

POURQUOI FAIT-ON DES PRISES DE SANG AUX ENFANTS ATTEINTS DE MALADIES DU FOIE?

ESSAYER DE MIEUX COMPRENDRE LES RÉSULTATS DES BILANS SANGUINS.

*Votre enfant a une maladie du foie (= maladie hépatique) et on doit lui faire des prises de sang régulièrement. Ce document a pour but de vous permettre de **mieux comprendre les termes qui apparaissent dans le compte-rendu des bilans sanguins.***

N'oubliez pas cependant que chaque enfant est unique et que seul le médecin spécialisé qui connaît votre enfant (l'hépatologue), est en mesure d'interpréter les résultats des bilans. N'hésitez pas à lui poser des questions. L'implication des parents dans la démarche de soin est nécessaire à une bonne prise en charge des enfants.

Lorsque le foie est malade il se produit certaines modifications de sa structure et de ses fonctions. Ces modifications sont décrites en **quatre syndromes** biologiques hépatiques : le syndrome de la cytolyse, le syndrome de cholestase, le syndrome d'insuffisance hépatocellulaire, le syndrome mésenchymateux. Ces syndromes sont donc une description de l'état du foie et du système biliaire chez une personne atteinte d'une maladie hépatique. Ces quatre syndromes seront présentés ici séparément les uns des autres, dans un but pédagogique. Cependant, il faut toujours avoir à l'esprit que ces syndromes ne sont pas présents isolément, mais qu'ils s'associent diversement les uns aux autres lors de l'évolution d'une maladie hépatique. C'est la prédominance d'un syndrome sur l'autre qui permet d'orienter le diagnostic de la maladie.

On évalue ces quatre syndromes de façon indirecte, d'après les **examens sanguins**. C'est donc les examens sanguins qui contribuent à déterminer le type de la maladie hépatique et sa gravité, ils permettent également le suivi des traitements de la maladie en cours. Les quatre syndromes, identifiés d'après les examens sanguins, complètent et précisent les **signes cliniques** observés.

Remarque: Les quatre syndromes et les examens sanguins sont globalement présentés dans les pages qui suivent. Les paragraphes écrits en plus petits caractères et commençant par la mention « En savoir plus », ont été ajoutés pour ceux d'entre vous qui souhaitent un complément d'information, mais leur lecture n'est pas indispensable à la compréhension globale de l'exposé.

LES QUATRE SYNDROMES BIOLOGIQUES DE L'ATTEINTE HÉPATIQUE

1. LE SYNDROME DE LA CYTOLYSE

Les cellules du foie sont appelées hépatocytes. Chaque hépatocyte est délimitée par une membrane (= membrane hépatocytaire). Le syndrome de cytolysse correspond à une lyse (ou dégradation) des membranes hépatocytaires (= lésions hépatocellulaires). Ces membranes sont soit détruites (= nécrose hépatocytaire), soit plus perméables. Dans un cas comme dans l'autre, les substances normalement contenues dans les hépatocytes vont sortir des hépatocytes et, par voie de conséquence, leur concentration dans le sang va augmenter. Le taux de ces substances sera mesuré lors de l'examen sanguin, l'intensité de la cytolysse sera ainsi évaluée.

En savoir plus : La nécrose hépatocytaire est le résultat soit d'un mécanisme de lésion directe (par un toxique ou par ischémie), soit d'un mécanisme de lésion indirecte (par agression immunitaire contre les cellules exprimant un antigène, en particulier viral). La nécrose hépatocytaire peut aussi être liée à une infiltration de cellules inflammatoires, en particulier dans les atteintes auto-immunes.

2. LE SYNDROME DE CHOLESTASE

Le syndrome de cholestase ne témoigne pas d'une atteinte de la membrane hépatocytaire, mais d'une atteinte des mécanismes d'extraction de la bile. En effet, la cholestase est la diminution ou la disparition de l'écoulement de la bile en dehors du foie. Cela provoque une stase (= stagnation) de la bile dans les voies biliaires (en grec ancien le préfixe *chole* signifie bile, d'où le terme de *cholestase*). La cholestase est due soit à la présence d'un obstacle qui empêche l'écoulement de la bile à travers l'arbre biliaire (on parle alors de cholestase obstructive), soit à une maladie du foie qui altère la formation de la bile (on parle alors de cholestase non-obstructive). Une cholestase peut être extra-hépatique (ce sont les voies biliaires à l'extérieur du foie qui sont concernées) et/ou intra-hépatique (ce sont les voies biliaires à l'intérieur du foie qui sont concernées). Les conséquences d'une cholestase sont doubles: 1°) l'accumulation dans l'hépatocyte, et par voie de conséquence dans le sang par un mécanisme de reflux, de substances normalement excrétées par voie biliaire; 2°) la diminution de ces substances dans l'intestin (digestion).

3. LE SYNDROME D'INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE

C'est l'atteinte fonctionnelle du foie: lorsque la maladie hépatique évolue, les hépatocytes n'assurent plus correctement leurs fonctions (notamment les fonctions de synthèses). L'insuffisance hépatocellulaire est donc l'ensemble des perturbations liées à la réduction ou à la dysfonction des hépatocytes. Il n'existe pas d'insuffisance hépatocellulaire pure, des phénomènes de cholestase se surajoutent toujours.

4. LE SYNDROME MÉSENCHYMATEUX

C'est l'atteinte de cellules hépatiques autres que les hépatocytes (par exemple les cellules de Küpffer). Ce syndrome est caractérisé par l'augmentation des immunoglobulines (Ig), encore appelées gamma-globulines.

QU'OBSERVE-T-ON DANS UN BILAN SANGUIN HÉPATIQUE ?

On va s'intéresser 1°/ aux enzymes hépatiques (transaminases, enzymes cholestatiques); 2°/ à des tests évaluant le fonctionnement du foie (bilirubine, albumine, AFP, acides biliaires, cholestérol, vitamines liposolubles A-D-E-K); 3°/ à l'hémostase (TP-temps de Quick, facteur V).

1. LES ENZYMES HÉPATIQUES :

On distingue deux sortes d'enzymes hépatiques: les transaminases que sont les ALAT et ASAT (utiles pour l'évaluation de la cytolyse) et les enzymes cholestatiques que sont les PAL, 5'NT et γ GT (utiles pour l'évaluation de la cholestase car les enzymes cholestatiques sont des enzymes dont l'activité sérique augmente en cas de cholestase).

- **Les transaminases** (= paramètres associés aux cellules hépatiques) :

- l'Alanine Amino Transférase (**ALAT**), aussi appelée Transaminase Glutén Pyruvique (TGP) ou Sérum Glutamopyruvate Transférase (SGPT).
- l'Aspartate Amino Transférase (**ASAT**), aussi appelée Transaminase Glutén Oxaloacétique (TGO) ou Sérum Glutamoxaloacétate Transférase (SGOT).

ALAT et ASAT sont des enzymes trouvées dans les cellules du foie. Lorsqu'il existe des lésions des cellules du foie (cytolyse), ces enzymes sortent des cellules du foie pour aller dans le sang. Ainsi, en cas de lésions aiguë du foie ou d'inflammation du foie, on observe une forte augmentation des taux d'ALAT et d'ASAT dans le sang. Dans les cas de maladies chroniques du foie, le taux de ces enzymes est augmenté de façon plus modérée et peut même être normal (une cirrhose du foie est une sorte de cicatrisation du foie).

En savoir plus : Si les ALAT et ASAT sont des enzymes qui ont une activité métabolique importante à l'intérieur des cellules hépatiques, les ASAT ne sont pas spécifiquement hépatocytaires. En effet, les ASAT sont aussi contenues dans les cellules du coeur, du rein, du cerveau, du pancréas et des muscles squelettiques. On peut donc observer une concentration élevée d'ASAT dans le sang en dehors de toute maladie du foie (par exemple en cas d'infarctus du myocarde ou de maladies musculaires). Les ALAT sont elles aussi présentes dans les cellules des muscles striés et les reins mais de façon beaucoup moins significative que dans les hépatocytes. Les personnes de plus de 60 ans peuvent également avoir des taux sanguins de transaminases plus élevés.

- **Les enzymes cholestatiques** (= paramètres associés aux voies biliaires) :

- les Phosphatases alcalines (**PAL**): Ce sont des enzymes qui sont présentes dans tous les tissus de l'organisme, mais particulièrement concentrées dans le foie, la bile, le rein, les intestins, les os et le placenta. Les PAL sont normalement présentes dans le sang et sont en partie éliminées par la bile. En cas d'atteinte hépatique, les PAL peuvent s'échapper dans le sang de la même façon que les ASAT et ALAT, mais en cas de cholestase, leur élimination par la bile est compromise. C'est pourquoi le dosage des PAL est utilisé pour déceler une obstruction dans le système biliaire (= un taux élevé est en faveur d'une cholestase). Pourtant du fait de la présence de PAL dans d'autres organes que le foie ou la bile, il est souvent utile, lorsque l'origine du taux élevé de PAL n'est pas certaine, de mesurer également une autre enzyme, la 5'NT ou le γ GT.

En savoir plus: À jeun, le sérum (sérum = plasma sanguin = partie liquide du sang) contient essentiellement de la PAL hépatique. La PAL d'origine intestinale augmente après les repas. La PAL d'origine osseuse est augmentée chez l'enfant prépubertaire (car il est en période de croissance osseuse). La PAL d'origine placentaire est plus élevée chez la femme enceinte au 2^e et 3^e trimestres de la grossesse. Notons qu'une diminution des PAL est exceptionnelle, mais peut éventuellement se rencontrer en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère.

- La 5'nucléotidase (**5'NT**): c'est une enzyme phosphate alcaline particulière, plus spécifique du foie (absence d'origine osseuse). Son dosage n'est pas utilisé en routine car il coûte cher et sa sensibilité est inférieure à celle des γ GT. Il peut cependant avoir un intérêt dans le suivi d'un hépatome (= cancer primitif du foie = carcinome hépatocellulaire = hépatocarcinome) et de métastases hépatiques (= cancer qui se propage d'un foyer initial jusqu'au foie) où son activité est accrue. Il existe une relation étroite entre l'activité de la 5'NT et le degré d'invasion métastatique. L'augmentation de son activité enzymatique précède généralement celle de la bilirubine.

En savoir plus: Contrairement aux PAL, la 5'NT n'est élevée ni dans les affections osseuses, ni pendant la croissance, ni au cours de la grossesse.

- les Gamma-Glutamyls Transférases (γ GT ou GGT): ce sont des enzymes retrouvées dans de nombreux organes, notamment dans le rein, le pancréas, les intestins, et en plus faible quantité dans le foie. Pourtant, parce que le foie est l'organe le plus volumineux du corps, le foie est l'organe qui contient proportionnellement la plus grande quantité de γ GT. Chez le sujet non malade, la concentration de γ GT dans la bile est environ 100 fois plus importante que la concentration de γ GT dans le sérum (sérum = plasma sanguin = partie liquide du sang). Le dosage sérique des γ GT (= évaluation de la quantité de γ GT dans le sérum) permet donc d'évaluer l'activité hépatique, c'est le test le plus fiable de cholestase: en cas de cholestase, le taux sérique de γ GT augmente (= la stase de la bile dans le foie provoque une franche augmentation des γ GT dans le foie, les γ GT contenus dans la bile refluent alors dans le sang). L'augmentation sérique des γ GT est plus modérée en cas de cytolyse, en l'absence de toute cholestase (= lorsque les hépatocytes sont lésés, les γ GT reflux de façon accentuée dans le sang, d'où une augmentation du taux sérique des γ GT, mais lorsque l'excrétion de la bile hors du foie est préservée, les γ GT contenus dans la bile sont bien évacués, c'est pourquoi l'augmentation du taux sérique des γ GT n'est que modérée en cas de cytolyse sans cholestase).

En savoir plus: Les γ GT peuvent quand même être élevés en l'absence de cholestase (excès chronique d'alcool, prise de certains médicaments, hyperthyroïdie)

2. DES TESTS ÉVALUANT LE FONCTIONNEMENT DU FOIE :

- **La bilirubine:** La bilirubine est extraite du sang lors de la destruction des globules rouges dans la rate et la moelle osseuse (= les globules rouges ont une durée de vie moyenne de 120 jours, passé ce délai ils sont détruits, c'est l'hémolyse). La bilirubine (dite bilirubine libre ou non-conjuguée) arrive dans le foie par la veine porte en utilisant pour transporteur l'albumine (= étape de captation de la bilirubine). Cette bilirubine libre est transformée par le foie en bilirubine conjuguée (= étape de conjugaison de la bilirubine). La bilirubine conjuguée est ensuite excrétée dans la bile, dont elle est le principal pigment.

Dans le sang d'un sujet en bonne santé on trouve une petite quantité de bilirubine libre, mais pas de bilirubine conjuguée (ou seulement à l'état de traces).

Un taux élevé de bilirubine totale (libre + conjuguée) peut être rencontré dans plusieurs formes de maladies du foie ou des voies biliaires, il ne donne donc pas d'indications très spécifiques. Pourtant, ce taux est un indicateur du fonctionnement du foie puisqu'il reflète la capacité du foie à capter la bilirubine libre, à la conjuguer et à sécréter la bilirubine conjuguée.

En cas de cholestase les mécanismes atteints sont ceux de l'extraction biliaire (= diminution ou disparition de l'écoulement de la bile en dehors du foie), les étapes de captation et de conjugaison de la bilirubine ne sont pas touchées. C'est pourquoi, en cas de cholestase, l'hyperbilirubinémie porte sur la bilirubine conjuguée (= taux excessivement élevé de bilirubine conjuguée). L'ictère est inconstant dans les cholestases. Lorsqu'il est présent on parle de cholestase ictérique, lorsqu'il est absent, on parle de cholestase anictérique.

En cas d'insuffisance hépatocellulaire, on observe une hyperbilirubinémie mixte : l'augmentation de la bilirubine libre est provoquée par le défaut de captation et de conjugaison de la bilirubine libre; l'augmentation de la bilirubine conjuguée est liée au défaut d'excrétion biliaire.

En savoir plus: Ictère

Un ictère à bilirubine conjuguée est consécutif à une cholestase (diminution ou arrêt de l'excrétion biliaire) ou à une obstruction des voies biliaires.

Un ictère à bilirubine libre apparaît lorsque la capacité du foie à transformer la bilirubine libre en bilirubine conjuguée est dépassée.

Un taux anormalement élevé de bilirubine libre dans le sang peut être mesuré en dehors de toute pathologie hépatique, par exemple en cas de destruction excessive des globules rouges (= hémolyse pathologique) provoquant une surproduction de bilirubine libre, ou encore en cas d'imaturité du foie chez le tout nouveau né (à la naissance le nourrisson a un nombre très élevé de globules rouges, ce qui conduit à une production élevée de bilirubine libre, qu'un foie immature peut ne pas être en capacité d'intégralement transformer en bilirubine conjuguée; c'est la jaunisse du nourrisson qui doit être traitée par photothérapie).

- **L'albumine:** L'albumine est une protéine fabriquée par le foie. C'est la principale protéine circulant dans le sang (elle constitue 50 à 65 % des protéines du sérum -ou plasma- sanguin). Elle assure le transport de la bilirubine libre jusqu'au foie, mais aussi le transport de nombreuses autres substances (notamment des facteurs de la coagulation). L'albumine permet également d'assurer le passage de l'eau du sang vers les cellules.

En cas d'insuffisance hépatocellulaire, la production d'albumine diminue (c'est le foie qui la synthétise). Une baisse du taux d'albumine plasmatique (= taux d'albumine sérique) peut avoir, entre autres choses, des conséquences sur le taux de bilirubine libre et sur les facteurs de coagulation.

- **L'alpha fœtoprotéine (AFP):** C'est une glycoprotéine qui est synthétisée pendant la vie foetale par la vésicule vitelline (intestin primitif), puis par le foie. Sa synthèse est stoppée à la naissance. Chez le nouveau-né, l'AFP reste détectable dans le sang 6 mois après la naissance. Chez l'adulte, elle est normalement retrouvée dans le sang à faible concentration. La concentration sérique d'AFP peut être utilisé pour la détection des hépatomes (= cancer du foie) dans les populations à risque (notamment les personnes atteintes d'une pathologie hépatique chronique ou de cirrhose). En effet, une élévation modérée de la concentration sérique de l'AFP peut être évocatrice d'un hépatome plusieurs mois avant le diagnostic clinique.

- **Les acides biliaires :** Les acides biliaires sont synthétisés par le foie (hépatocytes) à partir du cholestérol endogène (cholestérol synthétisé dans le foie), puis sécrétés dans la bile et absorbés dans l'intestin (où ils permettent la digestion des graisses et autres substances). Ils passent ensuite dans la circulation sanguine et sont re-transportés jusqu'au foie par la veine porte, avant d'être à nouveau sécrétés dans la bile (= cycle entérohépatique = circulation en boucle des acides biliaires : (synthèse dans les hépatocytes) foie → (sécrétion dans la bile) bile → (absorption intestinale) intestin → sang (veine porte) → (clairance hépatique) foie → ...).

En situation normale, la concentration en acides biliaires dans le sang représente un équilibre entre la clairance hépatique (= la capacité du foie à éliminer les acides biliaires qui sont dans le sang) et l'absorption intestinale.

Les acides biliaires jouent un rôle physiologique très important.

Ils ont un effet sur la sécrétion biliaire (= effet cholérétique = stimule la production de la bile par le foie) et un effet sur la sécrétion des lipides dans la bile. Ils augmentent l'absorption intestinale du cholestérol et régulent son excrétion. Les acides biliaires jouent un rôle direct ou indirect dans toutes les étapes du métabolisme du cholestérol. Chez le sujet sain, la concentration sérique en acides biliaires totaux est inférieure à 10 µmol/l. En cas de cholestase intrahépatique, le déficit d'excrétion de la bile provoque un déficit de sécrétions des acides biliaires et donc une augmentation de leur taux sanguin.

- **Le cholestérol** : Le cholestérol est un lipide de la famille des stérols qui joue un rôle central dans de nombreux processus biochimiques. Il est indispensable à la constitution des membranes cellulaires de l'organisme. Il est le précurseur des hormones stéroïdiennes surrénaliennes et sexuelles. En cas de cholestase, le déficit de sécrétion d'acides biliaires provoque fréquemment une hypercholestérolémie (Cf. paragraphe précédent).

En savoir plus: Dans le Vidal en ligne (<https://www.vidal.fr/Medicament/ursofalk-107959.htm>), la fiche abrégée de l'URSOFALK 50 mg/ml suspension buvable (fiche mise à jour le 3 juillet 2015), donne les informations suivantes:

- Substance: Acide ursodésoxycholique.
- Mécanisme d'action: L'acide ursodésoxycholique est un acide biliaire naturel présent en très faible quantité chez l'homme. Contrairement aux acides biliaires endogènes (acide chénodésoxycholique, cholique, désoxycholique et lithocholique), l'acide ursodésoxycholique est très hydrophile et dépourvu de propriétés détergentes. Il exerce un effet sur la circulation entérohépatique des acides biliaires endogènes : augmentation de leur sécrétion biliaire, inhibition de leur réabsorption active par l'intestin, diminution de leur concentration sanguine. C'est un traitement dissolvant de la lithiase biliaire cholestérolique qui diminue la saturation de la bile en cholestérol. Cet effet relève de plusieurs mécanismes : diminution de l'absorption intestinale du cholestérol, augmentation du catabolisme hépatique du cholestérol en acides biliaires via une augmentation de l'activité hépatique de la cholestérol 7 alpha-hydroxylase. En outre, l'acide ursodésoxycholique maintient le cholestérol biliaire sous forme soluble.
- Cas d'usage: L'acide ursodésoxycholique est utilisé dans la prise en charge de lithiases biliaires, hépatopathies cholestatiques, cirrhoses biliaires primitives, cholangites sclérosantes primitives.

- Les **vitamines A, D, E et K** : Ce sont des vitamines dont les fonctions sont multiples: la vitamine **A** est nécessaire à une vision normale (elle prévient la diminution de la transparence de la cornée et de la conjonctive), elle joue également un rôle dans l'immunité et dans la croissance; la vitamine **D** a un rôle préventif de la décalcification osseuse chez l'adulte et du rachitisme chez l'enfant (elle est nécessaire à la fixation du calcium dans l'os), elle intervient également dans l'immunité; la vitamine **E** a des actions anti-oxydantes; la vitamine **K** joue un rôle capital dans l'hémostase et intervient dans le métabolisme osseux. Ces vitamines sont liposolubles (= elles sont solubles dans les graisses), donc tout déficit de sécrétion des acides biliaires (les acides biliaires sont nécessaires à l'absorption des graisses), peut entraîner un déficit d'absorption de ces vitamines.

Par ailleurs, les facteurs hépatiques de coagulation II, VII et X sont Vitamine K-dépendants; un déficit en Vitamine K peut donc être responsable d'anomalies de l'hémostase.

3. L'HÉMOSTASE:

L'hémostase désigne l'ensemble des phénomènes qui assurent la prévention et l'arrêt des saignements en cas de rupture de la paroi vasculaire. L'hémostase est constituée de 3 étapes interdépendantes qui se déroulent de façon concomitante (hémostase primaire, coagulation plasmatique, fibrinolyse).

En savoir plus: Les trois étapes de l'hémostase sont: 1) l'hémostase primaire qui aboutit à la formation d'un agrégat plaquettaire permettant seul l'arrêt des saignements dans les capillaires les plus fins. 2) la coagulation plasmatique qui aboutit, par la formation

d'un réseau de fibrine, à la consolidation de l'agrégat plaquettaire 3) la fibrinolyse qui permet la lyse du caillot et le maintien de la perméabilité vasculaire une fois la cicatrisation du vaisseau achevée.

Le foie joue un rôle essentiel dans la régulation de l'hémostase: par son activité de synthèse de la plupart des facteurs et inhibiteurs de la coagulation, de certaines protéines du système fibrinolytique et sa capacité d'épuration des enzymes actives procoagulantes ou profibrinolytiques. Le foie protège donc l'organisme à la fois contre les hémorragies et contre un excès de coagulation.

En savoir plus: Les maladies du foie sont donc fréquemment responsables de l'apparition d'anomalies de l'hémostase telles que: diminution du taux des diverses protéines de la coagulation associée ou non à une thrombopénie, à un dysfonctionnement plaquettaire, à une augmentation de l'activité fibrinolytique circulante. A l'exception des cholestases et en l'absence d'un contexte particulier comme la grossesse, les anomalies observées sont les mêmes quelle que soit la nature de l'atteinte hépatique. L'intensité de ces anomalies varie uniquement en fonction du degré d'insuffisance hépatocellulaire. Les maladies hépatiques ne provoquent pas directement la survenue de processus de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), mais constituent un facteur de risque très important de survenue de CIVD dans certains contextes comme une surinfection, un choc, ou en cas de grossesse. Dans les maladies hépatiques, l'exploration de l'hémostase est généralement effectuée soit pour estimer le degré d'insuffisance hépatocellulaire, soit pour apprécier l'importance des anomalies en cas d'hémorragie, ou avant un geste invasif ou une intervention. La mesure du temps de Quick, éventuellement complétée par le dosage des facteurs II, VII, X, V et du fibrinogène, est suffisante pour apprécier le degré d'insuffisance hépatocellulaire. En revanche, en cas de maladie hépatique, l'estimation du risque hémorragique avant un geste invasif nécessite l'étude des fonctions plaquettaires et la mesure de l'activité fibrinolytique circulante dont le risque d'anomalie augmente avec le degré d'insuffisance hépatocellulaire et l'existence d'une maladie alcoolique. Plus rarement, l'exploration de l'hémostase est entreprise pour rechercher l'étiologie de manifestations thrombotiques, par exemple en cas de thrombose de la veine porte ou des veines hépatiques (syndrome de Budd-Chiari). Ce paragraphe est tiré du résumé de l'article de M.H. Denninger, paru dans la revue *Pathologie et biologie* (1999, vol. 47, n° 9, Ed. Elsevier) et intitulé « Maladies du foie et hémostase = *Liver diseases and hemostasis* », pp. 873-1032 (159 p.) (46 ref.), pp. 1006-1015.

- **Taux de Prothrombine (TP) / Temps de Quick / INR:**

On appelle complexe prothrombinique les facteurs de coagulation II (ou prothrombine), V, VII et X. Ces facteurs de coagulation sont des protéines fabriquées par le foie (hépatocytes) et sont nécessaires à l'hémostase normale. Quand le foie est endommagé de façon significative, la production de ces protéines ne se fait plus normalement.

L'évaluation de la coagulation chez un patient (= appréciation de l'activité prothrombinique du plasma chez un patient) peut s'exprimer soit en pourcentage par rapport à un plasma témoin 100 % (= Taux de Prothrombine ou TP, dont la valeur de référence chez un sujet normal est d'environ 100 %), soit en temps (= temps de Quick), soit en rapportant le temps du patient à celui d'un témoin sans troubles de la coagulation (= « International Normalized Ratio » ou INR).

Le temps de Quick est un test utile de la fonction hépatique, car il y a une bonne corrélation entre les anomalies dans la coagulation mesurées et le degré de mauvais fonctionnement du foie. Ainsi, dans les cas d'insuffisance hépatique on constate un allongement du temps de Quick (= temps de coagulation plus long), ce qui correspond à une diminution du TP (= une diminution des facteurs de coagulation du complexe prothrombinique, synthétisés par le foie). Une baisse du TP dans le sang (= augmentation du temps de Quick = augmentation de l'INR) indiquera que le sang est hypocoagulable (= moins tendance à former des caillots). A l'inverse, une hausse du TP (= baisse du temps de Quick = baisse de l'INR) accentue le risque de formation de caillots et donc le risque de thromboses.

Il est parfois nécessaire de faire un dosage spécifique des cofacteurs (II, V, VII, X).

En savoir plus: Les résultats sont exprimés en INR chez les patients traités par anticoagulants antivitamin-K. La prothrombine (ou facteur II), ainsi que les facteurs VII et X sont des facteurs « vitamine K-dépendants », une prise d'anti-vitamine K entraîne donc un déficit de ces facteurs (baisse du TP).

Expérience: Du plasma placé dans un tube siliconé et présence d'un chélateur du calcium ne coagule pas avant 30 à 60 minutes. Si on ajoute du " facteur tissulaire " ou thromboplastine (extrait de cerveau animal) et du calcium, la coagulation se réalise en 12 secondes (11 à 13). C'est le temps de Quick. Cette coagulation est le résultat de l'activation du facteur VII par la thromboplastine, le facteur VII activé (VIIa) active le X, le facteur X activé (Xa) active le II et le facteur II activé (IIa) transforme le fibrinogène en fibrine. Chez un patient sous AVK, cette cascade de réaction se fait plus lentement et si le temps de Quick est 4 fois plus grand, on peut dire que l'activité de la thromboplastine est de 0.25 par rapport à la normale : on dit que le " taux de prothrombine " est de 25%. Le temps de Quick (et donc le taux de prothrombine) est très dépendant du type de thromboplastine utilisé : l'INR permet d'exprimer l'action des AVK en tenant compte du type de thromboplastine et désormais, on surveille l'activité biologique des AVK uniquement par l'INR. La détermination de l'INR prend en compte un index international de sensibilité (ISI) : $INR = (\text{temps de Quick du patient} / \text{temps de Quick normal})^{ISI}$. Ce dernier paragraphe est tiré de la page <http://www.besancon-cardio.org/cours/55-anticoagulants-avk.php> (dernière consultation le 17/10/2015).

- **Facteur V :** Le facteur V (ou proaccéléline) est une protéine synthétisée essentiellement par le foie (une petite quantité est également synthétisée dans les plaquettes). C'est un facteur de la coagulation appartenant aux facteurs du complexe prothrombinique (II, V, VII, X), mais contrairement aux facteurs II, VII et X, le facteur V n'est pas « vitamine K-dépendant ». Son dosage est généralement demandé par l'hépatologue devant un allongement du temps de Quick. Les valeurs normales chez l'enfant à partir de l'âge de 1 an et chez l'adulte sont 70 à 140 % (0,70 à 1,40 UI/ml). Les déficits acquis en facteur V peuvent s'observer en cas d'atteintes hépatiques sévères (hépatites chroniques, cirrhose...), la diminution du taux de facteur V peut être un élément pronostique péjoratif.

CONCLUSION:

LES 4 SYNDROMES BIOLOGIQUES D'ATTEINTE HÉPATIQUE, EN BREF

Lorsque le foie est malade il se produit certaines modifications de sa structure et de ses fonctions: l'intégralité des modifications pouvant être retrouvées, sont regroupés en quatre syndromes (syndrome de la cytolysse, syndrome de cholestase, syndrome d'insuffisance hépatocellulaire, syndrome mésoenchymateux). Les modifications ainsi classifiées, sont diversement associées au cours d'une maladie hépatique, un syndrome ne se retrouve jamais de façon isolée. Ainsi, par exemple, une cholestase peut conditionner l'apparition d'une cytolysse, la cytolysse conditionne l'apparition d'insuffisance hépatocellulaire, etc. Les bilans sanguins permettent de définir et d'évaluer ces quatre syndromes.

- **SYNDROME DE LA CYTOLYSE :**

La cytolysse est une lésion ou nécrose hépatocytaire avec libération dans le sang des molécules cytoplasmiques hépatiques, notamment des ALAT, ASAT, γ GT. Lors du processus de cytolysse qui accompagne une maladie hépatique, on observe:

- Une nette augmentation des transaminases (ALAT, ASAT) sériques. Le foie contient plus d'ALAT que d'ASAT donc la cytolysse prédomine habituellement en ALAT. Lorsque ce n'est pas le cas (c'est à dire que le taux d'ASAT

est supérieur au taux d'ALAT), cela signifie soit que la cytolyse est le résultat d'une consommation excessive d'alcool, soit que la maladie hépatique (quelle que soit son origine) en est au stade de cirrhose.

- Une augmentation modérée des γ GT : les γ GT augmentent franchement en cas de cholestase, mais elles augmentent de façon modérée en cas de cytolyse en l'absence de toute cholestase.
- Un taux de PAL normal ou peu élevé.
- Une élévation du fer sérique (le foie est un site de stockage du fer).

• **SYNDROME DE CHOLESTASE :**

Le syndrome de cholestase témoigne d'une atteinte du mécanisme d'excrétion biliaire. L'importance d'une cholestase ne permet pas d'en connaître le mécanisme, mais l'évaluation de la cholestase est un élément utile de surveillance.

En cas de cholestase on observe:

- Une augmentation de la bilirubine conjuguée.
- Une augmentation conjointe des PAL et des γ GT (et non une élévation isolée des PAL ou des γ GT). Le dosage des 5'NT n'est pas fréquemment réalisé.
- Un allongement du temps de Quick, corrigé par l'injection de vitamine K, avec un facteur V normal : Le temps de Quick explore l'activité des facteurs de coagulation synthétisés par le foie (= les facteurs II, VII et X, qui sont vitamine K-dépendants, et le facteur V). La cholestase (= diminution ou disparition de l'écoulement de la bile en dehors du foie) provoque une carence en vitamine K. En effet, la vitamine K est une vitamine liposoluble (= soluble dans les graisses), donc tout déficit de sécrétion des acides biliaires (les acides biliaires sont nécessaires à l'absorption des graisses) peut provoquer une carence en vitamine K. Ainsi, quand les réserves en vitamine K sont épuisées, on observe une carence en facteur de coagulation II, VII et X (= facteurs de coagulations synthétisés par le foie, vitamine K-dépendants) et, par voie de conséquence, une diminution du TP (ou allongement du temps de Quick). Le facteur V, n'étant pas vitamine K-dépendant, son dosage est donc normal si la chute du TP (= l'allongement du temps de Quick) a pour origine une carence en vitamine K.
- Une élévation des acides biliaires sériques: les acides biliaires sont synthétisés par le foie (hépatocytes) à partir du cholestérol, puis sécrétés dans la bile. Le déficit d'excrétion de la bile (= cholestase), provoque un déficit de sécrétions des acides biliaires et donc une augmentation de leur taux sanguin.
- Une éventuelle hypercholestérolémie (du fait du rôle primordial des acides biliaires dans toutes les étapes du métabolisme du cholestérol).
- Un éventuel déficit en vitamine D, en vitamine A et en vitamine E, qui sont, comme la vitamine K, des vitamines liposolubles.
- Une stéatorrhée: c'est l'augmentation la teneur en lipides des graisses, du fait de déficit de sécrétion d'acides biliaires.

• **SYNDROME D'INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE :**

L'insuffisance hépatocellulaire correspond à l'atteinte fonctionnelle du foie, essentiellement à l'atteinte des fonctions de synthèse. En cas de syndrome d'insuffisance hépatocellulaire, on observe:

- Une baisse du TP (= un allongement du temps de Quick) : la baisse de la concentration sérique des facteurs de coagulation synthétisés par le foie (= le complexe prothrombinique = les facteurs de coagulation II, V, VII et X) est un marqueur précoce d'insuffisance hépatocellulaire et un élément de surveillance de l'évolution à court terme. L'injection de vitamine K n'a aucun effet.
- Une baisse du facteur V.

- Une hyperbilirubinémie mixte : augmentation de la bilirubine libre (du fait du défaut de captation et de conjugaison de la bilirubine libre) et augmentation de la bilirubine conjuguée (du fait du défaut d'excrétion biliaire).
- Une baisse de l'albumine (c'est le foie qui synthétise l'albumine).
- Une baisse du cholestérol (c'est le foie qui synthétise le cholestérol).
- Une diminution de l'urée (c'est le foie qui synthétise l'urée).
- Une éventuelle baisse de la glycémie : en cas d'insuffisance hépatocellulaire majeure, le foie n'assure plus sa fonction glycogénique (= mise en réserve du glucose pour permettre sa délivrance en dehors des repas).

• **SYNDROME MÉSENCHYMATEUX :**

Ce syndrome regroupe les hyper-gammaglobulinémies polygonales rencontrées dans les maladies du foie. Les cellules impliquées dans le processus de développement de ces hyper-gammaglobulinémies ne sont pas les hépatocytes, mais d'autres cellules hépatiques, telles des cellules de Küpffer. Les gamma-globulines, également appelées immunoglobulines (ou Ig), sont des protéines sériques (= protéines contenues dans le sérum ou plasma sanguin, c'est à dire dans la partie liquide du sang) regroupant les IgG, IgM, IgD, IgE et IgA. Ces protéines sont fabriquées par les globules blancs et ont pour fonction de défendre l'organisme contre les agressions de microbes. On les appelle également les anticorps. Dans le syndrome méenchymateux, on observe, entre autres choses, deux phénomènes importants:

- les cellules de Küpffer n'assurent plus leur fonction de destruction des antigènes du sang portal.
- du fait de la maladie hépatique, se développent des anastomoses porto-caves qui permettent au sang portal de « cout-circuiter » le foie.

Ces deux phénomènes combinés permettent aux antigènes d'atteindre le sang périphérique, où ils provoquent la formation d'anticorps et possible Gamma-globulinémie polyclonale (—> IgG pour les viroses et hépatites auto-immunes).