

EXPLORATION DE L'HÉMOSTASE DANS LES MALADIES DU FOIE

Marie-Hélène Denninger ^{a,*}

Résumé

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 par sa capacité d'épuration des enzymes procoagulantes ou profibrinolytiques, il protège l'organisme à la fois contre les hémorragies et contre l'activation intempestive de la coagulation. Les maladies du foie sont donc fréquemment responsables de l'apparition d'anomalies de l'hémostase. À 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. La diminution du taux des diverses protéines de la coagulation est associée ou non à une thrombopénie, à un dysfonctionnement plaquettaire, à une augmentation de l'activité fibrinolytique circulante. L'intensité de ces anomalies varie uniquement en fonction du degré d'insuffisance hépatique. 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 hépatique, soit pour apprécier l'importance des anomalies en cas d'hémorragie, ou avant une geste invasif ou une intervention chirurgicale. La mesure du temps de Quick, éventuellement complétée par le dosage de facteurs II, VII, X, V et du fibrinogène, est suffisante pour apprécier le degré d'insuffisance hépatique. 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 hépatique 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).

Insuffisance hépatique – hémostase – exploration biologique – fibrinolyse – CIVD – alcool – grossesse – risque hémorragique – risque thrombotique – Budd-Chiari – thrombose porte.

Summary: Evaluation of hemostasis in liver diseases

The liver plays a major role in regulating haemostasis, synthesizing most of the clotting factors and coagulation inhibitors, as well as some proteins of the fibrinolytic system, and clearing from the circulating blood the activated enzymes of the clotting and of the fibrinolytic system. The liver thus protects against both bleeding and undue activation of coagulation.

Haemostatic abnormalities include clotting protein deficiencies due to impaired synthesis; quantitative and qualitative platelet defects; synthesis of abnormal clotting proteins and enhanced fibrinolytic activity. The abnormalities are similar, whatever the type of liver damage, except with cholestasis, depending mainly on the degree of hepatocellular insufficiency.

Although liver failure does not directly cause disseminated intravascular coagulation (DIC), it constitutes a major risk for occurrence of DIC in patients with infection or shock, as well as during pregnancy. In patients with liver diseases, haemostasis tests can be required to evaluate the degree and the prognostic of hepatocellular failure or the bleeding risk before an invasive procedure. Prothrombin time (PT) measurement is usually used to estimate the degree of hepatocellular failure, but determination of factors II, VII, V and fibrinogen is also useful.

Evaluation of the bleeding risk prior to an invasive procedure requires, besides PT and aPTT (activated partial PT) measurement, study of platelet function and measurement of circulating fibrinolytic activity, which are particularly likely to be abnormal in patients with clear-cut hepatocellular failure and/or alcohol abuse. Looking for acquired and constitutional haemostatic prothrombotic risks is also required in particular clinical settings such as portal vein thrombosis and Budd-Chiari syndrome.

Liver disease – haemostasis – biological evaluation – fibrinolysis – DIC – alcohol – pregnancy – bleeding risk – prothrombotic risk – Budd-Chiari – portal thrombosis.

^a Service d'hématologie biologique
Hôpital Beaujon
100, bd du Général-Leclerc
92118 Clichy cedex

* Correspondance
marie-helene.denninger@bjn.aphp.fr

article reçu le 19 juin, accepté le 20 octobre 2006.

© 2006 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

1. Rôle du foie dans l'hémostase

Le foie joue un rôle essentiel dans la régulation de l'hémostase. Il synthétise en effet la plupart des protéines de la coagulation et du système fibrinolytique, et il a la capacité d'épurer les enzymes actives de ces deux systèmes. En contrôlant ainsi l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse, le foie protège l'organisme contre les complications hémorragiques mais aussi contre l'activation intravasculaire intempestive de la coagulation (figures 1a, 1b, 1c et 2). Dans les maladies hépatiques, les anomalies acquises de l'hémostase sont donc fréquentes. En l'absence de contexte particulier, ces anomalies sont les mêmes, et seule leur intensité varie en fonction du degré d'insuffisance hépatique.

1.1. Activité de synthèse

Toutes les protéines de la coagulation et du système fibrinolytique sont synthétisées par l'hépatocyte à l'exclusion du facteur Willebrand (vWF) synthétisé par la cellule endothéliale et le mégacaryocyte, et de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) produit par la cellule endothéliale (figure 2).

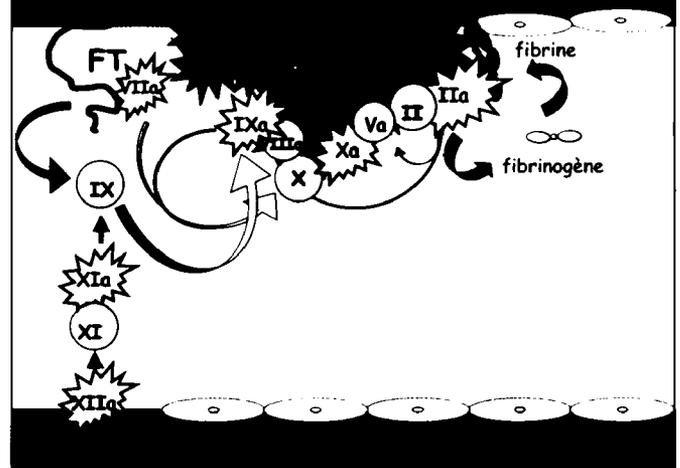
Certaines protéines sont synthétisées exclusivement par l'hépatocyte. Ce sont le fibrinogène, le facteur II, le facteur VII, la protéine C et l' α_2 -antiplasmine. En revanche, le facteur V, présent dans le plasma et les granules des plaquettes, n'est pas seulement synthétisé par l'hépatocyte mais aussi par le mégacaryocyte, de même que la protéine S. La protéine S, l'antithrombine (AT) et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) sont également synthétisés par la cellule endothéliale. Le facteur VIII est principalement synthétisé dans le foie et dans la rate, et aussi à un degré moindre dans d'autres tissus, ainsi que dans le système réticulo-endothélial [13 et réf. incluses].

1.1.1. Protéines vitamine K-dépendantes

Les facteurs de coagulation II, VII, IX, X et les protéines C et S inhibiteurs de la coagulation sont des protéines vitamine K-dépendantes. Ces protéines sont caractérisées par la présence dans leur région NH₂-terminale d'environ 10 à 12 résidus glutamyl carboxylés en acide

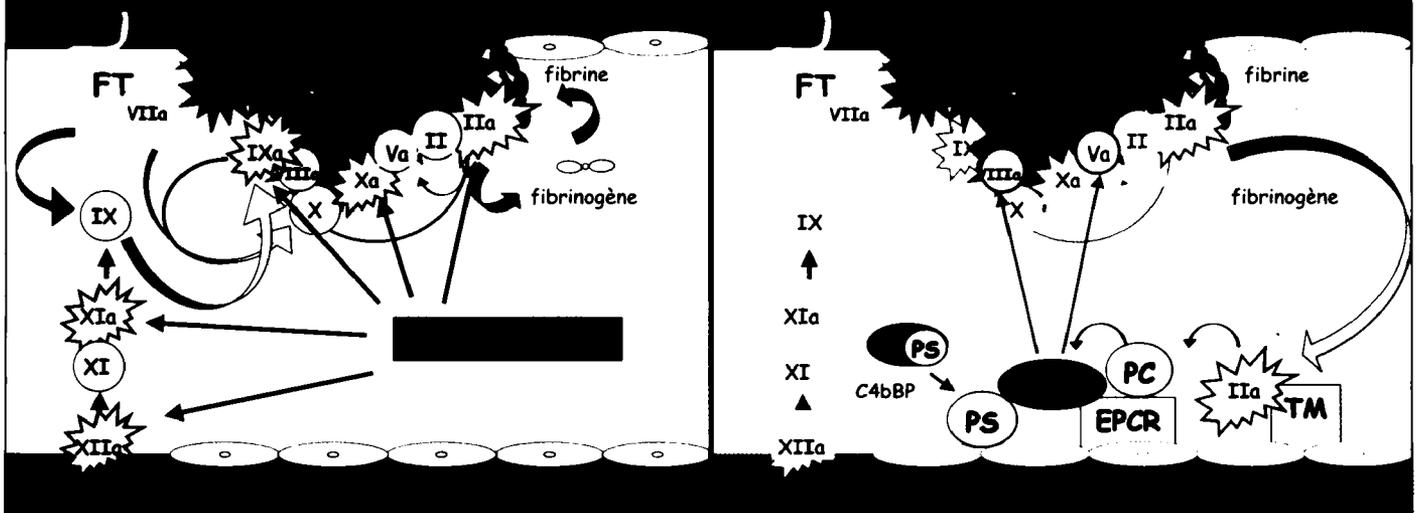
γ -carboxyglutamique (GLA) par une carboxylase hépatocytaire vitamine K-dépendante [22]. Ces résidus GLA ont pour fonction essentielle de fixer les ions calcium induisant ainsi un changement conformationnel de la molécule qui leur permet de se fixer sur les phospholipides anioniques de l'agrégat plaquettaire. Cette fixation est indispensable à l'assemblage des protéines de la coagulation à la surface des plaquettes activées,

Figure 1a / Représentation schématique des mécanismes d'activation de la coagulation.



La coagulation du sang est déclenchée par la mise en contact du sang et du facteur tissulaire (FT) présent sur le sous-endothélium au niveau de la lésion vasculaire. Le complexe FT/facteur VIIa active le facteur X en facteur Xa en présence d'ions calcium. Sur la surface phospholipidique des plaquettes agrégées (PT), le facteur Xa transforme la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa) en présence d'un cofacteur, le facteur Va, et d'ions calcium. La thrombine transforme ensuite le fibrinogène soluble en fibrine qui consolide l'agrégat plaquettaire et constitue le support structural du caillot. Le complexe FT/facteur VIIa est également capable d'activer le facteur IX en facteur IXa. Le facteur IXa, en présence d'un cofacteur, le facteur VIIIa, et d'ions calcium active aussi le facteur X, renforçant ainsi la production de facteur Xa. L'activation du facteur XII par contact avec le sous-endothélium entraîne l'activation du facteur XI en facteur XIa. Le facteur XIa active le facteur IX par une voie secondaire qui assure la persistance de la production de facteur Xa.

Figure 1b et 1c / Représentation schématique des mécanismes de contrôle de la coagulation.



Le processus d'activation de la coagulation est contrôlé et limité au site de la lésion vasculaire par les inhibiteurs physiologiques. L'antithrombine (AT) inhibe les sérine-protéases : les facteurs IIa, Xa, IXa et la thrombine (IIa) (b). La protéine C activée (PCa) associée à son cofacteur, la protéine S, inhibe les cofacteurs Va et VIIIa. La protéine C, liée à son récepteur endothélial (EPCR), est activée (PCa) par la thrombine (IIa) complexée à la thrombomoduline (TM) à la surface phospholipidique de la cellule endothéliale. La majeure partie de la protéine S circule dans le sang complexée à la protéine qui fixe la fraction C4b du complément (C4bBP), et seule la protéine S libre est active en tant que cofacteur de la protéine C (c).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7665343>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7665343>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)