut initialiser un puissant processus de régénération.

La majorité des pathologies du foie entraînent des lésions tissulaires, dont l'évolution et le pronostic seront conditionnés par sa capacité régénérative. Toutefois, si 75% de la masse du foie est réséquée chirurgicalement (hépatectomie), une restitution complète du poids du foie est observée en quatre semaines chez l'homme. Après

hépatectomie chaque hépatocytes peut se diviser une à deux fois (en moyenne 1,6 cycles de réplication) expliquant la récupération de la masse hépatique. Cette capacité de régénération est itérative car elle perdure après plusieurs résections successives.

Cette régénération anatomique est également fonctionnelle, elle est une réponse rapide permettant de faire face à une insuffisance hépatique aigue, de guérir les nécroses hépatiques, et autorisant les exérèses chirurgicales les plus étendues. En clinique, si la régénération ne peut s'initialiser, la situation est extrêmement critique. (20)

Il est à noter qu'il ne s'agit pas d'une régénération au sens propre du terme. (20,21).

L'anatomie du foie n'étant pas récupéré, il serait approprié de parler d'hyperplasie, ou de croissance compensatoire. (22,23)

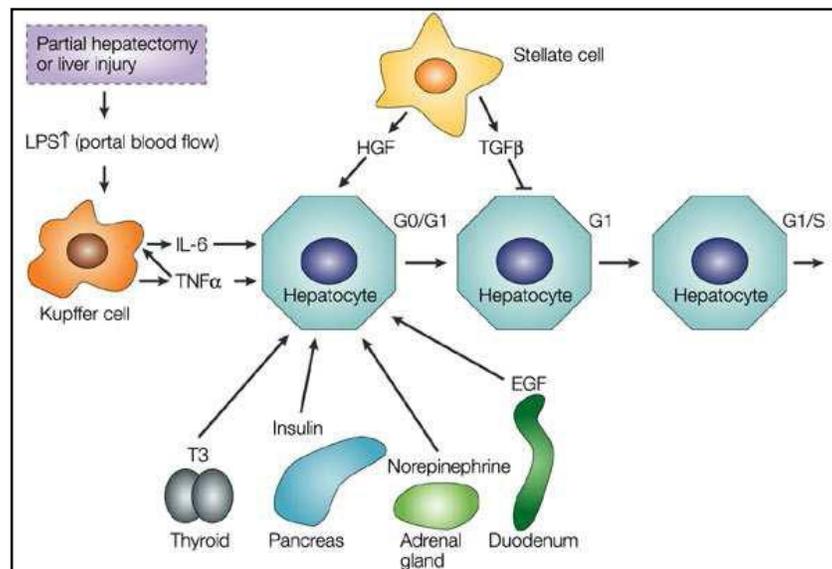


Figure 14 : étape de la régénération hépatique (20).

8.1 La Régénération poste hépatectomie partielle

Les capacités de régénération du foie ont été observées et étudiées par de nombreux auteurs dans des modèles expérimentaux d'hépatite ou suite à une hépatectomie dans un modèle 'petit animal' ou chez le primate non humain (24, 25).

Huggins et Anderson (26) ont ainsi les premiers rapportés, en 1931, qu'après hépatectomie partielle à 70% chez le rat (c'est-à-dire excision des lobes gauche et médian) les lobes résiduels augmentaient de volume et le foie reprenait sa taille initiale de 7 à 10 jours après l'intervention (27).

La capacité du foie à régénérer est presque infinie, comme il l'a été montré par des résections hépatiques successives répétées chez le rat (28). La voie de signalisations intracellulaires impliquées au cours de la régénération hépatique sont multiples : Signalisation à partir du TNF récepteur, de récepteurs couplés aux protéines G, de récepteurs à activité tyrosine Kinase ou de récepteur impliquant une signalisation de type JNK/STAT (23, 29,30).

Les hépatocytes dépendent des facteurs physiologiques moléculaires (dont TNF, IL6, HGF, EGF), provenant essentiellement des cellules non parenchymateuses pour pouvoir se répliquer (31).

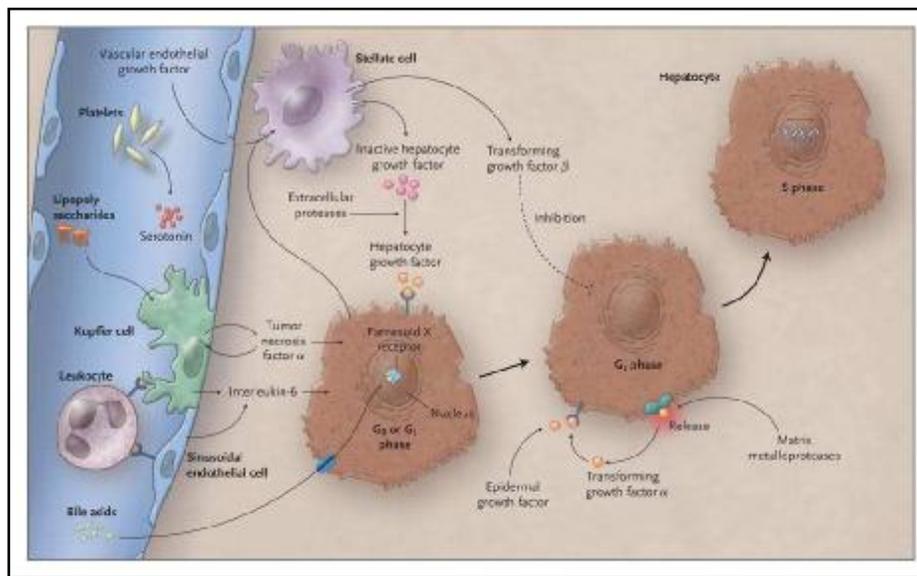


Figure 15 : voies de régénération hépatique suite à une hépatectomie (31).

8.2 La Régénération hépatique post-apoptose et/ou post-nécrose

La mort cellulaire est mécanisme important impliqué lors d'atteintes hépatiques dues à des drogues médicamenteuses, à la cirrhose, de Wilson, des cancers hépatiques, des maladies hépatiques auto-immunes, des hépatites virales, l'apoptose, c'est-à-dire la mort cellulaire programmée, à été impliquée dans ces atteintes hépatiques (32, 33).

A la différence de la mort cellulaire programmée, la mort cellulaire accidentelle (ou nécrose), est due à une dégradation incontrôlée de la cellule avec destruction rapide des organites intra cytoplasmiques, perte de l'intégrité membranaire suite a une forte réponse de type inflammatoire (34).

La régénération hépatique dans des cas de cirrhoses ou d'apoptose/ nécrose hépatiques apparaît différente qu'après hépatectomie. On assiste en effet à des modifications structurales et métaboliques des cellules présentes dans le tissu soumis au processus de régénération hépatique (35). Il a été suggéré que dans ce cas, les cellules souches seraient sollicitées pour participer à la régénération du foie (36, 37,23).

Il faut noter que dans certaines situations cliniques, parmi les quelles on peut citer des atteintes toxiques aiguës grave, de stéatose hépatique, d'infection chronique hépatique et les patients en phase terminale de cirrhose, la régénération hépatique n'est pas assez importante pour permettre la survie de l'individu (30, 38).

II La cirrhose

1 Introduction

La cirrhose du foie est un syndrome dont la définition est anatomo pathologique(39), elle est définie par l'existence d'un trouble architecturale diffuse du parenchyme hépatique (fig16) caractérisé par l'existence d'une fibrose entourant des nodules hépatocytaires dits de régénération (40).

Il représente la dernière étape de lésions hépatiques chroniques de causes diverses, qui peuvent être d'origine virale, alcoolique, toxique, auto-immunes, métaboliques ou ischémiques (41, 42).



Figure 16 : foie cirrhotique (40).

2 Epidémiologie

La cirrhose et l'affection hépatique chronique étaient la 10^{ème} principale cause de la mort pour les hommes et la 12^{ème} pour les femmes aux Etats-Unis en 2001, tuant environ 27.000 personnes tous les ans (43).

En France, la prévalence de la cirrhose environ de 1500 à 2500 cas par million d'habitants, le nombre de décès est environ à 15000 décès par an (44).

3 Facteur Favorisants

L'étiologie est importante et conditionne la conduite thérapeutique. Il faut souligner la possible coexistence de plusieurs étiologie, mais il existe deux grandes causes de cirrhose : L'alcool et les virus. L'alcool est le plus souvent responsable d'une forme micronodulaire donnant des petits nodules de régénération, alors que la cirrhose d'origine virale donne le plus souvent des formes macro nodulaires. (47).

Les principales étiologies des cirrhoses (47) sont regroupées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Étiologies des cirrhoses (42).

Drogues et toxiques	<ul style="list-style-type: none">• Alcool• Méthotrexate• Isoniazide
Infections	<ul style="list-style-type: none">• Hépatite B• Hépatite C• Schistosomiase

Auto-immunes	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatite chronique active • Cirrhose biliaire primitive
Métaboliques	<ul style="list-style-type: none"> • Hémochromatose • Maladie de Wilson • Déficit en alpha 1 antitrypsine • Galactosémie • Glycogénoses
Obstructions biliaires	<ul style="list-style-type: none"> • Atrésie • Sténose • Calcul • Cholangite sclérosante
Vasculaires	<ul style="list-style-type: none"> • Budd-Chiari • Maladie veino-occlusive

4 Physiopathologie de la cirrhose

Les critères pathologiques cardinaux sont des lésions chroniques irréversibles du parenchyme hépatique et comportent une fibrose extensive associé à la formation de nodules de régénération (46).

Plusieurs phénomènes participent aux lésions des cellules hépatiques(fig 17) :

- Une carence en HTP due à des altérations du métabolisme cellulaire ;
- La formation accrue de métabolites de l'oxygène très réactif (O_2^- , OH_2^- , H_2O_2) ;
- Associée à une carence simultanée en antioxydant (glutathion) et/ou à une atteinte des enzymes protecteurs (glutathion peroxydase, super oxyde dismutase).

Les métabolites de l'oxygène réagissent, entre autre, avec les acides gras insaturés des phospholipides (lipoperoxydation), ce qui conduit à une lésion de la membrane plasmique et des organites cellulaires (lysosomes, réticulum, endoplasmique) les lésion provoquent une augmentation de la concentration intracellulaires de calcium, ce qui active des protéases et d'autre enzymes, provoquant finalement des lésions cellulaires irrversibles (45).

La fibrose hépatique se déroule en plusieurs étapes. Lors de la mort des hépatocytes lésés, les enzymes lysosomiaux déversés vont libérer, entre autres, des cytokines issues de la matrice extra cellulaire. Les cytokines el les débris cellulaires provenant des cellules mortes provoquant l'activation des cellules de Kupffer dans les sinusoides des hépatiques et attirent des cellules inflammatoire. Les cellules de Kupffer et les cellules inflammatoires recrutées vont maintenant sécréter divers facteurs de croissance on cytokines qui :

- Transforment les cellules hépatiques accumulant des graisses (cellules de Ito) myfibroblastes ;
- On vertissent les monocytes circulants en macrophages activés et déclenchent la prolifération des fibroblastes.

L'action chimiotactique du TGF β (transforming growth factor β) et de MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1). Dont la sécrétion à partir des cellules de Ito et à son tour stimulée par le TNF α (tumor necrosis factor α).

Le PDGF (platelet deriveal growth factor) et l'interleukine, renforce ce processus comme le font une série d'autres signaux, entre autres, le TGF β .

Le résultat de cette multiplicité d'interactions est une augmentation de la synthèse de la matrice extracellulaire par les myofibroblastes et les fibroblastes. Ceci signifie un dépôt accru dans l'espace de disse, de collagènes (type I, III, IV) de protéoglycane et de glycoprotéine (47).

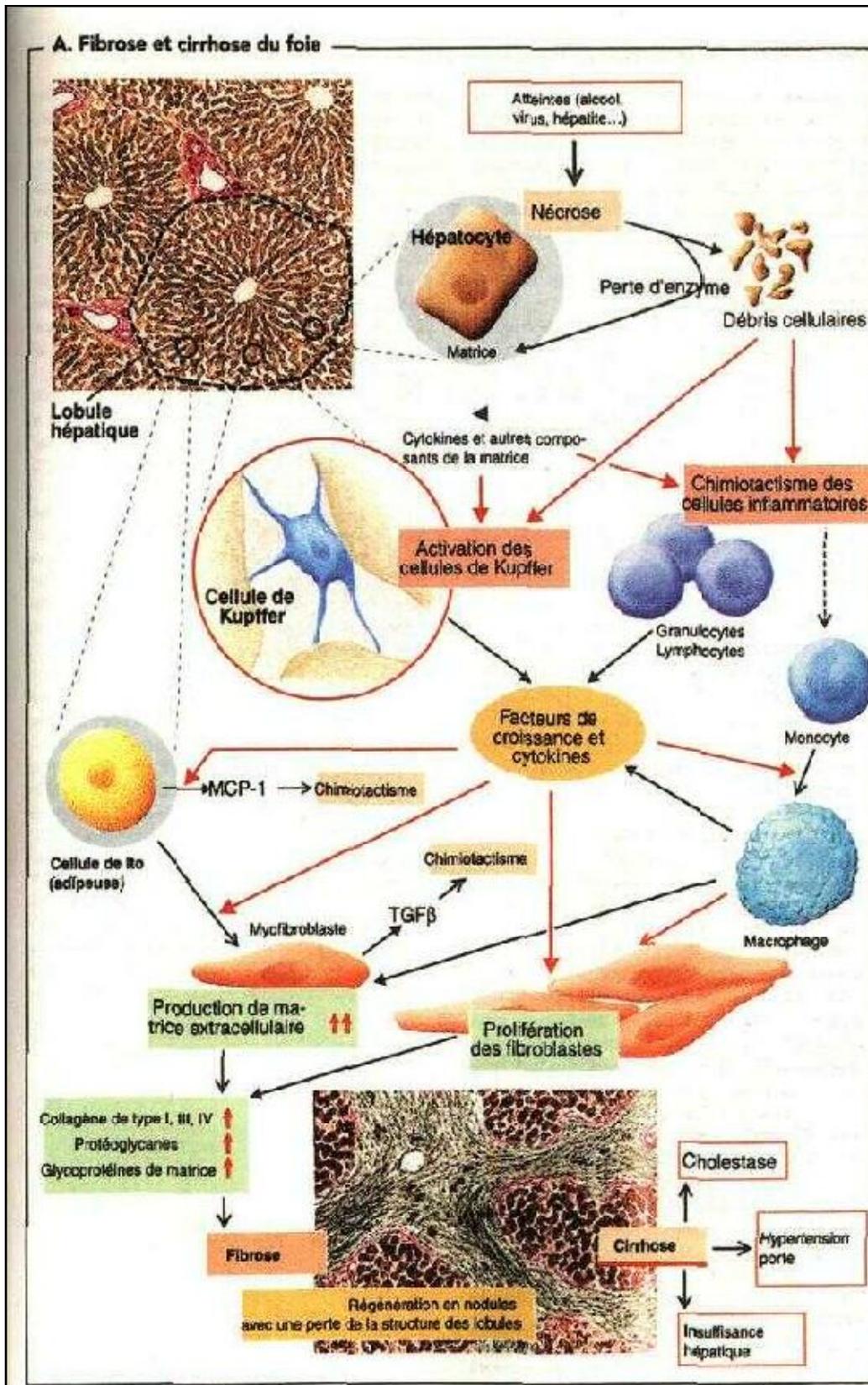


Figure17 : fibrose et cirrhose hépatique. (47)

5 Tableau Clinique

Cliniquement, l'évolution de la cirrhose peut être divisée en deux périodes : Cirrhose non compliquée (compensée) et cirrhose compliquée (décompensée).

5.1 Cirrhose non compliquée (compensée)

Cette forme peut se développer de manière latente sans manifestation fonctionnelle ni complication. Pendant cette période qui dure de plusieurs mois à plusieurs années, les patients sont généralement peu symptomatiques (48). On peut distinguer plusieurs étapes. La cytolyse hépatique, l'apoptose hépatique, l'inflammation hépatique et la fibrose hépatique.

5.1.1 Cytolyse hépatique

Les substances dosées en clinique et qui permettent d'apprécier l'existence et l'intensité de la cytolyse sont les transaminases. (49, 50).

5.1.2 Apoptose hépatique

Les agents agressifs provoquant dans une surexpression du récepteur Fas dans les hépatocytes voisins ou les mêmes hépatocytes, la voie du récepteur Fas est la voie prédominante d'induction de l'apoptose hépatique (51, 52, 53).

5.1.3 L'inflammation

Lors de la mort des hépatocytes lésées, les enzymes lysosomiaux déversés vont libérer (54), entre autres, des cytokines issues de la matrice extracellulaire. Les cytokines et les débris cellulaires provenant des cellules mortes provoquent l'activation des cellules de Kupffer dans les sinusoides hépatiques et attirent des cellules inflammatoires (granulocytes, lymphocytes et monocytes), les cellules de kupffer et les cellules inflammatoires recrutées vont maintenant sécréter divers facteurs de croissances ou cytokines qui sont à l'origine de fibrose (47- 55).

5.1.4 Fibrose Hépatique

D'après Lamireau et al (2002) la fibrose hépatique est définie par l'accumulation excessive de matrice extracellulaire dans le parenchyme hépatique, c'est un processus cicatriciel faisant suite aux lésions chronique du foie (56).

5.2 Cirrhose Compliquée (Décompensée)

Lorsque les manifestations cliniques apparaissent, on parle de cirrhose compliquée, c'est le cas d'une agression prolongée où la fibrose est généralement irréversible en raison de pontages intra et intermoléculaires touchant les gros faisceaux de collagène (57).

Dans ces conditions, une régénération fonctionnelle correcte n'est plus possible et il y'a une régénération anarchique des hépatocytes restant, aboutissant à la constitution de nodules de régénération (la fibrose empêche la reconstitution de lobules normaux) ayant perdu les connexions vasculaires et biliaires. Les conséquences de cette progression sont :

- l'insuffisance hépatique.
- L'hypertension portale.
- Une cholestase, L'obstruction des voies biliaires, on l'arrêt de la formation de la bile du fait d'une atteinte des hépatocytes. La diminution ou l'arrêt de la formation de la bile (58).

Ces conséquences sont responsables des principales complications : ascites, hémorragie, digestive, encéphalopathie, ictère (47).

6 Examens Biologiques (Moyens non invasifs)

6.1 Signe Biologique

Au cours de la cirrhose, les signes biologiques sont dus principalement à l'évolution vers une insuffisance hépatocellulaire et une hypertension portale. Parmi les nombreux paramètres biochimiques perturbés par l'insuffisance hépatocellulaire, les plus souvent déterminés sont le taux de prothrombine (TP), l'albumine et la bilirubine, la diminution du TP permet d'évaluer globalement la synthèse hépatique

des facteurs I, II, V, VII et X de coagulation, l'hypo albuminémie retrouvée est aussi due à la diminution des fonctions de synthèse hépatique, l'hyper bilirubinémie de type mixte, d'intensité variable, est la conséquence de l'altération de la fonction biliaire. Il existe fréquemment une élévation des transaminases (ASAT et ALAT), reflétant l'activité de la maladie causale. Il peut exister une élévation de l'activité des phosphatases alcalines et de Gamma glutamyl transférase

L'augmentation des immunoglobulines est le résultat de leur synthèse exagérée par une stimulation antigénique anormale. (44).

6.2 Les marqueurs sanguins

Des très nombreux examens biologiques ont été proposés comme marqueurs non invasifs de fibrose permettant une alternative à la ponction biopsie du foie (44).

6.2.1 Les marqueurs usuels du bilan

Ce sont l'aspartate aminotransférase ou ASAT et l'alanine aminotransférase ou ALAT, le taux de prothrombine TP et les plaquettes.

Diverses études ont rapporté qu'un ratio ASAT/ALAT > 1 a une valeur prédictive positive pour le diagnostic de cirrhose virale.

- Le taux de prothrombine (TP) à lui seul est un marqueur de cirrhose ou de fibrose sévère. Il a montré que le TP est un des meilleurs facteurs prédictifs de cirrhose avec une performance diagnostique élevée (86%) (59). Une valeur seuil de TP de 85% à valeur prédictive négative de cirrhose supérieure à 90% (60).
- Les plaquettes sont un signe biologique performant, une baisse isolée des plaquettes a une excellente valeur prédictive de cirrhose (59) ainsi qu'un chiffre inférieur à $< 140000/\text{mm}^3$ (61).

6.2.2 Les marqueurs ne faisant pas partie du bilan usuel mais dosées en routine

L'alpha-2- macroglobuline ($\alpha_2\text{M}$), Apo lipoprotéine A₁ (ApoA₁), haptoglobine, paramètres permettant de suivre le développement de la fibrose (62).

- L'acide hyaluronique (AH), marqueur direct de fibrose, entre dans la composition de la matrice extracellulaire du foie, au seuil de 60 mg/L la valeur diagnostique pour la cirrhose est égale à 80% (63)
- Le fibrotest : combine trois variables (α_2M , haptoglobine, ApoA₁, bilirubine totale, δ GT), l'étude initial avait pour but principal de différencier les fibroses minimales (F₀, F₁) des fibroses significatives (F₂ à F₄) (24) et montrait que pour un indice supérieur à 0.6 la probabilité d'une fibrose significative est d'au moins 90%. (44).

Tableau 4 : Examens biologiques nécessaires à la consultation spécialisée en vue du Diagnostic de cirrhose (44)

Testes biologiques Sanguins.	Variation recherchées et seuils.
Hémogramme	Thrombopénie, leuco-neutropénie Macrocytose.
Bilirubine totale, activité des Aspartate-amino transférase (ASAT), Alanine-amino Transférase (ALAT), Glutanyl transférase (δ GT) et Phosphatase alcaline (PAL).	Augmentation.
Electrophorèse des protéines	Bloc B- δ Hypoalbuminémie.
Taux de prothrombine (TP)	Diminution.
Glucose Triglycérides Cholestérol	Augmentation Triglycérides <1,50 g/l HDL-cholestérol > 0,40 g/l LDL- cholestérol < 1,60 g/l .

Ferritine	> 300µg/l chez un homme > 200 µg/l chez une femme
Coefficient de saturation de la transferrine	Augmentation > 45%.
Antigène HBS	Positivité
Antigène anti-HBs	Positivité
Antigène anti-HB	Positivité.
Anticorps anti-VHC	Positivité.

6.3. Bilan étiologique

Du fait de l'association fréquente de plusieurs étiologies de cirrhose et de Comorbidités, le diagnostic étiologique est réalisé grâce à une combinaison de données cliniques, biologique et morphologique(Tableau 5).

Outre un interrogatoire est un examen clinique centré sur la consommation d'alcool et le calcul de l'indice de masse corporel, le bilan comprend les principaux examens biologiques nécessaires au diagnostic des étiologies les plus fréquents de cirrhose (tableau 5).

A ce stade la réalisation d'une PBH peut être nécessaire au bilan étiologique, notamment lorsque son résultat peut influencer la conduite thérapeutique (identification et traitement de la cause principale de la cirrhose, lute contre les Comorbidités). (44)

Tableau 5 : Bilan étiologique d'une cirrhose (44).

Causes		Examen biologique
Alcool		VGM (Macrocytes), ASAT/ALAT>1, δGT.
Infection viral C		Anticorps Anti-HCV, ARN HCV
Infection viral B+/-D		Antigène HBS, Anticorps HBS, Anti Delta si anti HBS+
Syndrome métabolique		Cholestérolémie, triglycéridémie, Glycémie à jeun
Hémochromatose		Coefficient de saturation de la transferrine, ferritinémie Recherche d'anomalies génétique du gène HFE à type d'homozygotie C282Y voire hétérozygotie composite C282Y/ H63D
Hépatopathie Auto- immunes	Hépatite auto-immunes	Anticorps anti-muscle lisse, anti-réticulum endoplasmique (LKM-1), antinucléaires
	Cirrhose biliaire primitive	Anticorps antimitochondries de type M2 Augmentation des PAL et des IGM
	Cholangite sclérosante primitive	Anticorps antineutrophiles cytoplasmique périmucléaires (P-ANCA) Augmentation des PAL
Maladie de Wilson		Augmentation de la cupurie des heures Diminution de la céruléoplasmine et de la cuprémie Augmentation du cuivre intra-hépatique > 250 µg/g de foie sec

7 Evaluation de la sévérité de la cirrhose

Quand le diagnostic de cirrhose est établi, un bilan initial (tableau 6) doit être réalisé de façon systématique dans le but d'évaluer la sévérité de la cirrhose et de mettre en place une surveillance ultérieure ou un traitement. Cette évaluation est réalisée par le score de Child-pugh (44).

Tableau 6 : classification de Child-Pugh (44).

	01 point	02 points	03points
Albuminémie (g/l)	>35	28-35	<28
TP(%)	>54	44 -55	<44
Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	<35	30-50	>50
Encéphalopathie	0	asterixis	Confusion ou coma
Ascite	0	Lame (+)	Volumineuse (++)

Score	Classe	
5 -6	Child A	Modéré.
7 -9	Child B	Sévère.
10 -15	Child C	Grave.

Le score est établi à partir de cinq variables : ascite, encéphalopathie, taux de prothrombine (TP), bilirubine et albumine. Chacune est répartie en trois classes de sévérité de la sémiologie : normale ou sub-normale, anormale modérée anormale sévère, chaque classe étant affectée d'un coefficient de 1 à 3 respectivement. L'addition de ces trois coefficients pour les cinq classes donne le score global dont l'échelle varie de 05 à 15. On peut utiliser une classification plus simple, où ce score est réparti en trois classes de gravité. (64)

En cas de cirrhose compensée, la plupart des malades sont classe A, la cirrhose décompensée correspond à une classe B et C. Ce score ne prend pas en compte certaines complications de la cirrhose telle l'hémorragie digestive ou le carcinome hépatocellulaire(63).

8 La ponction- biopsie hépatique PBH (Moyens invasifs)

8.1 Introduction

L'examen anatomopathologique d'un fragment du foie obtenu par ponction biopsie qui est aujourd'hui un élément essentiel pour le diagnostic et l'évaluation des atteintes chroniques du foie , les indications de la ponction biopsie hépatique ont augmenté au cours des deux dernières décennies, notamment en raison de l'augmentation la fréquence des hépatites chroniques virales C et de son dépistage .Le nombre actuel est estimé à environ 16000 ponctions hépatiques qui sont réalisées chaque année en France dans le cadre d'atteintes hépatiques diffuse. L'examen anatomopathologique du foie reste actuellement l'examen de référence (*gold standard*) pour apprécier le degré et la distribution des principales lésions hépatiques, outre son apport diagnostique, il permet de préciser le stade d'évolution de la fibrose dont l'importance est décrite de façon qualitative, ou mieux par des scores semi-quantitatifs(64) qui présente une variabilité importante et sont difficilement reproductible sauf pour le score metavire(65).

La ponction biopsie du foie est un geste invasif qui comporte des risques et qui ne peut pas donc être pratiqué facilement, les complications les plus fréquentes

sont la douleur ou le malaise vésical qui ne présentent pas de gravité, sauf en cas de choc vésical. Les complications majeures, plus rares, sont l'hémorragie, la péritonite biliaire, la perforation d'un organe intra-abdominale et le pneumothorax. Le risque de décès est faible, lié presque exclusivement aux complications hémorragiques, d'une complication sévère dans 3 cas sur 1000 et d'un décès dans 3 cas sur 10000(66).

8.2 La technique de la PBH

La technique la plus utilisée pour réaliser une PBH est la technique transpariétale décrite par Menghini il y a presque 50 ans (67). Depuis cette époque, le matériel utilisé a évolué, de l'aiguille décrite à l'origine, au trocard automatique actuel (68). Les ponctions à l'aiguille fine semblent entraîner moins de complications (69), alors que les trocards automatiques entraînent davantage de douleurs (70). Une échographie récente permet de apprécier la taille et la position du foie et de la vésicule biliaire et de rechercher une lésion focale (71).

9 Etude Anatomopathologique

9.1. Arguments de diagnostic

Le diagnostic histologique des cirrhoses micronodulaires est le plus souvent aisé, même sur biopsie à l'aiguille, les nodules et la fibrose étant bien apparents, à l'inverse, le diagnostic de cirrhose macronodulaire est bien plus délicat. Popper (80) puis Scheuer(82) ont proposé des critères diagnostiques de cirrhose macronodulaire qu'ils ont classés du plus pertinent au moins spécifique (tableau 7).

En dehors de la présence de nodule et/ou de fibrose, sont prises en compte toutes les modifications histologiques secondaires à la constitution d'une cirrhose. La fragmentation de la carotte, associée à la présence d'un fin liseré fibreux autour des parcelles, est suggestive d'une cirrhose constituée. De même un excès de veines centrolobulaires, des septa fibreux reliant espaces portes et veines centrolobulaires et la présence de foyers de régénération doivent faire évoquer le diagnostic. Dans les critères relatifs, Scheuer inclut la mise en évidence d'un excès de protéine associée au cuivre (80).

Tableau 7 : Critères diagnostiques de la cirrhose sur biopsie à l'aiguille (76).

Poper(13)	Scheuer (14)
<p>Nodules cerclés par la fibrose</p> <p>VCL au contact de septa</p> <p>Septa reliant VCL et espaces portes</p> <p>Fragmentation</p> <p>Perturbations architecturales :</p> <ul style="list-style-type: none"> -travées hépatocytaires épaisses -pléomorphisme cellulaire -répartition inégale des vaisseaux -excès de VCL -absence de lipofuscines centrolobulaires 	<p>Critères majeurs</p> <p>Présence de nodules</p> <p>Travées fibreuses</p> <p>Critères relatifs :</p> <p>Fragmentation</p> <p>Structure anormale</p> <p>Modifications hépatocytaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> Régénération Pléiomorphisme Dysplasie Protéine associée au cuivre

VCL: Veine centrolobulaire.

9.2 Lésions élémentaires

a / Macroscopie

L'examen macroscopique demeure une étape majeure du diagnostic anatomopathologique de cirrhose car il permet d'affirmer le caractère diffus de l'atteinte hépatique et la présence d'une nodulation du foie dont il apprécie en outre le volume, la surface la consistance et la coloration. (73).

En 1968, Scheuer a proposé de classer les cirrhoses en formes micronodulaires, macronodulaires et mixte (83). Cette classification, reprise par l'OMS en 1977 (74), est toujours d'actualité. Une cirrhose est dite micronodulaire si la quasi-totalité des nodules ont un diamètre inférieur ou égal à 3mm (figure 20), macronodulaire dans les cas où une majorité de nodule ont un diamètre supérieure à 3mm (figure 21) et mixte lorsque coexistent des nodules de moins et de plus 3mm. La partition entre formes micronodulaire et macronodulaire rend, en réalité, compte de stades évolutifs successifs, la cirrhose macronodulaire étant, bien souvent, l'aboutissement de phénomènes régénératifs au sein d'une cirrhose micronodulaire (74.75). Il a d'ailleurs été démontré, au cours des cirrhoses alcooliques, que la taille des nodules augmentait avec le temps cette filiation permet de comprendre l'existence des formes mixtes et des formes intermédiaires décrites par Macaween et Scott (75). Il semble, toutefois, que certaines cirrhoses macronodulaires, notamment virales et auto-immunes, ne présentent pas de phase micronodulaire(76).

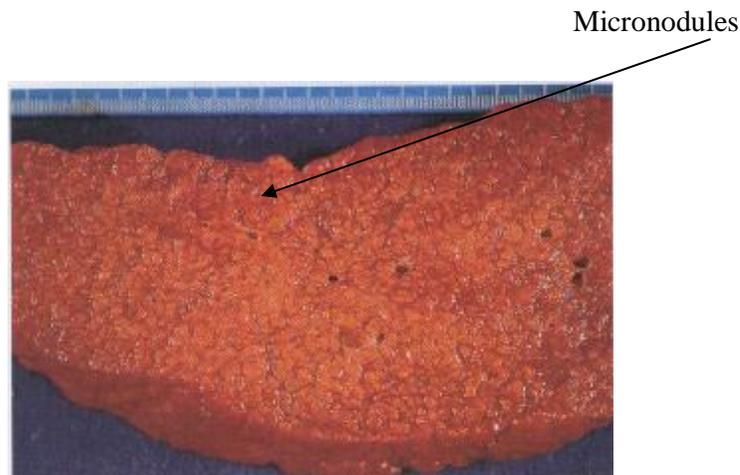


Figure 20 : Cirrhose micronodulaire: tranche de section d'une pièce d'hépatectomie mettant

En évidence de multiples nodules réguliers et de petite taille (73).

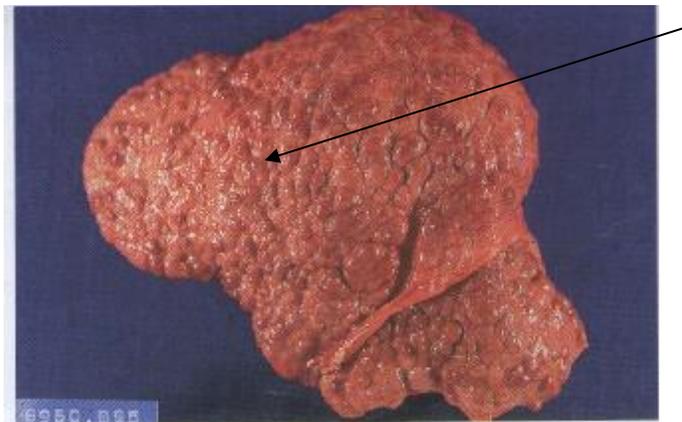


Figure 21: Cirrhose macronodulaire.(73)

- le volume du foie cirrhotique est tantôt augmenté (cirrhose hypertrophique), tantôt diminué (cirrhose atrophique), des cirrhoses atropho-hypertrophiques, définies par l'augmentation de volume d'un lobe et la diminution de l'autre, ces formes correspondraient plus à des lésions focales associées à une hypertrophie compensatrice qu'à de réelles cirrhoses. L'atrophie est plus fréquente au cours des cirrhoses micronodulaires. (76).
- La surface du foie cirrhotique est toujours anormale, son aspect va d'un fin granité homogène (comme au cours des cirrhoses micronodulaire) à une déformation totale réalisant la cirrhose à nodules géants. La capsule de Glisson est parfois épaissie par une fibrose blanchâtre d'aspect dépoli (77).
- La fibrose confère au foie cirrhotique une consistance indurée bien mise en évidence cliniquement (aspect tranchant du bord inférieur) et, macroscopiquement, à la coupe (résistance opposée au couteau). Le ratio fibre/parenchyme est plus élevé au cours des cirrhoses micronodulaires que des cirrhoses macronodulaires, même si les septa fibreux y sont souvent plus fins(76).
- La fibrose apparaît sous la forme de tractus, de bandes ou de plages blanchâtres. Les nodules parenchymateux sont, le plus souvent, d'une couleur rose-rouge. Certains s'individualisent en raison d'une vascularisation défailante (pâleur liée à une

ischémie) ou, au contraire excessive (aspect rouge foncé secondaire à des remaniements congestifs ou (et hémorragiques), ou d'une surcharge biliaire (coloration verdâtre), sidérique (aspect rouille) ou lipidique (couleur jaunâtre). Ces modifications focales n'ont, en règle, aucun lien avec l'étiologie de la cirrhose (78).

b / Microscopie

L'examen histologique peut porter sur une pièce opératoire (hépatectomie partielle ou totale) mais aussi sur des biopsies hépatiques obtenues par voie chirurgicale, transpariétale ou transjugulaire. Cependant ces dernières n'intéressent qu'un faible échantillon de foie et, de ce fait, ne sont pas toujours représentatives des modifications architecturales de l'organe. La coloration standard étant insuffisante pour étudier la fibrose et la trame réticulinique. (73).

1 Fibrose

La fibrose correspond à une augmentation de la matrice extracellulaire liée à trois types de processus diversement associés :

- Accroissement harmonieux de tous les constituants physiologique de la matrice.
- Modification sélective de tel ou tel constituants conduisant à un déséquilibre qualitatif des différents composants de la matrice.
- Répartition nouvelle, au sein du lobule, de cette matrice (79).

La mise en évidence de la fibrose (figure 22) repose sur les colorations spéciales que sont le trichome de Masson, l'imprégnation argentique selon la méthode de Gordon Sweet et le rouge Sirius (77,71). Ces colorations ne sont pas équivalentes mais complémentaires: le trichome permet une étude globale, l'imprégnation argentique autorise une étude fine de la fibrose sinusoïdale et le rouge Sirius permettrait, après étude en polarisation, de différencier les fibroses encore réversibles de celles déjà fixées (84).

Popper [80] et Martin [77] distinguent deux types de la fibrose au cours des cirrhoses: la fibrose septale et la fibrose postnécrotique (collaps).

La fibrose septale est faite de tractus portocentrolobulaire ou interportaux. Ces septa sont d'épaisseur variable et contiennent des néo vaisseaux artérialisés réalisant des chunts portosystémique [76].

La fibrose de collaps réalise de larges plages de tissu conjonctif en remplacement de plusieurs lobules hépatiques adjacents. Au sein de ces zones, il existe des espaces portes résiduels, proches les uns des autres et entourés d'un tissu fibreux riche en cholangioles (77). Dans ce type de fibrose, Il existe aussi des shunts mais qui seraient liés aux phénomènes de capillarisation des sinusoides [63].

La fibrogenèse est un phénomène dynamique. Toutefois, l'état de cirrhose est considéré comme définitif, en dépit de quelques observations suggérant sa réversibilité (85).

Fibrose



Figure 22 : cirrhose (fort grossissement) (73)

2 Nodules

Histologiquement, les nodules diffèrent entre cirrhose micronodulaire et macronodulaire. Les cirrhoses micronodulaires sont constituées par des nodules dérivant d'un acinus voire d'une partie d'un acinus, alors que les nodules des cirrhoses macronodulaires (figure 23), englobent plusieurs acini (80). Il est alors possible de retrouver des espaces portes au sein des nodules de cirrhose macronodulaires, ce qui n'est pas le cas des cirrhoses micronodulaire.

Rappaport (81) a décrit trois types de nodules : atriadal, paratriadal, triadal-suisant, respectivement, l'absence, la persistance partielle ou la conservation complète des connexions vasculaire normales (81.73). Des études par marquage à la thymidine tritiée ont mise en évidence que seuls les nodules a-triadaux et, à un moindre degré, les nodules paratriadaux étaient le siège de phénomène de régénération. L'étude de l'activité régénérative est intéressante du point de vue pathogénique (77)

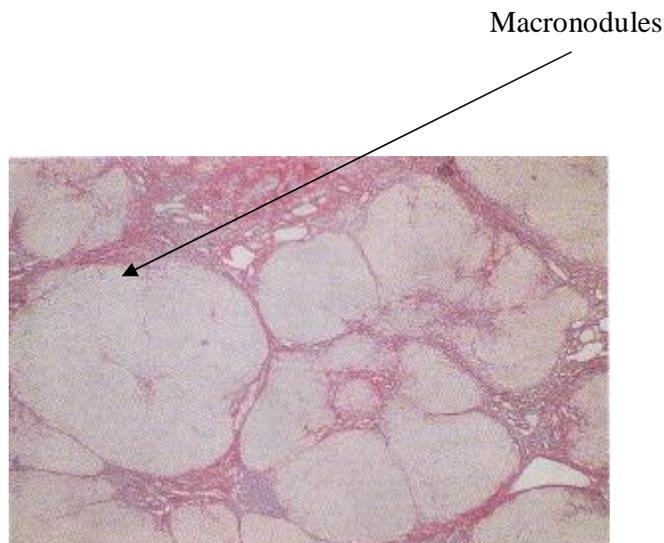


Figure 23 : cirrhose macronodulaire: La fibrose délimite des Nodules parenchymateux de taille variable dont certains Contiennent espaces portes. Rouge Sirius, /400.

3 Régénération

L'activité régénérative est marquée par des lésions architecturales et des lésions cytologiques. Dans les foyers de régénération, les travées sont épaissies et désorganisées. Elles comportent deux assises cellulaires voire plus, perdent leur disposition radiaire par rapport à la veine centrobarrique et tranchent ainsi sur les travées adjacentes qui restent monocellulaire et que, souvent, elles refoulent ou compriment. Par ailleurs, les cellules régénératives sont de plus grande taille toute en conservant un rapport nucléo cytoplasmique normal. Leur cytoplasme est volontiers clair et contient moins de dépôts positifs que celui des hépatocytes avoisinants (73).

4 Lésions Associées

Il existe fréquemment, au cours des cirrhoses, des lésions contingentes qui ne participent pas à l'établissement du diagnostic de cirrhose mais dont la reconnaissance est importante en raison de leurs possibles implications pronostiques (73).

5 Hépatocytes

Une transformation onocytaire (figure 24) des hépatocytes, qui prennent un aspect éosinophile et granité, est parfois retrouvée, surtout au sein des macronodulaires régénératifs [77]. Ces Cellules sont à différencier des hépatocytes en ' verre dépoli' liés à la présence intracytoplasmique de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (VHB).

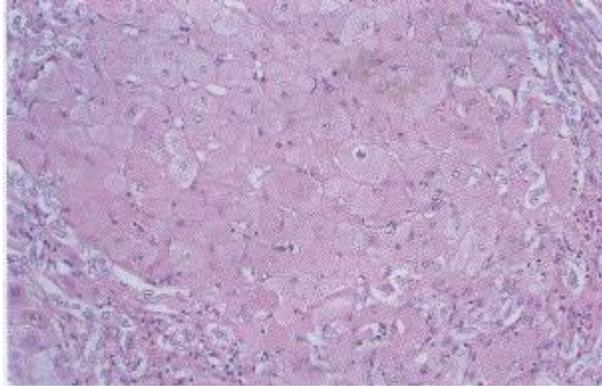


Figure 24: Transformation onocytaire au cours d'une cirrhose: un foyer d'hépatocytes au cytoplasme fortement éosinophile et finement granité.

Hématoxyline érythrosine safran, /400

Des remaniements ischémiques et/ou hémorragiques peuvent survenir le plus souvent localisé dans les nodules les plus volumineux.

Certains nodules, retrouvés surtout au cours des cirrhoses macronodulaires, peuvent présenter une cholestase essentiellement visualisée par ses conséquences que sont la dégénérescence plumeuse, l'accumulation de cuivre (coloration de la rhodanine) (figure 25), de la protéine associée au cuivre (coloration de l'orcéine modifiée) (86) et/ou la présence de corps de Mallory (76.)

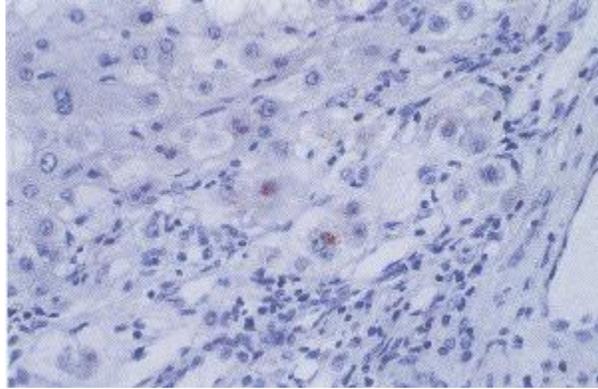


Figure 25 : Au sein de toute cirrhose, certains hépatocytes périportaux

Peuvent contenir des dépôts de cuivre, colorés en rouge par

la rhodanine Rhodanine, /400.

Ces nodules sont volontiers arrondis et cerclés par une fibrose concentrique, parfois œdémateuse. Cette cholestase est liée à l'obstacle mécanique que réalise la fibrose périportale.

Une surcharge sidérique est fréquemment retrouvée en cours de cirrhose quelle qu'en soit l'étiologie. Il s'agit d'une hépatosidérose essentiellement hépatocytaire, distribuée de façon hétérogène d'un nodule à l'autre et, en règle, peu marquée (figure 26 et 27). Fait important, les dépôts sidériques épargnent le tissu fibreux.

Il a été démontré qu'une telle surcharge, quelle qu'en soit l'intensité, n'était pas en rapport avec une hémochromatose associée mais bien secondaire à l'état de cirrhose (73).

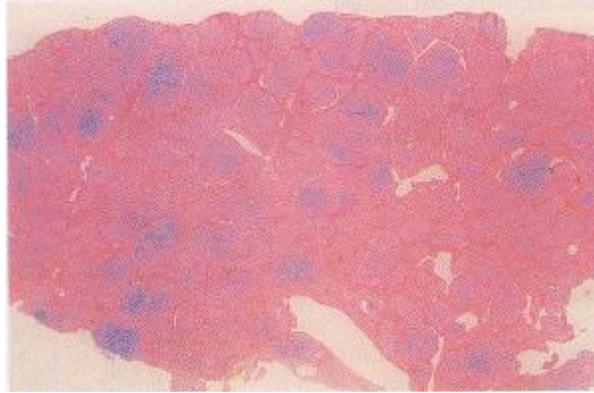


Figure 26 : La surcharge sidérique, repérée au sein d'une cirrhose non
Liée à une hémochromatose génétique, est parenchymateuse et focale.

Coloration de perls, /10.

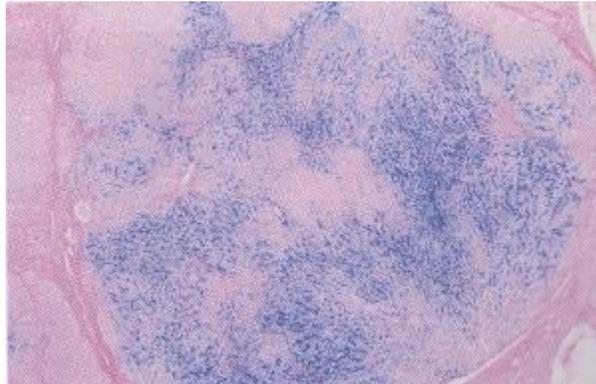


Figure 27 : Au sein des nodules surchargés

Les dépôts prédominent au contact des espaces portes. La fibrose ne

Contient pas des dépôts sidériques. Coloration de perls, / 100.

10 Complication des cirrhoses

Les complications de la cirrhose sont potentiellement graves:

Hypertension portale (HTP), à l'origine d'hémorragie par rupture de varices oesogastriques et d'encéphalopathie hépatique, infections du liquide d'ascite, syndrome hépatorénal et carcinome hépatocellulaire (55).

1. L'hypertension portale

L'HTP est l'une des principales complications de la cirrhose. Elle est définie par une augmentation de la pression dans le système porte, elle est estimée indirectement par un gradient de pression portocave ou hépatique (GPH) supérieure à 5 mm Hg (87).

Au cours de la cirrhose, l'HTP résulte de la combinaison d'une augmentation des résistances intrahépatiques et du débit sanguin portal, l'augmentation des résistances intrahépatiques résulte d'une cause mécanique et de phénomènes vasoactifs responsables d'une vasoconstriction, dus aux modifications anatomiques et architecturales du foie.

L'HTP associée à une vasodilatation artérielle splanchnique et systémique, en partie liée à une production excessive de NO, une augmentation de l'index cardiaque et une diminution des résistances vasculaires systémique(88), qui entretiennent et aggravent l'HTP en augmentant le débit sanguin portale(55).

2. Ascite

L'ascite est une complication fréquente qui révèle souvent la cirrhose, deux conditions sont nécessaires à son installation : L'HTP et l'insuffisance hépatorénale. À un stade avancé de la cirrhose. L'ascite est définie par la présence de liquide dans la cavité péritonéal, Elle se développe l'ors qu'il existe une hypertension portale et une rétention hydrosodée, toutes deux associées à une transsudation de liquide d'origine lymphatique (dont la synthèse est augmentée) des vaisseaux capillaires et veineux du système porte vers la cavité péritonéale (fig 28).

La présence d'ascite lors de cirrhose expose le patient au risque de développer des complications dont l'infection spontanée du liquide d'ascite. (89)



Figure 28 : Schéma des multiples facteurs en cause dans le développement de l'ascite dans la cirrhose. (90)

3. syndrome hépatorénal

La vasodilatation splanchnique due à l'HTP est prononcée et la diminution relative du débit cardiaque est à l'origine hypovolémie relative avec une diminution du volume sanguin "effectif" (Fig 29). Il en résulte une diminution de la perfusion rénale et de la pression artérielle moyenne responsable d'une diminution de la perfusion rénale avec une insuffisance rénale fonctionnelle définissant le syndrome hépatorénal (SHR) (91).

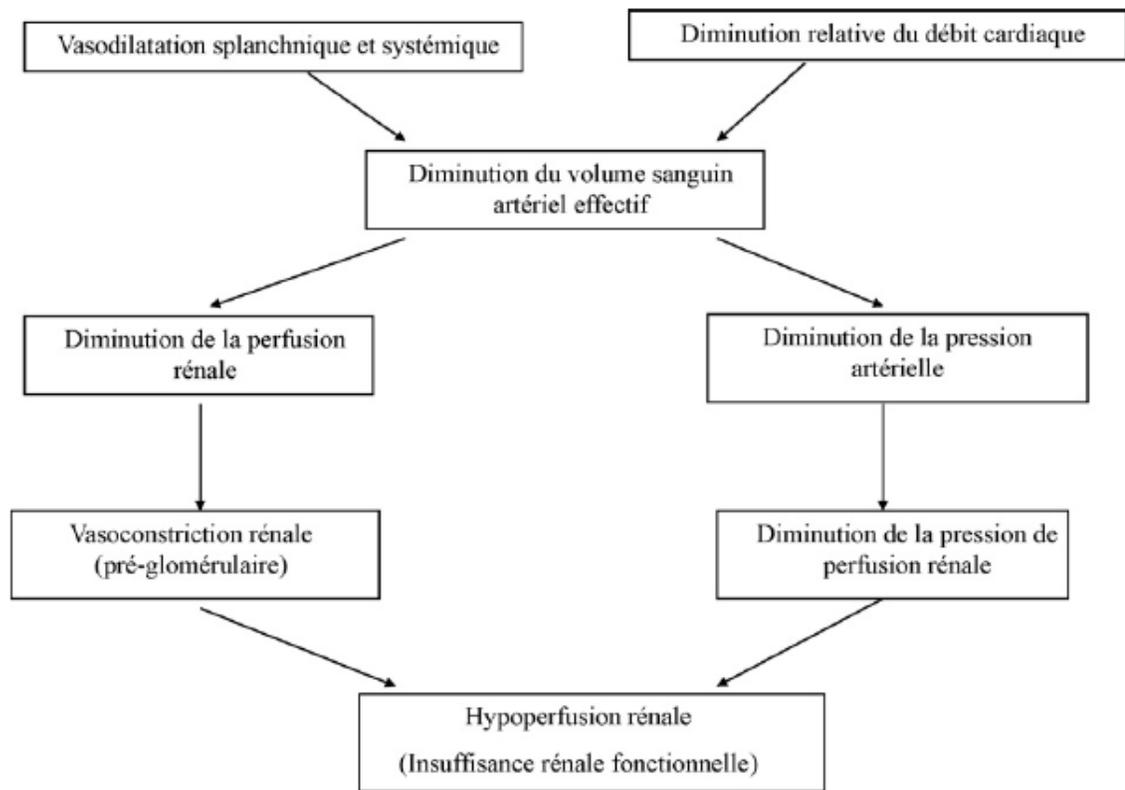


Figure 29 : Physiologie du syndrome hépatorénal. (55)

4. Le carcinome hépatocellulaire

La principale tumeur maligne du foie qu'est le carcinome hépatocellulaire se développe dans 90% des cas dans un foie qui est le siège d'une maladie chronique, chez des sujets ayant une cirrhose, le plus souvent d'origine alcoolique ou virale (B et C), mais aussi suite à une infection par une toxine cancérigène appelée aflatoxine B1. Ces causes entraînent tout d'abord une fibrose, suivie d'une cirrhose, qui fait le lit du carcinome hépatocellulaire (92).

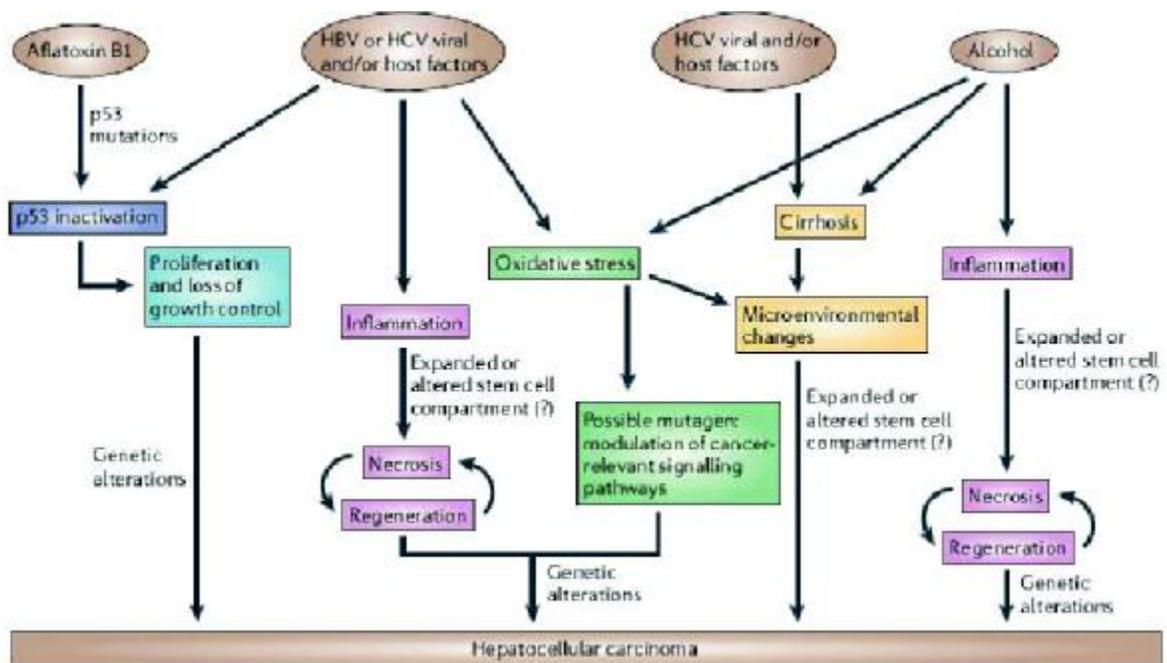


Figure 30 : Mécanisme de l'hépatocarcinogénèse pour les différents facteurs de risque (92).

11 Traitement

Le pronostic étant sombre lorsque premiers signes surviennent, il est important de prendre en charge le cirrhotique.

Pour traiter la cause et freiner l'évolution de la maladie, l'arrêt total de l'alcool est indispensable et un traitement par interféron en cas de cirrhose post-hépatite C est

nécessaire (74).en cas d'hépatite B, la laminière est également efficace (38).les maladies chroniques du foie arrivées à un stade évolué sont traitées par transplantation hépatique (76). Après la transplantation, un traitement immunosuppresseur (corticoïdes, ciclosporine, azathioprine) est nécessaire (77).

En cas des complications, les malades suivent un traitement symptomatique : diurétique, ponction d'ascite, prévention de la rupture de varices oesophagiennes (bêta-bloquants et/ou ligatures endoscopique selon le cas) (78).

CHAPITRE II

1 Matériel et méthodes

1.1 Lieu et période de l'étude

Notre stage s'est effectué au niveau du service d'Hépatogastroentérologie, du laboratoire central de Biochimie et du service d'Anatomie pathologie du **CHU de Constantine** durant l'année 2010/2011.

1.2 Population d'étude

Le travail a porté sur une population de 20 patients âgés de 21 ans à 56 ans, présentant tous une cirrhose hépatique.

1.3 Questionnaire et enregistrements

Un recueil de données a été effectué au niveau du service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Constantine., en étudiant les dossiers médicaux des patients (Annexe 1). Cela a permis d'une part, de rassembler les informations concernant les sujets (nom, prénom, âge, sexe, origine, situation familiale, diagnostique et les antécédents personnels et familiaux du patient.

1.4 Prélèvement et préparation des échantillons sanguins

Le prélèvement sanguin (2 ml) est réalisé par ponction veineuse au pli du coude sur tube sec ou sur tube contenant un anticoagulant (héparine. EDTA, héparine de lithium. Citrate. Fluorure). Il est centrifugé à 3000-5000 tours/min puis utilisé le jour même ou conservé à moins de 5 °C pendant 5 jours au maximum. (104)

2 Dosage des différents paramètres

Les dosages des marqueurs (transaminases, phosphatase alcaline et bilirubine totale) sont réalisés sur automate BECKMAN COULTER.

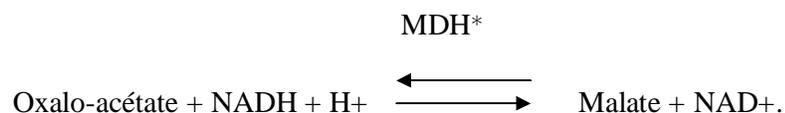
L'appareil est un analyseur clinique à accès aléatoire, le système SYNCHRON CX7/CX7 DELTA capable d'effectuer un large éventail de tests chimiques au cours d'une même série, est conçu pour la détermination qualitative in vitro des composants des liquides biologiques et des médicaments, ainsi que pour les déterminations qualitatives des drogues toxicomanogènes dans l'urine. Seuls les tests programmés par l'opérateur sont effectués. Entièrement automatisées, toutes les fonctions du sont sous le contrôle de microprocesseurs intégrés (105).

Le principe de l'appareil BECKMAN COULTER est basé sur l'intensité de la coloration selon 3 types de dosages :

- Type 0 qui signifié la méthode cinétique (enzymatique).
- Type 1 qui signifié α -méthode cinétique (calibrage).
- Type 2 qui signifié la méthode de point final (106).

2.1 Dosage de L'ASAT

Le principe de dosage repose sur la réaction suivante:



MDH* : Malate déshydrogénase

Le dosage de l'ASAT nécessite les réactifs suivants :

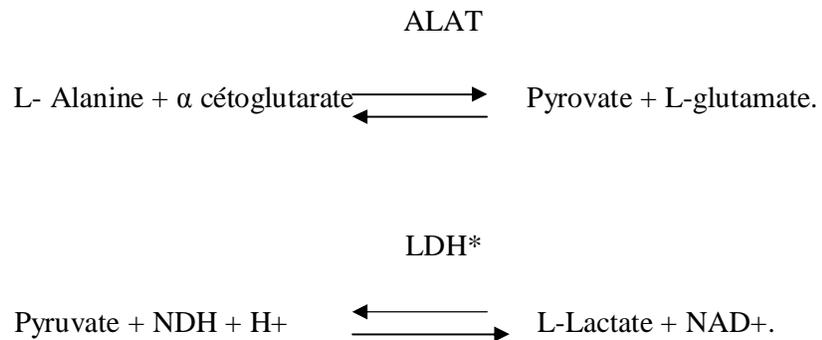
- α -cétooglutarate

- Malate déshydrogénase (MDH)
- L-Aspartate
- NADH

Il est réalisé selon le protocole suivant : 23 μ l d'échantillon sont mélangés à 250 μ l de réactifs (volume total), le dosage se fait à 37°C à 340 nm. L'activité de l'enzyme est exprimée en UI/l (106).

2.2 Dosage de l'ALAT

Le principe de dosage repose sur la réaction suivante:



LDH* : Lactate déshydrogénase

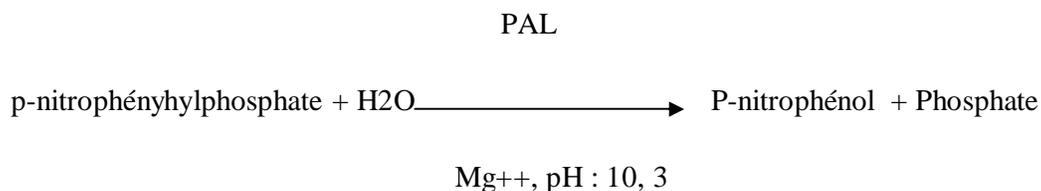
Le Dosage de l'ALAT nécessite les réactifs suivants :

- α - céto glutarate
- Lactate déshydrogénase (LDH)
- Tampon Tris
- NADH.

Il est réalisé selon le pronostic suivant : 23 µl d'échantillon sont mélangés à 250µl de réactifs (volume totale).le dosage se fait à 37°C à 340 nm. L'activité de l'enzyme est exprimée en UI/I (106).

2.3 Dosage de la PAL

Le principe de dosage repose sur la réaction suivante :



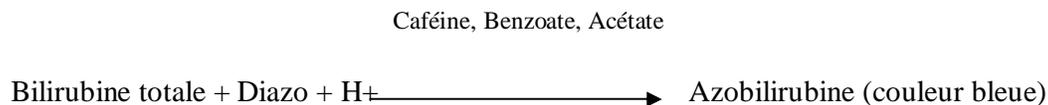
Le Dosage de la PAL nécessite les réactifs suivants :

- P-nitrophényl phosphate.
- 2-amino-2-méthyl-1-propanol.

Il est réalisé selon le protocole suivant : 5 µl d'échantillon sont mélangés à 250 µl de réactifs (volume total). Le dosage se fait à 37°C à 405 nm. L'activité de l'enzyme est exprimée en UI/I (106).

2.4 Dosage de la bilirubine totale

Le principe de dosage repose sur la réaction suivante :



Le dosage de la Bilirubine totale nécessite les réactifs suivants :

- Benzoate de sodium
- Caféine
- Acide sulfanilique
- HCl
- Acétate de sodium
- Nitrite de sodium

Il est réalisé selon le protocole suivant : 8 µl d'échantillon sont mélangés à 280 µl de réactifs (volume total). Le dosage de se fait à 37°C à 550 nm. L'activité de l'enzyme est exprimée en mg/ (106).

3 La ponction biopsie du foie (PBF)

Les biopsies sont pratiquées par les chirurgiens, puis les pièces sont réalisées par le service d'Anatomie Pathologie.

Geste médical qui consiste à prélever un petit fragment de tissu hépatique aux fins d'un examen histologique.

La technique qui a utilisée pour réaliser une PBH est la technique transpariétale, le matériel ont été utilisés: les aiguilles tranchantes ou les aiguilles de type aspiratif. La taille de l'aiguille varie du plus gros calibre : 14G, (2,1 mm) à 23G, (<0,8 mm). Dans la littérature, les ponctions à l'aiguille fine semblent entraîner moins de complications.

Une échographie récente permet d'apprécier la taille et la position du foie et de la vésicule biliaire et de rechercher une lésion focale.

Le malade est placé en décubitus dorsal ou en décubitus latéral gauche modéré, le bras droit en abduction maximale. Les limites du foie sont déterminées par la

percussion et la palpation. Le point de ponction est idéalement déterminé par l'échographie, sinon il se situe en pleine matité hépatique sur la ligne médio-axillaire.

- Prendre une voie veineuse périphérique.
- Dégager la région à ponctionner et faire une 1ère désinfection.
- Faire une anesthésie locale.
- Introduire le trocart entre 10ème et 11ème côtes (figure 31).
- Retirer le mandrin et introduire l'aiguille à ponction.
- Retirer l'aiguille et remettre le mandrin.
- Retirer le trocart après avoir pris le fragment
- Le mettre dans le liquide de Bouin (figure32).
- Faire pansement compressif
- Réinstaller le patient.



Figure 31 : Introduire le trocart entre 10ème et 11ème côtes.



Figure 32 : Le mettre dans le liquide de Bouin.

4 Coloration et montage

On utilise la méthode de l'hématéine éosine, et la coloration suit les étapes suivantes :

- Déparaffiner les échantillons par du xylène pour que les colorants puissent Y pénétrer.
- Les coupes passent dans un bain de xylènes pendant 10 minutes.
- La réhydratation des coupes se fait par passage dans un bain d'éthanol pendant 10 minutes puis hydrater les lames par l'eau du robinet.
- Immerger la coupe dans un bain d'hématéine (10 minutes) qui colore en bleu violacé les structures basophiles (noyaux cellulaires).
- Rincer a Léau courante.
- Le deuxième colorant utilisé est l'éosine qui colore en rose les structures acidophiles (cytoplasmes cellulaire).
- Rincer a l'eau courante.

- Le montage consiste à fixer une lamelle sur les coupes histologiques après coloration. Cette étape permet la :
 - . Protection mécanique des coupes
 - . Protection chimique des colorants
- Sécher les lames puis observer au microscope optique équipé d'un appareil photographique.

Chapitre III

II. Résultats et discussion

1. Echantillonnage

1.1 Répartition selon le sexe

Notre population comprend 20 patients répartis selon le sexe en :

La répartition des patients selon le sexe montre une prédominance féminine avec 65% de femmes et 35% d'hommes, le risque de cirrhose est très supérieur chez la femme (107)

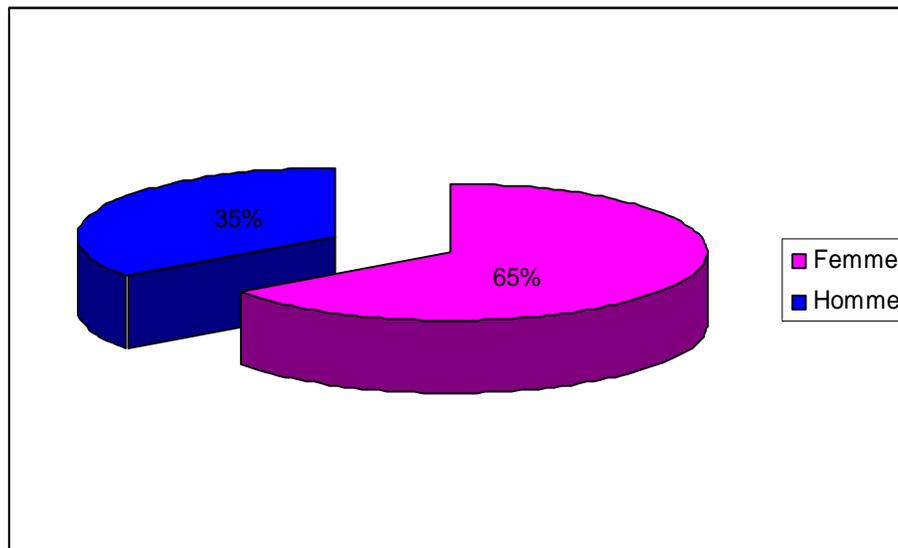


Figure 33 : Répartition des patients cirrhotiques selon le sexe.

1.2 Répartition selon l'âge

La répartition des patients atteints de cirrhose hépatique selon l'âge est représentée dans la figure 34. Elle présente les pourcentages de malades pour 4 intervalles d'âge:

Ces résultats appellent les remarques suivantes:

-Faible pourcentage des cas cirrhotiques chez les patients de moins de 40 ans (1 ère et 2 ème tranches).

-Pourcentage plus élevé chez les patients de 41 ans à 50 ans (3 ème tranche), et moyen chez les patients de 51 ans à 60 ans (4 ème tranche). L'âge est un facteur de risque d'évolution vers la cirrhose retrouvée dans plusieurs séries d'études; tout se passe comme si la fibrogenèse était plus rapide chez les individus âgés. (107), (108).

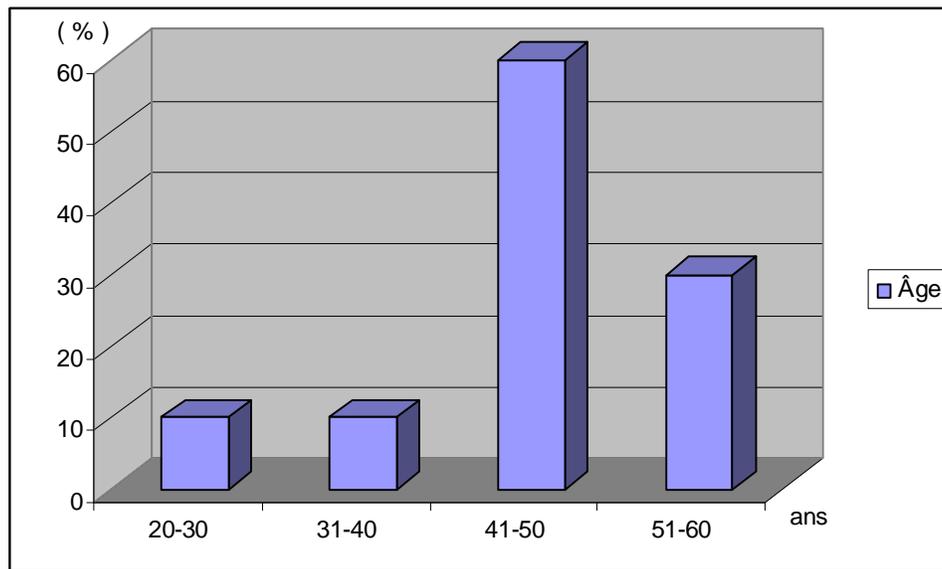


Figure 34 Répartition des patients selon les tranches d'âge.

1.3 Niveau socio-économique et origine géographique

Les malades de notre série sont issus d'un niveau de vie moyen et pauvre.

La plupart des patients résident à Constantine (11 patients), les autres malades viennent de différentes régions de l'Est. Bien que nantis d'hospitalisation, les cas les plus graves sont acheminés vers le CHU de Constantine.

1.4 Les Antécédents

L'interrogatoire a permis de rechercher dans les antécédents la notion : de contagion virale B et C, de diabète traité, d'alcoolisme chronique, de tabagisme chronique, de prise de la pilule.

- douze de nos malades soit (60 %) ont présenté une infections virale antérieure à la pathologie, de multiples études épidémiologiques ont clairement mis en évidence l'association entre la cirrhose et le virus de l'hépatite (B, C et D) (95).

- Un alcoolisme chronique, est retrouvé chez 03 malades (15 %). L'exagération dans la consommation d'alcool entraîne une détérioration des cellules du foie et accélère l'évolution vers la cirrhose (96).

- Un tabagisme chronique est retrouvé chez 06 de nos malades 30 %.Deux études semblent montrer que le développement de la fibrose (première étape d'évolution vers la cirrhose) est augmentée chez le fumeur (97).

- Chez les femmes une prise de contraceptifs oraux est retrouvée dans 8 cas. Certains médicaments comme les contraceptifs oraux ont été incriminés dans le développement de la cirrhose. (98).

- Un diabète traité est retrouvée chez 06 malades 30 %, l'association diabète-cirrhose est très fréquente. L'hyperinsulinémie centrale associée à l'insulino-résistance est le principale facteur responsable (98)., l'hyperglycémie serait un facteur prédictif indépendant de progression de la fibrose avec une corrélation positif entre glycémie et score de fibrose (cirrhose). (110)

Il ressort de notre étude que le virus d'hépatite (B et C) et l'alcool sont les principales causes de cirrhose, les autres facteurs de risque sont l'intoxication médicamenteuse (la pilule et les hypoglycémiant).

1.5 Les Antécédents Familiaux

Aucun antécédent familial, ni cas similaire dans la famille n'ont été retrouvés, aucune étude réalisée sur la relation entre la génétique et la cirrhose.

2 Examens complémentaire

2.1 Résultats du dosage de L'ASAT

La répartition des patients selon la concentration de l'ASAT est représentée dans la figure 35.

Que la valeur de (41-100) UI/L est trouvée chez la majorité des patients (8 patients), une valeur très élevés > 300 UI/L est observé chez 01 patient.

Ces résultats élevés des concentrations de l'ASAT témoigne d'une cytolysse hépatique, il traduit une atteinte de la membrane hépatocytaire .Cette atteinte peut être une destruction de la membrane qui défini la nécrose hépatocytaire ou une augmentation de la perméabilité membranaire qui favorise le passage d'ASAT dans le plasma (99). Mais cette atteindre ne peut être estimée que sur biopsie.

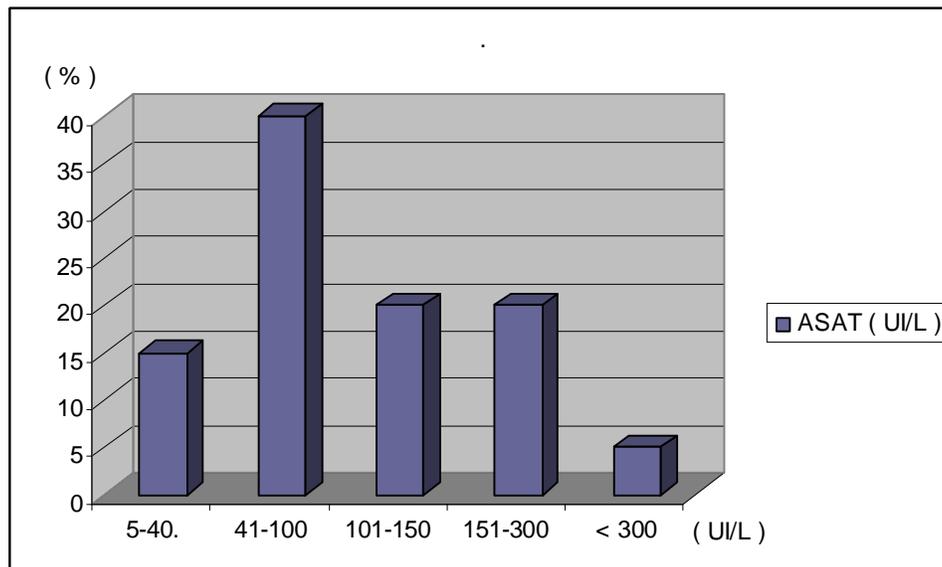


Figure 35 : Représentation des résultats du dosage de l'ASAT.

2.2 Résultats du dosage de l'ALAT

Les résultats du dosage de l'ALAT sont présentés dans la figure 36.

Comme pour l'ASAT, ces résultats sont très élevés par rapport à la normale (5-40UI/L) et s'expliquent par le même phénomène.

Ce qui implique que ces 2 paramètres biochimiques sont affectés de la même manière et de façon synchrone et peuvent être pris comme marqueur de la sévérité de la cirrhose.

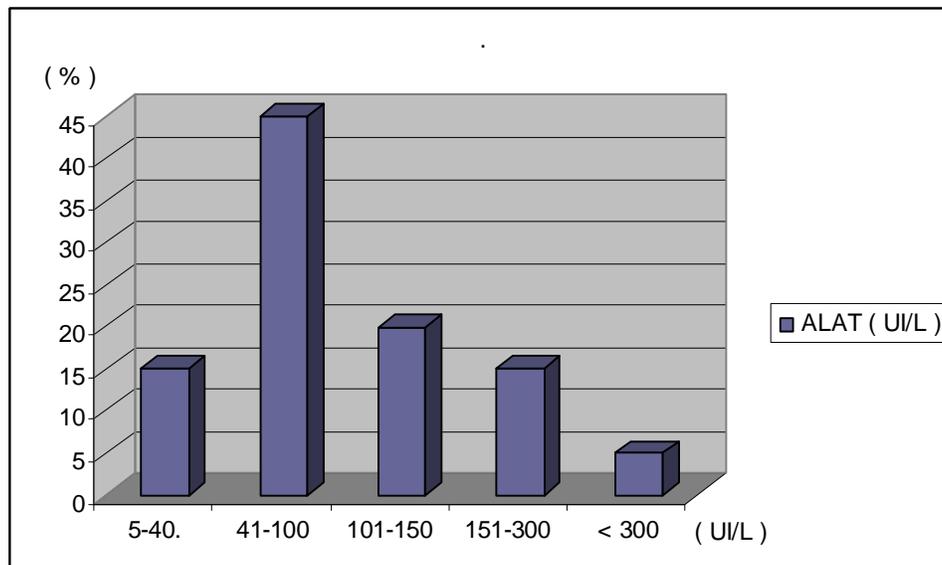


Figure 36 : Représentation des résultats du dosage de l'ALAT.

2.3 Résultats du dosage de la phosphatase alcaline

Les résultats du dosage de la PAL sont présentés dans la figure 37.

Que les valeurs de (137-200) UI/L et de (201-300) UI/L qui sont au delà des valeurs normales se retrouvent chez 12 de nous patients, et elle est largement au dessus chez l'un d'autre eux. Une valeur très élevée > 300 UI/L a observés chez 1 malade.

Ces résultats élevés de concentration du PAL témoignent d'un cholestase qui traduit par une obstruction intra-parenchymateuse, donc intra-hépatique. Les

conséquences de la cholestase sont l'accumulation dans l'hépatocyte et par voie de conséquence (reflux dans le sang sinusoidal) dans le sang périphérique, des substances normalement excrétées par voie biliaire et d'autre part avec la diminution de ces substances dans la lumière digestive(99). Mais cette atteinte ne peut être estimée que sur biopsie.

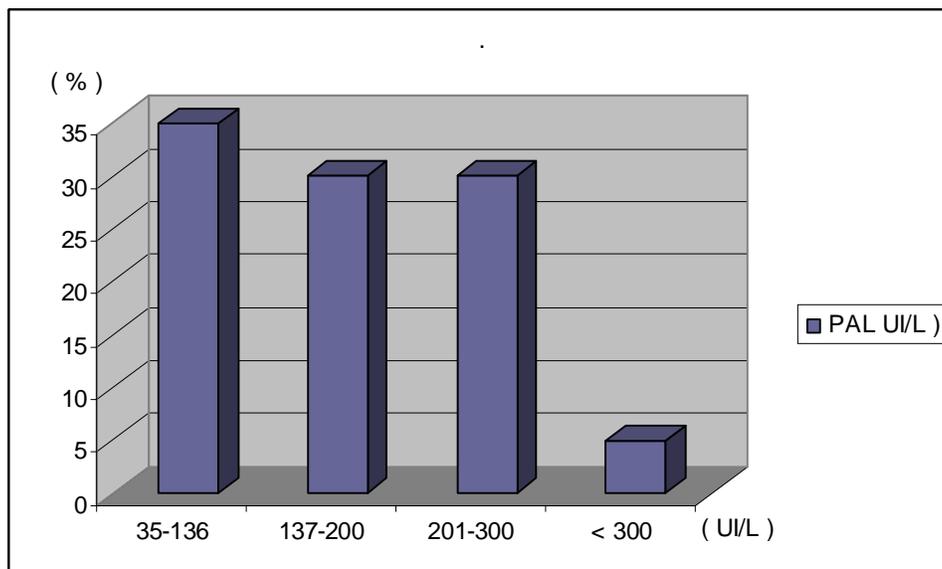


Figure 37: Représentation des résultats du dosage de la PAL.

2.4 Résultats du dosage de la bilirubine totale

Les résultats du dosage de la bilirubine totale sont présentés dans la figure 38.

Que la valeur de (11-20) mg/l est trouvée chez 6 malades, des valeurs très élevées > 40 mg/l sont observés chez 2 malades.

Ces résultats également supérieure à la normale, s'expliquent par une lésion hépatocyttaire ou obstacle à l'écoulement biliaire, la bilirubine conjuguée reflue dans

le plasma par un défaut d'excrétion biliaire amenant à une élévation de la bilirubine conjuguée (99).

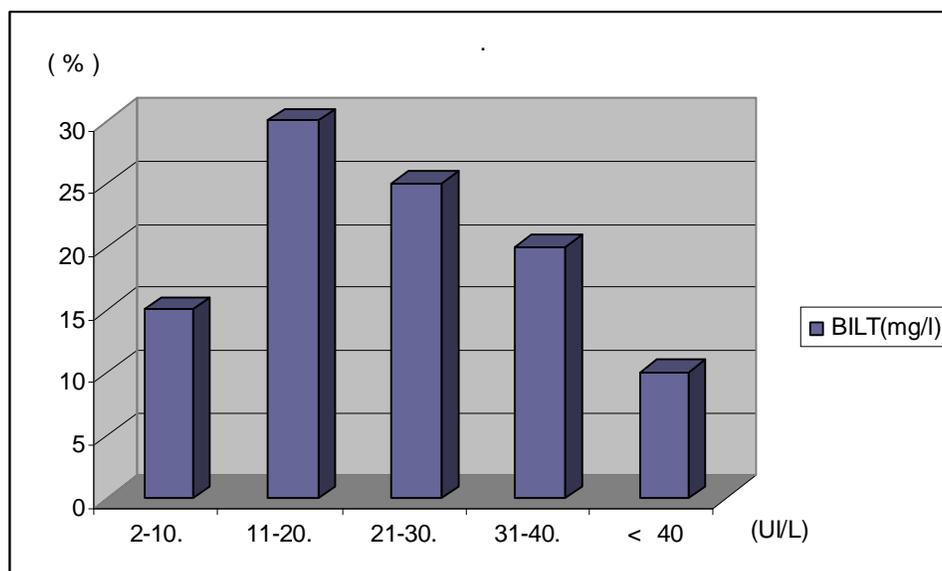


Figure38: Représentation des résultats du dosage de la bilirubine totale.

Les résultats statistiques de l'ALAT, l'ASAT, la PAL et la bilirubine totale sont présentés dans le tableau 9.

Ce tableau montre des valeurs supérieures à la normale pour tous les marqueurs.

Tableau 9 : paramètres statistiques des résultats des marqueurs.

	ASAT (UI/L)	ALAT (UI/L)	PAL (UI/L)	BIL T (mg/l)
Valeur minimale	27	35	13	4,6
Valeur maximale	251	356	277	73
La Moyenne	106,05	115,25	111,75	26,7
L'écart type	74,33	9,6	67,10	4,21
Valeur normale	5-40	5-40	35-136	2-10

Ces valeurs reflètent l'état de santé des différents patients et le stade d'évaluation de la cirrhose. Ainsi la dérégulation des 4 paramètres (ASAT, ALAT, PAL et BILT) chez le dernier patient correspond à cirrhose avancé qui à nécessité une biopsie pour son estimation.

3 Résultats du dosage des marqueurs selon le sexe

Les résultats du dosage des marqueurs selon le sexe sont présentés dans la figure 39.

Il apparaît que les concentrations des transaminases sont plus élevées chez les femmes que chez les hommes. La plupart des femmes prennent des contraceptifs oraux (8/13 patientes), il à été montré que les contraceptifs oraux peuvent augmenter la concentration plasmatique des transaminases (100).

On remarque par ailleurs que les concentrations de la PAL et de la bilirubine sont plus élevées chez les hommes que chez les femmes, cela serait lié au métabolisme de base différent chez les hommes par rapport aux femmes (101).

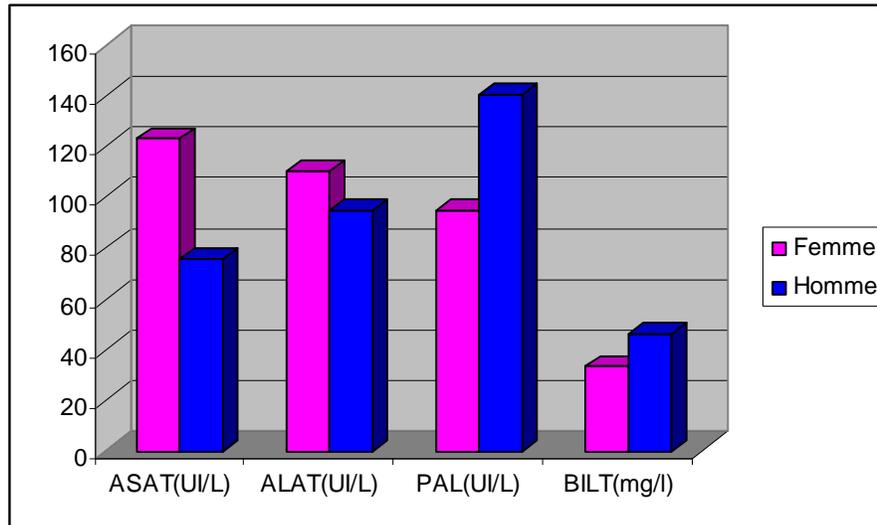


Figure 39: Représentation des paramètres selon le sexe.

4. Le rapport ASAT/ALAT

La répartition des patients selon la concentration de l'ASAT par rapport à l'ALAT est représentée dans la figure 40.

La figure indique les répartitions suivantes:

- 70 % des patients ont la concentration de l'ASAT supérieure à celle de l'ALAT (rapport > 1) et 30 % des patients ont la concentration de l'ASAT inférieure à celle de l'ALAT (rapport < 1).

En effet, il existe deux phases d'agression hépatocytaire; l'une initiale et l'autre tardive, qui permet de déverser les transaminases des hépatocytes dans le sérum (101).

-Une phase initiale caractérisée par une concentration de l'ALAT > ASAT.

-Une phase tardive caractérisée par une concentration de l'ASAT > ALAT.

Donc on conclut que la plupart des patients sont dans un stade avancé de la maladie.

Des études fondées sur l'étiologie de la cirrhose ont rapporté que le rapport:

ASAT > ALAT signifie que la cause est l'hépatite virale.

ALAT > ASAT signifie que la cause est l'alcoolisme (101).

Donc on conclue que la plupart des patients sont patients post-hépatique. Il faut noter que chez les diabétiques les 2 valeurs sont retrouvées, ce test ne permet pas de les discriminer.

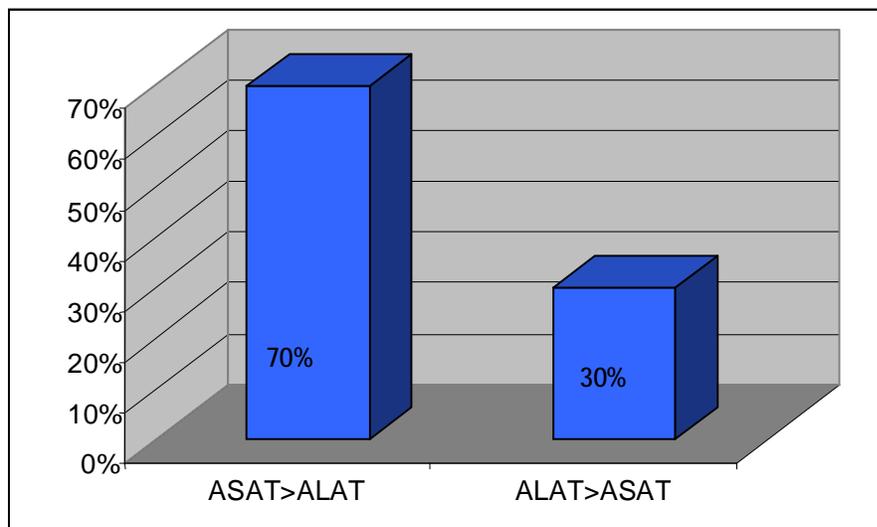


Figure 40: Répartition selon la concentration de l'ASAT par rapport l'ALAT.

5 Etude anatomopathologique

Une étude anatomopathologique a été réalisée tous nos patients par ponction biopsique écho-guidée et a donné:

5.1 Examen macroscopique:

La présence de nodules uniformément repartis sur l'ensemble du foie. Ce résultats nous à été transmis par le médecin spécialité lors de l'intervention. et selon les cas: on observe 3 type de nodulation: macronodules, micronodules et mixte.

5.2 Observation microscopique:

Les biopsies soumises à l'étude histologique au service d'anatomie pathologique ont montre différentes structures :

5.2.1 La fibrose

La présence de fibrose (l'augmentation de la matrice extracellulaire) est retrouvée chez tous nos patients (Figure 41). Ces résultats expliquent les lésions hépatocytaires et biliaires qui permettent une libération de médiateurs lesquels active les cellules étoilées du foie et induire leur prolifération et leur transformation en myofibroblastes contractiles (102). Une fois activées, les cellules étoilées du foie produisent du collagène fibrillaire caractéristique de la fibrose et de la cirrhose (103).

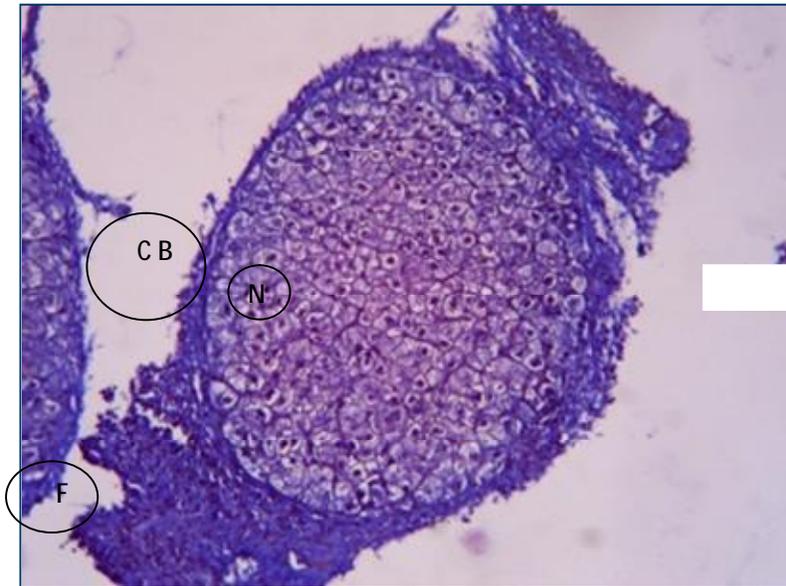


Figure 41 : Coupe histologique du foie d'un patient

Hématoxyline Eosine ($\times 400$).

F: Fibrose.

N: Nécrose.

C B: clarifier et Ballonisée

5.2.2 Les nodules, coupe

Les nodules sont retrouvés chez tous de nos patients (100%) , et ces nodules caractérisés de variable volume, des macronodules chez 15 malades et petit nodules de taille variable chez 5 malades (Figure 42). Ces résultats s'expliquent par l'index de prolifération hépatocytaire habituellement augmenté: il témoigne d'une régénération, favorisant l'accumulation d'altérations génétiques avec une susceptibilité accrue à différents facteurs carcinogènes ou cocarcinogènes (44), il a été montré, dans les cirrhoses virales C, que des nodules cirrhotiques morphologiquement identiques étaient, pour certains, polyclonaux, régénératifs, et pour d'autres, monoclonaux, néoplasiques. (25). Il semble, toutefois, que certaines cirrhoses macronodulaires,

notamment virales et auto-immunes, ne présentent pas de phase micronodulaire (76).
Donc on conclue que la plupart des patients sont patients post-hépatique.

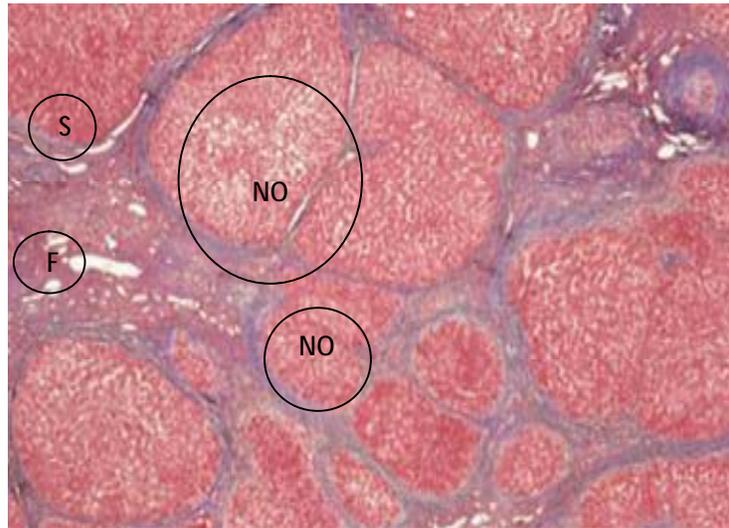


Figure 42: Coupe histologique du foie d'un patient

Hématoxyline Eosine ($\times 100$).

NO: Nodule.

S: Steatose.

5.2.3 Analyse des hépatocytes

L'observation des hépatocytes à montré que chez nos patients les hépatocytes sont marquées par: une clarification et ballonnisation (figure 41) chez 11 malades.

Ces lésions hépatocytaires témoignent seulement de la cholestase qui est responsable des mêmes modifications hépatocytaires que celles décrites au cours des maladies des voies biliaires intrahépatiques. (73).

5.2.4 L'inflammation

On dénombre quelque espace porte épaisse par une fibrose émettant parfois de nombreux septa et infiltrat inflammatoires chez 13malades (Figure 43). Ces signes histologiques susceptibles d'orienter le diagnostic étiologique d'une cirrhose vers une infection par le Virus de l'hépatite C (VHC). (73).

5.2.5 La nécrose

La présence de nécrose est retrouvée chez 12 de nos patients (Figure 43), la cirrhose post hépatique caractérisé par une cirrhose faisant suite à une ou plusieurs épisodes de nécrose du foie, nécrose survenant sur un mode aiguë c'est-à-dire relativement rapidement (63).

Donc on conclue que la plupart des patients sont des patients post-hépatiques.

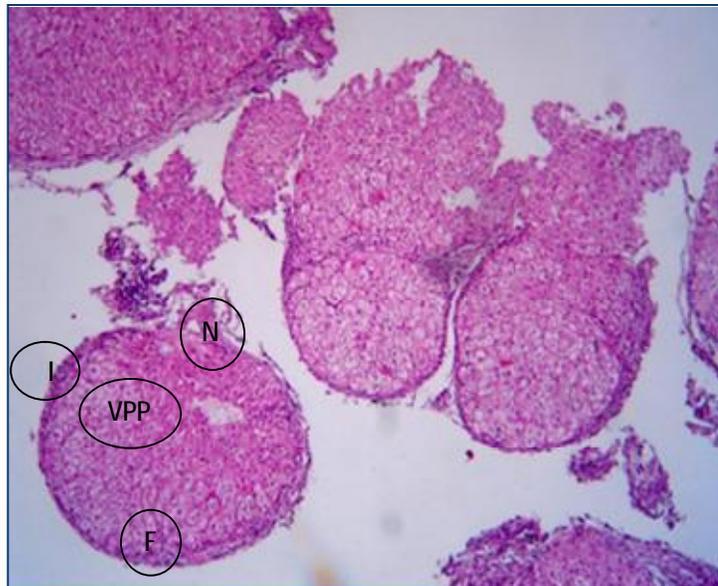


Figure 43 : Coupe histologique du foie d'un patient

Hématoxyline Eosine ($\times 100$).

N: Nécrose.

F: Fibrose.

I : Inflammation.

VP: Veine Porte.

2.6 La stéatose

Des vacuoles stéatosiques on été notées chez 05 malades (Figure 44). Lorsqu'ils sont présents, ils ont valeur d'orientation étiologique sans toute fois être pathognomoniques de l'origine alcoolique de la cirrhose. En effet des aspects d'hépatite stéatosique non alcoolique et d'hépatite pseudoalcoolique ont été décrits dans divers conditions (diabète, obésité, ..). (60).

D'après notre questionnaire il ressort qu'effectivement 3 de nos malades sont des alcooliques, les 2 autres qui étaient des femmes avaient d'hépatite stéatosique.

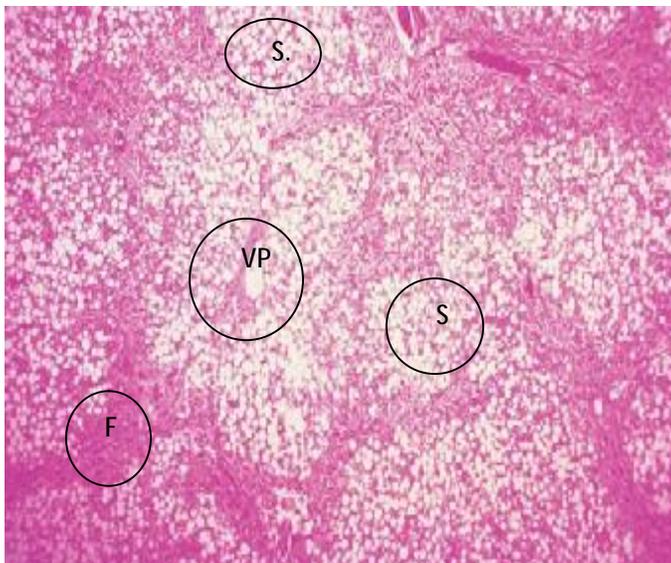


Figure 44 : Coupe histologique du foie d'un patient

Hématoxyline Eosine ($\times 100$).

S: Steatose.

F: Fibrose.

VP: Veine Porte.

Nous avons résumé les résultats obtenus au cours de l'étude anatomopathologique dans le tableau suivant.

Tableau 10 : Les critères des biopsies.

Les critères	Nombre	Pourcentage (%)
Les nodules.	20	100
La fibrose.	20	100
Les hépatocytes clarifiés et ballonnés.	11	55
L'inflammation	13	65
Stéatose.	05	25
Nécrose.	12	60

Ces résultats de nos malades montrent une existence des troubles architecturaux diffus du parenchyme hépatique (figures 39, 40,41 et 42) par rapport à l'histologie du foie normale.

- Une fibrose ayant débuté dans les espaces portes, entourant les lobules.

- Une altération des hépatocytes et la stéatose est habituelle et plus ou moins diffuse.
- Un phénomène de régénération aboutissant à la formation de nodules hépatocytaires.
- Les critères d'une cirrhose post hépatique (l'inflammation et la nécrose)
- Des vacuoles stéatosiques de l'origine alcoolique et post steatosique.

Ces résultats expliquent que la plupart des patients sont dans un stade avancé de la cirrhose post hépatique.

Donc on conclue: L'examen anatomopathologique du foie apprécie le degré et la distribution des principales lésions hépatiques de cirrhose.

Conclusion

Conclusion Générale

Notre travail a permis pour la première fois de réaliser une étude sur la cirrhose, le panel de patients présente un pourcentage de cirrhose plus élevé chez les personnes âgées.

Les résultats des données biologiques montrent des valeurs supérieures à la normale de tous les paramètres chez les 20 malades, l'augmentation du taux des transaminases signifie un syndrome de cytolysé hépatique. L'augmentation du taux de la PAL et la bilirubine rapportent un syndrome de cholestase, ces paramètres ont permis de démontrer l'étiologie dans les différents cas, il ressort que 3 types de causes sont principalement à l'origine de cette pathologie dans notre échantillon: Cause virale, alcoolisme et intoxication médicamenteuse.

La confirmation diagnostique dans notre étude, est basée sur les critères de diagnostic anatomopathologique. L'examen histologique d'un fragment hépatique, le plus souvent prélevé par ponction biopsie, est l'examen de référence. L'étude anatomopathologique est donc le reflet de l'évolution de la cirrhose, apporte une confirmation diagnostic, elle participe à établir la sévérité de la maladie et à la prise en charge thérapeutique jusqu'à poser l'indication de son seul traitement efficace, la transplantation hépatique.

D'après les PBH de notre malade, en distingue les critères suivants :

- Une fibrose ayant débutée dans les espaces portes, entourant les lobules chez tous les malades.
- Les nodules sont retrouvés chez tous nos patients et ces nodules sont de variables volumes.
- Une altération des hépatocytes par une clarification, ballonisés chez 11 malades.
- la stéatose est observée chez 5 patients, la nécrose chez 12 patients et l'inflammation chez 13 patients.

Ces critères histologiques sont donc le reflet de l'évaluation de la cirrhose, ils contribuent à établir le diagnostic et par conséquent, les lésions, la sévérité de la maladie et la prise en charge thérapeutique.

A travers notre échantillon nous avons observé que la majorité des patients sont à un stade avancée de la maladie.

La transplantation hépatique a transformé la prise en charge des cirrhoses, c'est le seul traitement d'une cirrhose en phase terminal, elle doit être si possible avant le stade des complications catastrophiques.

L'avenir repose donc sur un dépistage ciblé permettant un diagnostic précoce, sur la prévention primaire et secondaire, et sur les combinaisons thérapeutiques.

Résumé

Résumé

La cirrhose est le stade évolutif ultime commun à la plupart des maladies chroniques du foie. Elle est définie par l'existence d'un trouble architectural diffus du parenchyme hépatique caractérisé par l'existence d'une fibrose entourant des nodules hépatocytaires dits de régénération.

Les complications de la cirrhose sont potentiellement graves : hypertension portale (HTP) syndrome hépatorénal et carcinome hépatocellulaire.

La recherche de l'étiologie de la cirrhose est importante, dans notre étude les principales étiologies sont les hépatites virales chroniques (60 %), l'alcool (15%) et l'intoxication médicamenteuse.

Les examens biologiques (dosages des transaminases de phosphatase alcaline et la bilirubine) ont permis d'évaluer le degré de gravité de la pathologie:

- L'augmentation du taux des transaminases signifie un syndrome de cytolysé hépatique.
- L'augmentation du taux de la PAL et la bilirubine rapportent un syndrome de cholestase.

Le rapport ASAT/ALAT ont permis de distingués parmi nos patients la cause de la pathologie: cause viral (70 %), cause alcoolique (30%).

La confirmation diagnostique dans notre étude, est basée sur les critères de diagnostic anatomopathologique. L'examen histologique d'un fragment hépatique, le plus souvent prélevé par ponction biopsie, est l'examen de référence, ainsi il ressort des lésions sur les biopsies: Présence de nodules et travées fibreuses chez tous nos patients, une clarification et ballonnés des hépatocytes chez 11 malades, la stéatose est observée chez 5 patients, la nécrose chez 12 patients et l'inflammation chez 13 patients. Ces critères histologiques sont donc le reflet de l'évaluation de la cirrhose, ils contribuent à établir le diagnostic et par conséquent, les lésions, la sévérité de la maladie et la prise en charge thérapeutique.

Abstract

Cirrhosis is the final evolutionary stage common to most chronic liver diseases. It is defined by the presence of architectural disorder diffuse parenchymal liver characterized by the existence of fibrosis surrounding the nodules expressed hepatocyte regeneration.

Complications of cirrhosis are potentially serious: portal hypertension (HTP) hepatorenal syndrome and hepatocellular carcinoma.

The search for the etiology of cirrhosis is important in our study the main causes are chronic viral hepatitis B and C, and metabolic diseases.

Biological tests (assays of transaminase, alkaline phosphatase and bilirubin) were used to assess the severity of the disease:

- The increase in mean transaminase syndrome cytolysis.
- The increase of and bilirubin cholestasis related syndrome.

The ASAT/ALAT ratio has distinguished among our patients the cause of the disease:

Viral causes (70%), because alcohol (30%).

Diagnostic confirmation in our study is based on the criteria for pathological diagnosis. Histological examination of a liver fragment, usually taken by biopsy is the gold standard, and it appears from the lesions on biopsy: The presence of fibrous nodules and bays in all our patients, and a clarification of ballooning hepatocytes in 11 patients, steatosis was observed in 5 patients, necrosis in 12 patients and inflammation in 13 patients. These histological criteria are a reflection of the evaluation of cirrhosis, they contribute to the diagnosis and therefore damage, the severity of the disease and the therapeutic management.

الملخص

التشمع الكبدي هو المرحلة النهائية المتطورة لأمراض الكبد المزمنة . و يعرف بوجود اضطراب في النسيج الكبدي حيث يتميز بظهور تليف يحيط بحبيبات هذا الأخير أدى إلى ظهورها .

مضاعفات التليف الكبدي خطيرة : ارتفاع ضغط الدم البوابي وسرطان الكبد.

في البحث عن مسببات تليف الكبد المهم في دراستنا هي الأسباب الرئيسية لالتهاب الكبد الفيروسي المزمن البائي (70) ، الكحول (30) ، والتسمم عن طريق الأدوية. وقد استخدمت التجارب البيولوجية (ناقلة الأمين ، الفوسفاتي القلوية والبيليروبين) لتقييم شدة المرض :

-- زيادة في متوسط مقياس نواقل الامين دلالة على انحلال خلوي .

-- زيادة الفوسفاتي القلوي والبيليروبين دلالة على حاجزا لصفراوي.

وقد تميز نسبة ASAT / ALAT بين مرضانا سبب المرض : الأسباب الفيروسية (70 %) ، و الكحول (30 %). ويستند التشخيص تأكيد في دراستنا عن معايير التشخيص المرضي. الفحص النسيجي لجزء من الكبد ، التي اتخذت بزرعة الكبد. و هو التشخيص الأكيد. و قد وجدنا عدة إصابات و هي ظهور حبيبات مختلفة الأحجام يحيط بها تليف وهذا عند كل المرضى بالإضافة إلى كبر حجم الخلايا الكبدية عند 11 مريض.التشمع عند 5 مرضى و تلف نسيجي عند 12 مريض و التهاب عند 13 مريض. هذه الخصائص النسيجية هي معيار حدة المرض لإعطاء التشخيص و الدواء المناسب.

BIBLIOGRAPHIQUE

BIBLIOGRAPHIQUE

- 01 **Bouchet A ; Cillert J.** (1983). Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle. Lyon : SIMEP.
- 02 **Casing D ; Veilhan L.** (2008). A -Anatomie du foie et des voies biliaires. EMC ; Hépatologie, 7-001-A-10.
- 03 **Jakson A ; Tenhaken RK; Roberston JM;** et al. (1995). Analysis of chemical complication data for radiation hepatitis using a parallel architecture model. Int J Radiat Oncol biol phys, 31: 833-91.
- 04 **Gondou Y ; Olivier P ; Juhel C ;** et al. (2004). Hepatopathies de surcharge et cirrhose diffuse liver diseases. EMC-Radiologie, 665-687.
- 05 **Bari B ; Pointean Y ; Rio E ;** et al. (2010). Dose tolérance à l'irradiation des tissus sains : le foie. EMC –Radiothérapie- cancer, 344-349.
- 06 **Deugnier Y.** (2005). Anatomophysiologie du foie. Univ-Rennes1- Doy copié médecine M2. Semiologie du foie et des voies biliaires.
- 07 **Gosling JA; Harris PF; Whitmon I;** et al. (2003). Anatomie humaine atlas en couleurs : 2^{ème} édition française : de bock, 377p.
- 08 **Langman J ; Sadler TW.** (1991). Embryologie médicale. Paris : Masson, p272-4.

- 09 **Counand C.** (1957). Le foie : Etudes anatomiques et chirurgicales. Paris : Masson.
- 10 **Vilgrain V.** (2008). Radio anatomie du foie et des voies biliaires.
- 11 **Castling D; Adam R; Azonlay P.** (2006). Chirurgie du foie et de l'hypertension portale, ISBN 22940-14979.
- 12 **Natter FH.** (2004). Atlas d'anatomie humaine 3^{ème} édition Paris. Masson, p542.
- 13 **Stevens A ; Lowe J.** (2006). Histologie humaine 3^{ème} édition. Paris : Elsevier, p459.
- 14 **Benhamou JP ; Erlinger S.** (2008). Maladie du foie et des voies biliaires 5^{ème} édition. Paris : Flammarion médecine science, p220.
- 15 **Schinkel M; Shunte E; Schumacher M.** (2007). Atlas d'anatomie Prométhée: cou et organe interne. Paris : Malouine, 370p.
- 16 **Bonnas T.** (2002). Cours d'anatomie. Bruxelles boeck.
- 17 **Moore KL ; Dalley A.** (2007). Anatomie médicale, Aspects fondamentaux et applications cliniques 2^{ème} édition. Bruxelles de boeck, p1209.
- 18 **Young B ; Low J ; Stevens A ; et al,** (2008). Atlas d'histologie fonctionnelle de Welter 2^{ème} édition Bruxelles de boeck, p437.
- 19 **Véronique L.** (2010). Stratégie de vectorisation d'acides nucléiques et de drogues

anticoncèreuse dans les cellules hépatique en culture. Thèse université de Renne1.

- 20 **Court FG ; Wemyss-Holden SA ; Demmission A ;** et al. (2002). The mystery of liver regeneration, *Surg* : 09. 1089-1057-1095.
- 21 **Nagy P; Teramoto T; Factor VM;** et al. (2001). Reconstitution of livrer mass via cellular hypertrophy in the rat. *Hepatology*, 33:339-345.
- 22 **Fansto N; Campbell JS.** (2003). The role of hepatocytes and ovel cells in liver regeneration and repopulation. *Mech develop*, 120:117-130.
- 23 **Koniaris LG; Mckillop IH; Schwanz SI;** et al. (2003). Liver regeneration. *J.Am.Coll.Surg.* 197:634-659.
- 24 **Gaglio PG; Liu H; DASHS;** et al. (2002). Liver regeneration investigation in a non-human primate model, 37 :625-632.
- 25 **Vons C ; Loux N ; Simon L ;** et al. (2001). Transplantation of hepatocytes in non human primates: a preclinical model for the treatment of hepatic metabolic diseares transplantation, 72 :811-818.
- 26 **Higgins GM; Mederson R.** (1931). Expérimental pathologyof the liver. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal, 12:186-203.
- 27 **Richalopoulos GK ; De Frances M.** (1997). Liver regeneration science, 276 :60-66.

- 28 **Simpson GE; Finckh E.** (1963). The pattern of regeneration of rat liver repeated partial hepatectomies. *Path*, 86:361-370.

- 29 **Raderstein E; Bucher S; Guo Z;** et al. (2003). Protection of rat hepatocytes from apoptosis by inhibition of C-jun-N-terminal Kinase Surgery, 137:280-285.

- 30 **Schwabe RF ; Bradham C ; Uehara T ;** et al. (2003). C-jun-N-terminal Kinase cyclin D1 expression and proliferation during liver regeneration. *Hepatology*, 37: 824-832.

- 31 **Malik K ; Selden C ; Hedgson H.** (2002). The role of non-parenchymal cells in liver growth. *Cell develops biol*, 13:425-331.

- 32 **Bajt ML; Lawson JA; Vonderfecht SL;** et al. (2000). Protection against fas receptor-mediated apoptosis in hepatocytes and non parenchymal cells by a caspase 8 inhibitor in vivo: evidence for a postmitochondrial processing caspase -8 toxicol. *Sci*, 58:109-117.

- 33 **Kanzler S; Galle PR.** (2000). Apoptosis and the liver. *Semin cancer biol*. 10 :173-184.

- 34 **Majno G; Joris I.** (1995). Apoptosis oncosis and necrosis. An overview of cell death. *Am. Pathol*, 146 :3-15.

- 35 **Leevy CB.** (1998). Abnormalities of liver regeneration: a review. *Digest. Dis*.16: 88-98.

- 36 **Alison M.** (2002). Liver regeneration with reference to stem cells. *Semin. Cell develops biol*, 13:385-387.

- 37 **Fausto N.** (2001). Liver regeneration from laboratory to clinic. *Liver transplant*, 7 : 835-844.
- 38 **Court FG ; Wemys-holden SA ; Dennison AR ; et al** (2002). The myster of liver regeneration .*Br.j. surg*, 89:1089-1095.
- 39 **Moirand R ; Deugnier Y.** (2000). Prise en charge et surveillance de la cirrhose. *Encylchir* (Editions scientifiques et medicales elsevier SAS. Paris). *Hepatology*, 7-34-B-12, p8.
- 40 **Frindman SL.** (2003). Liver fibrosis from bench to bedside *hepatol*, 35 :S38-53.
- 41 **Damirco G ; Garcia Tsaoc G ; Pagliaro L.** (2006). Histoire naturelle et facteurs pronostiques de survie dans la cirrhose : une revue systématique 118 étude, 44 :217-231.
- 42 **Benvegnu L ; Gois M ; Bocsato S ; et al.** (2004). Histoire naturelle de cirrhose compensée virale : une étude prospective de l'incidence et la hiérarchie des complications majeurs, 53 : 744-749.
- 43 **Anderson RN ; Smith BL.** (2003). Rapports essentiels nationaux de statistiques : des centres pour la commande et l'empêchement de maladie, centre national de statistiques, 1-85 PMID 14626726.
- 44 **Hélène V.** (2006). *Biologie et cirrhose*, Elsevier Masson SAS revue francophone de laboratoires, N°385.

- 45 **Mac Sween R ; Anthony P ; Scheur P ; et al**(1994). Pathologie of the liver . edim burgh. Churchill livingstone.
- 46 **Brawn Wold E; Fauci A; Kasper D;** et al. (2002). Harison paris, Flammarion: p1754.
- 47 **Siberngal S ; Lang F.** (2000). Atlas de poche de physiopathologie Ed. Flammarion, paris. 11 :172-173.
- 48 **Voitot H.** (2006). Biologie et cirrhose. Revue francophone des laboratoires, 65-71.
- 49 **Vonbourdolle M.** (2007). Biochimie hématologique. Ed. le monteur 3^{ème} édition, Paris : 573-582.
- 50 **Borel J ; Chanard J ; et al.** (1984). Comment prescrire et interpréter un examen de biochimie. Ed. Malouine, Paris, 156-715.
- 51 **Enari M ; Sakahira H ; Yokoyama H ; et al.** (1998). A cas pause activated DN ase that degrades DNA during apoptosis and inhibitor ICAD. Natur, 391:43-50.
- 52 **Feldmann G.** (2005). Apoptose hépatique. EMC. Hépatologie gastro entérologie: 35-48.
- 53 **Rodrigues C ; Steer CJ.** (2000). Mitochondrial membrane perturbations in diolestasis fournal hépatologie, 32 :135-41.
- 54 **Dufour JF ; Calavien PA.** (2009). Signaling pathways in liver diseases. Ed. Springer, 2nd édition, Switzerland: 446-449.

- 55 **Sawalogo A; Dib N; Calés P.** (2007). Physiopatologie des cirrhoses et de ses complications. *Réanimation*. 16 :557-562.
- 56 **Lamireau T ; Desmoulière A ; Bionlac-Sog P ;** et al. (2002). Mécanismes de la fibrogénèse hépatique. *Archéologie pédiatrie*. 9 :392-405.
- 57 **Tinmoth F; Hee M; Wanless IR;** et al. (2002). Apoptosis of biliary epithelial cells in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Liver*. 22:220-34.
- 58 **Benhamou JP; Sales H; Gérolami A.** (1972). Foie pancréas et voies biliaires. Ed. Flammarion, paris, 7-37.
- 59 **Qberti F; Valsesia E; Pilette C.** (1997). Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis, *gastroenterology* 113, 1609-1616.
- 60 **Croquet V; Vuilemin F; Ternisien C;** et al. (2002). Prothrombin index is an indirect marker of severe liver fibrosis. *Eur. Gastroenterology. Hepatol*, 1133-1141.
- 61 **Gebo KA; Herlong HF; Torbenson MS;** et al. (2002). Mol of liver biopsy management oh chronic hepatitis: a systemic review *hepatologie*, 36: 161-172.
- 62 **Imbert-Bismut F; Ratzu V; Pieroni L;** et al. (2001). Biochemecal markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study, *lancet* 357 : 1069-1075.
- 63 **Calès P; Pilette C; Oberti F ;** et al. (1998). Traitement de la cirrhose du foie. EMC.

AKOS Encyclopédie pratique de médecine. 4-0371, p6.

64 **Cadranel F ;Rufat P ;Degos F.** (2000). Pratiques of liver biopsie in France : Résultats of prospective natinwide survy, Hépatology: 32,477-481.

65 **Knodel R.Ishak K; Black W;** et al. (1981). Formulation and application of a numirical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic hepatitis.hépatology 1(5) .413-435.

66 **The Fench A.** (1994). Metavir cooperative study group interbsorver and interbsorver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C, Hepatology 20:15-20.

67 **Menghini G.** (1957). Effective advance in the technic of puncture biopsy of the liver. Rass Fisiopatol Clin Ter, 29(7):756-73.

68 **Garcia MA; Antunez JM; Aguilar Y;** et al. (1996). Percutaneous liver biopsy: comparative study on the efficacy of and tolerance to the automatic tru-cut technique. An Med Interna; 13(9):419-22.

69 **Rocken C; Meier H; Klauck S;** et al. (2001). Large-needle biopsy versus thin-needle biopsy in diagnostic pathology of liver diseases. Liver, 21(6):391-7.

70 **Deman RA; Van Buuren R; Hop W.**(2004). A randomised study on the efficacy and safety of an automated Tru-Cut needle for percutaneous liver biopsy. Neth J Med; 62(11):441-5.

- 71 **Perrault J; Me Gill D; Ott BJ;** et al. (1978). Liver biopsy: Complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology*; 74(1):103-6.
- 72 **Piccinino F; Sagnelli E; Pasquale G;et al.** (1986). Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68-276 biopsies. *J Hepatol*, 2(2):165-73.
- 73 **Turlin B; Deungnier Y.** (1996).Anatomopathologie des cirrhoses hépatiques et des lésions préneoplasiques.EMC (Elsevier, paris), Hépatologie, 7-034-A-10, p8.
- 74 **Anthony P; Ishak K; Nayac N ;** et al. (1977). The morphology of cirrhosis : définition, nomenclature and classification. *Bull who*, 55:521-540.
- 75 **Macaween R; Scott A.** (1973). Hepatic cirrhosis: a clinico-pathological review of 520 cases. *J clin pathol*, 26:936-942.
- 76 **Millwar D; Sadler G.** (1994). Liver cirrhosis: pathology of the liver. Edin burg: churchill livingstone: 397-425.
- 77 **Matin E.** (1983). Anatomie pathologique des cirrhoses et des lésions pré cirrhotiques. EMC, Hépatologie, 7-034-A-10, p12.
- 78 **Terada T; Nakanuma Y.** (1989). Survey of iron-accumulative macroregenerative modules in cirrhotic livers. *Hepatology*, 10:851-854.

- 79 **Chevallier M; Paradis V; Bedossa P.** (1995). Fibroses hépatiques and pathol, 15: 372-379.
- 80 **Popper H.** (1977). Pathologic aspects of cirrhosis. A review, AMJ pathol, 87:227-264.
- 81 **Rappaport A; Mc phee P; Fisher M;** et al. (1983). The scarring of the liver acini. Tridimensional considerations, 402: 107-137.
- 82 **Scheer P.** (1994).Cirrhosis in: Liver biopsy interpretation, Pheladelphia: WBSanders, 153-151.
- 83 **Scheer P.** (1968). Liver biopsy interpretation. London: Baillière,tindall, cassell,55p
- 84 **Martinez HA; Delgado F.**(1991). The extracellular matrix in hepatic regeneration. Looalization of collagen, laminin, and fibronectin.Lab invest; 64: 157-166.
- 85 **Chevarez R; Glammannh H; Welland O.** (1993). Survival and histological resolution of fibrosis in patients with autoimmune chronic active hepatitis. J Hepatol; 18: 15-23.
- 86 **Chikata T.** (1973). Australia antigen in hepatoma and cirrhosis tissue. Tumor Res ; 8: 127-130.
- 87 **The Franchis R.** (2000). Updating conseus in portal hypertention: Raport of the baveno 3 conseus WorkShop on definition, methodology an therapeutic strategies in portal hypertention. JHepatol: 33: 846-52.

- 88 **Menon K V; Kamath PS.**(2001). Regional and systemic hemodynamic disturbances in cirrhosis. Clin liverDis; 5: 617-27.
- 89 **Moreau R ; Lebrec D ;** 2006. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond .Hepatology ; 43: 385- 94.
- 90 **Pauline A.**(2007). Reduction du stress oxydatif par l'allopurinol chez les patients atteints de cirrhose : Une piste suivre. 101 p These doctorat en medecine Université de Genève 11.
- 91 **Arruyo V; Colmener J.**(2003).Ascites and hépatorénal syndrome in cirrhosis . pathophysiological basis of therapy and current management. J Hepatol; 38 (Suppl1): S69-89.
- 92 **Véronique L.**(2010). Stratégie de vectorisation d'acides nucléiques en culture. 248 p. Thèse de doctorat, Biologie et science de la santé, Université Rennes 1.
- 93 **Anthony P; Ishak K; Nayac N ;** et al. (1977). The morphology of cirrhosis : définition, nomenclature and classification. Bull who, 55:521-540.
- 94 **Pilette C ; Croquet V.** (1999). Diagnostic précoce et non invasif de la cirrhose du Foie. Gastro-Entérologie Clin Biol ; 23:657-665.
- 95 **Moro A; Jiang J;** et al. (2002). Carcinogène Hépatocellulaire et virus de l'hépatite C. Médecine sciences; 18: 335-342.

- 96 **Henrion F.** (2003). Dépistage de carcinome hépatocellulaire dans une cohorte de Malades porteurs d'une cirrhose d'origine alcoolique. *Gastroenterol. Clin. Biol*; 27: 534-539.
- 97 **N'kontchou G.**(2003). Impact du surpoids, du diabète et du tabac dans la Survenue du carcinome hépatocellulaire au cours des cirrhoses virales C et alcoolique, Masson SAS , Paris.
- 98 **Deugnier Y.** (1990). Carcinome hépatocellulaire : Epidémiologie Physiopathologie, pathologie, expression et diagnostic. *Encycl. Méd, Chir.*(Paris, France), Foie- pancréas, 7038 A 10, 1-1990-16p.
- 99 **Gruyader D.** (2005). Séméiologie biologique hépatique. Université Rennes1 Poyocopié Médecine M2 – Séméiologie du foie et des voie biliaires.
- 100 **Valla D.** (1995).Contraception orale et maladies hépatique, gynécologie, service Hépatologie hopital Beaujon, clichy.
- 101 **Teeterr T; Fraciscus A.** (2001). Comment interpréter un rapport de laboratoire notion élémentaire 13;134.
- 102 **Friedman SL.** (2003). Liver fibrosis – From bench to bedside, *J Hepatol*; 38 (Suppl1): S38-53.
- 103 **Betaller R.; Brenner DA.** (2005). Liver fibrosis, *J Clin invest*; 115:209-18.
- 104 **Borel J; Caron J; Chanard J;**et al.(1984). Comment prescrire et interpreter un examen de biochimie. Ed. Mloine, Paris; 156-715.

- 105 **Dilly M; Etti F; Marty J; et al.** (2004). Anesthésie et réanimation en chirurgie hépatique et portale (y compris transplantation hépatique). EMC –Anesthésie réanimation .1; 125-153.
- 106 **Beckam C.** (2003). Documentation de l'appareil BECKMAN COULTER syndrom CX.
- 107 **Naveau S; Poynard T; Benattar C ; et al.** (1997). Alpha-2-macroglobulin and hépatoc fibrosis .Diagnostic interest. Dig Dis Sci; 39:2426-32.
- 108 **Becker U; Deis A; Sorensen T; et al.** (1996). Prediction of risk of liver disease by alcool intake. Sex and age: a prospective population study. Hepatology; 23:1025-9.
- 109 **Latrech H; Baizri H; Yaagoubi N.** (2009). P85 Diabète et cirrhose. Service Endocrinologie Diabetologie Nutrition, Centre CHU Raibat, Maroc, Elsevier: PA 48.
- 110 **Mathurin P.**2009. L'alcool et le foie. EMC (Elsevier, paris), Hépatologie, Gastroentérologie Clinique et Biologique, 33,340-349.

Annexe

Annexe 1

Tableau 1: Résultats des paramètres biochimiques

N °	AGE	SEXE	ASAT (UI/L)	AIAT(UI/L)	PAL (UI/L)	BILT (mg/l)
1	55	F	102	108	130	12
2	40	F	208	356	129	26
3	43	H	31	47	73	4,6
4	51	F	93	98	88	34
5	46	F	63	51	83	16
6	51	F	92	38	120	27.3
7	54	H	213	122	99	73
8	50	H	50	54	107	31
9	46	F	43	54	150	18
10	20	F	27	20	89	27
11	47	H	109	104	97	46
12	50	F	132	110	75	25
13	52	F	108	91	277	30
14	40	F	36	35	22	38
15	46	F	53	45	13	68
16	50	F	251	234	35	24.7
17	48	H	60	39	239	10
18	56	H	247	178	120	17
19	30	H	52	44	205	20
20	46	F	151	273	64	36

ANNEX 2

Questionnaire N°

Nom:

Prénom

Age:

Sexe:

Origine:

Situation familiale:

Marié(e):

Célibataire:

Autre:

Diagnostique:

ATCDS personnelles:

Contamination viral B et C:

Oui:

Non:

Prise d'alcool:

Oui:

Non:

Tabac:

Oui:

Non:

Diabète traité:

Oui:

Non:

Prise de contraceptifs oraux:

Oui:

Non:

Examens complémentaire:

TGO:

TGP:

PAL:

BILIT:

Résultats d'anapathe:

Nom : BAGHRICHE	Prénom : IBTISSEM
TITRE : Etude Anatomopathologique Des Cirrhoses.	
NATURE DU DIPLOME : Magister en Biologie et Physiopathologie Cellulaire	
RESUME :	
<p>La cirrhose est le stade évolutif ultime commun à la plupart des maladies chroniques du foie .Elle est définie par l'existence d'un trouble architectural diffus du parenchyme hépatique caractérisé par l'existence d'une fibrose entourant des nodules hépatocytaires dits de régénération. Les complications de la cirrhose sont potentiellement graves : hypertension portale (HTP) syndrome hépatorénal et carcinome hépatocellulaire.</p> <p>La recherche de l'étiologie de la cirrhose est importante, dans notre étude les principales étiologies sont les hépatites virales chroniques (60 %), l'alcool (15%) et l'intoxication médicamenteuse.Les examens biologiques (dosages des transaminases de phosphatase alcaline et la bilirubine) ont permis d'évaluer le degré de gravité de la pathologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'augmentation du taux des transaminases signifie un syndrome de cytolysé hépatique. - L'augmentation du taux de la PAL et la bilirubine rapportent un syndrome de cholestase. <p>Le rapport ASAT/ALAT ont permis de distingués parmi nos patients la cause de la pathologie: cause viral (70 %), cause alcoolique (30%).</p> <p>La confirmation diagnostique dans notre étude, est basée sur les critères de diagnostic anatomopathologique. L'examen histologique d'un fragment hépatique, le plus souvent prélevé par ponction biopsie, est l'examen de référence, ainsi il ressort des lésions sur les biopsies: Présence de nodules et travées fibreuses chez tous nos patients, une clarification et ballonnés des hépatocytes chez 11 malades, la stéatose est observée chez 5 patients, la nécrose chez 12 patients et l'inflammation chez 13 patients. Ces critères histologiques sont donc le reflet de l'évaluation de la cirrhose, ils contribuent à établir le diagnostic et par conséquent, les lésions, la sévérité de la maladie et la prise en charge thérapeutique</p>	
Mots clés : Cirrhose Hépatique, TGO, TGP, PAL, BILT, PBF, Anapath.	
Laboratoire de Recherche :	
<ul style="list-style-type: none"> - Laboratoire de Biochimie du CHU de Constantine. - Service d'Hépto-Gastroentérologie du CHU de Constantine. - Service d'Anatomie pathologie du CHU de Constantine. 	