



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Année 2013

Thèse N 40

**Apport du dosage du facteur V dans l'évaluation
du pronostic des hépatopathies :
A propos de 57 cas**

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2013

PAR

Mr. Hakim ANOIR

Né le 25 Janvier 1984 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Hépatopathies – Dosage – Facteur V
Taux de prothrombine – Pronostic

JURY

Mme. L. ESSAADOUNI

Professeur de Médecine Interne

PRÉSIDENT

M. M. CHAKOUR

Professeur agrégé en Hématologie

RAPPORTEUR

M. S. ZOUHAIR

Professeur agrégé en Bactériologie

M. M. BOURROUS

Professeur agrégé en Pédiatrie

M. I. BOUAITY

Professeur agrégé en Oto-rhino-laryngologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



رب اوزعني ان اشكر نعمتك التي
انعمت علي وعلى والدي
وان اعمل صالحا ترضاه
وادخلني برحمتك في
عبادك الصالحين.

صدق الله العظيم



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948.





LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire

: Pr. Badie-Azzamann MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice doyen à la recherche et la coopération

: Pr. Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen à la pédagogie

: Pr. Ag Zakaria DAHAMI

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique B
ABOUSSAD	Abdelmounaim	Néonatalogie
AIT BENALI	Said	Neurochirurgie
AIT SAB	Imane	Pédiatrie B
AKHDARI	Nadia	Dermatologie
ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
AMAL	Said	Dermatologie
ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique A

ASRI	Fatima	Psychiatrie
BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
BENELKHAIAI BENOMAR	Ridouan	Chirurgie – Générale
BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie A
CHABAA	Laila	Biochimie
CHOULLI	Mohamed Khaled	Neuropharmacologie
ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
FIKRY	Tarik	Traumatologie- Orthopédie A
FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
KISSANI	Najib	Neurologie
KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
MANSOURI	Nadia	stomatologie et chirurgie maxillo faciale
MOUDOUNI	Said mohammed	Urologie
MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie B
RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie A

SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie- Réanimation
SARF	Ismail	Urologie
SBIHI	Mohamed	Pédiatrie B
SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique A
YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation

PROFESSEURS AGREGES

ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
ADMOU	Brahim	Immunologie
AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
ARSALANE	Lamia	Microbiologie- Virologie (Militaire)
BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
BOUKHIRA	Abderrahman	Biochimie-Chimie (Militaire)
BOURROUS	Monir	Pédiatrie A
CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique (Militaire)
CHELLAK	Saliha	Biochimie-chimie (Militaire)
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
DAHAMI	Zakaria	Urologie
EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique
EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie

EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie B
ELFIKRI	Abdelghani	Radiologie (Militaire)
ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
KHOULALI IDRISSE	Khalid	Traumatologie-orthopédie (Militaire)
LAOUAD	Inas	Néphrologie
LMEJJATI	Mohamed	Neurochirurgie
MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
TASSI	Noura	Maladies Infectieuses

PROFESSEURS ASSISTANTS

ABKARI	Imad	Traumatologie-orthopédie B
ABOU EL HASSAN	Taoufik	Anesthésie - réanimation
ABOUSSAIR	Nisrine	Génétique
ADALI	Imane	Psychiatrie
ADALI	Nawal	Neurologie
AGHOUTANE	El Mouhtadi	Chirurgie – pédiatrique
AISSAOUI	Younes	Anesthésie Réanimation (Militaire)
AIT BENKADDOUR	Yassir	Gynécologie – Obstétrique A

AIT ESSI	Fouad	Traumatologie-orthopédie B
ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique (Militaire)
ALJ	Soumaya	Radiologie
AMRO	Lamyae	Pneumo - phtisiologie
ANIBA	Khalid	Neurochirurgie
BAIZRI	Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques (Militaire)
BASRAOUI	Dounia	Radiologie
BASSIR	Ahlam	Gynécologie – Obstétrique B
BELBARAKA	Rhizlane	Oncologie Médicale
BELKHOUCHE	Ahlam	Rhumatologie
BENALI	Abdeslam	Psychiatrie (Militaire)
BEN DRISS	Laila	Cardiologie (Militaire)
BENCHAMKHA	Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique
BENHADDOU	Rajaa	Ophtalmologie
BENHIMA	Mohamed Amine	Traumatologie-orthopédie B
BENJILALI	Laila	Médecine interne
BENZAROUEL	Dounia	Cardiologie
BOUCHENTOUF	Rachid	Pneumo-phtisiologie (Militaire)
BOUKHANNI	Lahcen	Gynécologie – Obstétrique B
BOURRAHOUCHE	Aicha	Pédiatrie
BSSIS	Mohammed Aziz	Biophysique

CHAFIK	Rachid	Traumatologie-orthopédie A
DAROUASSI	Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie (Militaire)
DIFFAA	Azeddine	Gastro - entérologie
DRAISS	Ghizlane	Pédiatrie A
EL AMRANI	Moulay Driss	Anatomie
EL ANSARI	Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL BARNI	Rachid	Chirurgie Générale (Militaire)
EL BOUCHTI	Imane	Rhumatologie
EL BOUIHI	Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOUATI	Rachid	Chirurgie Cardio Vasculaire
EL HAOURY	Hanane	Traumatologie-orthopédie A
EL IDRISSE SLITINE	Nadia	Pédiatrie (Néonatalogie)
EL KARIMI	Saloua	Cardiologie
EL KHADER	Ahmed	Chirurgie Générale (Militaire)
EL KHAYARI	Mina	Réanimation médicale
EL MEHDI	Atmane	Radiologie (Militaire)
EL MGHARI TABIB	Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL OMRANI	Abdelhamid	Radiothérapie
FADILI	Wafaa	Néphrologie
FAKHIR	Bouchra	Gynécologie – Obstétrique A
FAKHIR	Anass	Histologie -embryologie cytogénétique

FICHTALI	Karima	Gynécologie – Obstétrique B
HACHIMI	Abdelhamid	Réanimation médicale
HAJJI	Ibtissam	Ophtalmologie
HAOUACH	Khalil	Hématologie biologique
HAROU	Karam	Gynécologie – Obstétrique B
HOCAR	Ouafa	Dermatologie
JALAL	Hicham	Radiologie
KADDOURI	Said	Médecine interne (Militaire)
KAMILI	El ouafi el aouni	Chirurgie – pédiatrique générale
KHOUCHANI	Mouna	Radiothérapie
LAGHMARI	Mehdi	Neurochirurgie
LAKMICHI	Mohamed Amine	Urologie
LAKOUICHMI	Mohammed	Chirurgie maxillo faciale et Stomatologie (Militaire)
LOUHAB	Nissrine	Neurologie
MADHAR	Si Mohamed	Traumatologie-orthopédie A
MAOULAININE	Fadlmrabihrabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
MARGAD	Omar	Traumatologie – Orthopédie B (Militaire)
MATRANE	Aboubakr	Médecine Nucléaire
MOUAFFAK	Youssef	Anesthésie - Réanimation
MOUFID	Kamal	Urologie (Militaire)
MSOUGGAR	Yassine	Chirurgie Thoracique

NARJIS	Youssef	Chirurgie générale
NOURI	Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
OUALI IDRISSE	Mariem	Radiologie
OUBAHA	Sofia	Physiologie
OUEIAGLI NABIH	Fadoua	Psychiatrie (Militaire)
QACIF	Hassan	Médecine Interne (Militaire)
QAMOUSS	Youssef	Anesthésie - Réanimation (Militaire)
RABBANI	Khalid	Chirurgie générale
RADA	Noureddine	Pédiatrie A
RAIS	Hanane	Anatomie-Pathologique
ROCHDI	Youssef	Oto-Rhino-Laryngologie
SAMLANI	Zouhour	Gastro - entérologie
SERHANE	Hind	Pneumo-Phtisiologie
SORAA	Nabila	Microbiologie virologie
TAZI	Mohamed Illias	Hématologie clinique
ZAHLANE	Mouna	Médecine interne
ZAHLANE	Kawtar	Microbiologie virologie
ZAQUI	Sanaa	Pharmacologie
ZIADI	Amra	Anesthésie - Réanimation

A decorative, ornate frame with a central floral motif at the top and bottom. The frame is composed of two horizontal lines with intricate scrollwork and flourishes. The word "DEDICACES" is written in a bold, serif font across the center of the frame.

DEDICACES

JE DÉDIE CETTE THÈSE...✍



A TOUS LES MEDECINS DIGNE DE CE NOM...

A ma très chère mère

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher père

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Grâce à ta bienveillance, à ton encouragement et à ta générosité, j'ai pu terminer mes études dans l'enthousiasme. J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondé en moi.

A ma chère grand-mère Mama Aïcha

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour vous. Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.

A mes chers frères et sœur, Ayoub, Mohamed Jalal, et Fatfat

Pour tout l'amour et l'affection que je vous me portez, je vous souhaite bon courage dans votre vie aussi bien professionnelle que personnelle.

A tous les membres de ma grande famille paternelle et maternelle

Au grand village d'AFERKAT !!!

A la tribu des AIT YASSINE

A Mes Amis

El Atiki Mohamed

Pour être le premier à s'être inquiété et à avoir proposé sa précieuse contribution à ce travail, aucun mot ne pourra exprimer mon éternelle gratitude, un grand et sincère merci.

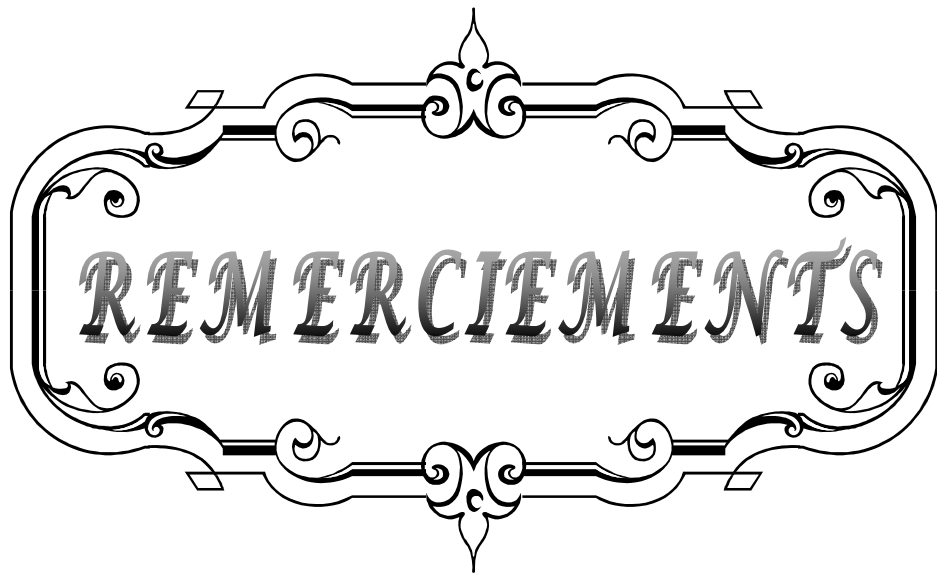
Abdala Hajar

Pour m'avoir ouvert les yeux quand personne d'autre n'a su le faire à plusieurs reprises et dans divers situations. Je te remercie du plus profond de mon cœur.

Abdeljalil

Pour ton aide inconditionnelle dans le quotidien, tu mérites une dédicace spéciale.

A tous mes amis et collègues que je n'ai pas pu citer

A decorative frame with ornate scrollwork and flourishes, containing the word "REMERCIEMENTS" in a stylized, bold, serif font. The frame is centered on the page.

REMERCIEMENTS

*A notre maître et président de thèse
Madame le professeur Lamia ESSAADOUNI
Professeur d'e Médecine interne au CHU Mohammed VI*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous avez donné
en acceptant de présider notre jury de thèse.
Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la sympathie et la
modestie qui émanent de votre personne.
Veuillez considérer ce modeste travail comme expression de notre
reconnaissance.*

*A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Mohamed CHAKOUR
Professeur agrégé d'Hématologie à l'Hôpital Militaire Avicenne de
Marrakech*

*Malgré vos multiples préoccupations, vous avez bien voulu nous confier
ce travail et le diriger.
Vos qualités humaines et professionnelles nous ont toujours marqué.
Votre disponibilité et votre acharnement nous inspirent un grand
respect.
Veuillez trouver, ici, le témoignage de notre estime et de notre sincère
gratitude.*

*A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Mounir BOURROUS
Professeur agrégée en Pédiatrie au CHU Mohammed VI*

*Nous vous sommes infiniment reconnaissant d'avoir accepté
aimablement de juger ce travail.
Votre compétence et votre sens de devoir nous ont profondément
imprégnés.
Que ce travail soit l'expression de notre profond respect et de notre
reconnaissance.*

*A Notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur ZOUHAIR
Professeur de bactériologie à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech*

*Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous
voir parmi nos membres de jury.
En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand
honneur.
Veuillez trouver, cher maître, dans ce travail, l'expression de notre
profond respect.*

*A notre maître et juge de thèse le Professeur
BOUAYTI Professeur agrégée en ORL
à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech*

*Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous
avoir parmi nos membres de jury
En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand
honneur.
Veuillez trouver, cher maître, dans ce travail, l'expression de notre
profond respect.*

*Au Docteur El MEZOUARI El Mostafa, pharmacien biologiste à l'Hôpital
Militaire Avicenne de Marrakech*

*Nous vous remercions de votre précieuse aide, et de votre perpétuelle
implication à la réalisation de ce travail. Veuillez trouver, cher docteur,
dans ce travail, l'expression de notre profond respect.*



ABBREVIATIONS

A decorative, ornate frame with intricate scrollwork and flourishes. The word "ABBREVIATIONS" is written in a stylized, serif font with a slight shadow effect, centered within the frame.

Liste des abréviations

TP	:	Taux de prothrombine
IHC	:	Insuffisance hépatocellulaire
IHA	:	Insuffisance hépatique aigue
SBC	:	Syndrome de Budd Chiari
FT	:	Facteur tissulaire
AT	:	Antithrombine
TFPI	:	Inhibiteur du facteur tissulaire
PDF	:	Produits de dégradation de la fibrine
TQ	:	Temps de Quick
TCA	:	Temps de céphaline avec activateur
t-PA	:	Activateur tissulaire du plasminogène
CIVD	:	Coagulation intravasculaire disséminée
AP	:	Antiplasmine
aa	:	Acides aminés
INR	:	International normalized ratio



LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Les tableaux :

- **Tableau I** : Préparation des dilutions de plasmas à tester et du calibrateur27
- **Tableau II** : Le TP moyen en fonction de l'étiologie.....38
- **Tableau III**: Le TP moyen chez les survivants et les décédés.....38
- **Tableau IV**: Le taux moyen du facteur V en fonction de l'étiologie..39

- **Tableau V**: Le taux moyen du facteur V en fonction de l'étiologie chez les survivants et les décédés.....40
- **Tableau VI**: Tableau comparatif entre les survivants et les décédés.....41

- **Tableau VII**: Tableau comparatif des étiologies en notre étude et d'autres études.....43

- **Tableau VIII** : Tableau comparatif entre le TP et le taux du facteur V dans les différentes hépatopathies selon notre étude et celle de MHD et al.....45
- **Tableau IX**: Équivalence d'une centrifugation à 2 500 g en nombre de tours/min en fonction du rayon de la centrifugeuse.....60

Les figures :

- **Figure 1** : Schéma descriptif de la coagulation sanguine.....11
- **Figure 2** : Schéma descriptif de la régulation de la coagulation13
- **Figure 3** : Description de l'automate d'hémostase.....31
- **Figure 4**: Répartition des malades entre les deux groupes.....34
- **Figure 5** : Moyenne d'âge chez les deux groupes.....35
- **Figure 6** : Répartition des malades selon le sexe.....35
- **Figure 7** : Répartition des malades en fonction des signes cliniques.....36
- **Figure 8** : Répartition des malades en fonction de l'étiologie37
- **Figure 9** : Le TP moyen chez les deux groupes.....38
- **Figure 10** : Le taux moyen du facteur V chez les deux groupes.....39



INTRODUCTION	1
RAPPELS	3
I. Hépatopathies.....	4
1. Généralités.....	4
2. Insuffisance hépatocellulaire.....	4
2.1. Définition et généralités.....	4
2.2. Principales étiologies des insuffisances hépatocellulaires.....	5
A. Hépatites virales.....	5
B. Hépatites médicamenteuses et toxiques.....	6
C. Cirrhose.....	6
D. Carcinome hépatocellulaire.....	7
E. Le syndrome de Budd Chiari.....	8
2.3. Facteurs de la coagulation et insuffisance hépatocellulaire.....	8
II. Physiologie de l'hémostase.....	9
III. Exploration de l'hémostase dans les hépatopathies.....	14
1. Généralités.....	14
2. Le temps de Quick (TQ).....	14
3. Le temps de céphaline avec activateur (TCA).....	16
4. La mesure du taux de fibrinogène fonctionnel.....	17
5. La mesure spécifique d'un facteur de coagulation.....	17
IV. Anomalies de l'hémostase dans les hépatopathies.....	17
1. Rôle du foie dans l'hémostase.....	17
2. Anomalies de l'hémostase primaire.....	18
3. Anomalies de la coagulation.....	18
4. Activité fibrinolytique circulante.....	19
5. Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).....	20
6. Thrombose porte et thrombose des veines hépatiques.....	22
V. Facteur V.....	23
1. Physiologie du facteur V.....	23
2. Méthode de dosage du facteur V.....	25
MATERIEL ET METHODES	29
I. Type d'étude.....	30
II. Lieu et durée d'études.....	30
1. Durée de l'étude.....	30
2. Cadre d'étude.....	30
III. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	31
1. Critères d'inclusion.....	31
2. Critères d'exclusion.....	31
IV. Méthodes de recueil et d'analyse des données.....	32
1. Recueil des données.....	32
2. Analyse des données.....	32

RESULTATS	33
I. Données épidémiologiques.....	34
1. Données générales.....	34
2. Répartition selon l'âge.....	34
3. Répartition selon le sexe.....	35
II. Données cliniques.....	36
1. Répartition selon la symptomatologie.....	36
2. Répartition selon l'étiologie.....	36
III. Données des examens biologiques.....	37
1. Le TP.....	37
1.1. En fonction de l'étiologie.....	38
1.2. En fonction de l'étiologie chez les survivants et les décédés.....	38
2. Le dosage du facteur V.....	39
2.1. En fonction de l'étiologie.....	39
2.2. En fonction de l'étiologie chez les survivants et les décédés.....	40
IV. Etude statistique des paramètres étudiés.....	40
DISCUSSION	42
I. Epidémiologie.....	43
II. Etiologies.....	43
III. Apport du TP et du facteur V dans le diagnostic des hépatopathies.....	44
1. Syndrome de Choléstase.....	45
2. Syndrome d'insuffisance hépatocellulaire.....	46
IV. Apport du facteur V dans le pronostic des hépatopathies.....	47
1. Insuffisance hépatiques aiguës.....	47
2. Insuffisance hépatocellulaire dans les hépatopathies chroniques.....	48
3. Pronostic dans les hépatopathies.....	48
RECOMMANDATIONS	50
CONCLUSION	52
ANNEXES	54
RESUMES	68
BIBLIOGRAPHIE	72



INTRODUCTION

Le facteur V ou proaccéléline est une protéine de la coagulation synthétisée essentiellement par le foie, largement utilisée avec le taux de prothrombine (TP) dans l'évaluation de la fonction hépatique. Son rôle comme étant un facteur pronostic dans le suivi et la prise en charge des hépatopathies a été suggéré par plusieurs études.

La gravité des hépatopathies réside dans le risque d'évolution vers l'insuffisance hépatocellulaire avec altération des fonctions hépatiques se manifestant essentiellement sur le plan hématologique par une chute des facteurs de la coagulation. Le facteur V étant un facteur de coagulation non vitamine K dépendant, et de synthèse quasi exclusivement hépatique, est le mieux adapté pour évaluer la fonction hépatique et par conséquent est un paramètre pronostic clé dans la prise en charge des maladies du foie.

La prise en charge de l'insuffisance hépatocellulaire est basée entre autre sur la lutte contre les troubles de la coagulation et sur le fait de guetter l'évolution vers une encéphalopathie hépatique. Ainsi, le taux du facteur V peut être un facteur prédictif de la survenue de l'une de ces complications et, dans les cas extrêmes, déterminer le moment opportun pour une éventuelle transplantation hépatique.

Dans ce travail, nous rapportons une série de 57 patients atteints de différentes hépatopathies et qui ont bénéficié d'une prise en charge hématologique en dosant respectivement le taux de prothrombine et le facteur V. Les objectifs de notre étude sont d'étudier les variations du taux du facteur V dans les hépatopathies et d'évaluer son apport aussi bien dans le diagnostic que dans le pronostic de ses pathologies de plus en plus rencontrées dans le milieu hospitalier.



RAPPELS

I. Hépatopathies :

1. Généralités :

Le terme hépatopathie est tiré du grec hepar qui signifie foie, et path qui signifie maladie. Ce terme générique englobe donc toutes les maladies du foie, indépendamment de leurs modes d'installations ou de leurs étiologies. L'insuffisance hépatocellulaire (IHC) et, dans les cas extrêmes, l'insuffisance hépatique aigue (IHA), sont les complications communes vers lesquelles évoluent toutes les hépatopathies en l'absence de prise en charge adéquate.

2. Insuffisance hépatocellulaire :

2.1. Définitions et généralités :

L'insuffisance hépatocellulaire est définie comme étant une défaillance aigue des fonctions hépatiques. On parle d'hépatite grave lorsqu'on a un taux de prothrombine inférieur à 50 % et un taux de facteur V inférieur à 50 %. Lorsque ces signes biologiques s'associent à des signes cliniques ou électroencéphalographiques d'encéphalopathie hépatique dans les deux semaines suivant l'apparition de l'ictère ; l'hépatite est dite fulminante. On parle d'hépatite sub-fulminante si l'encéphalopathie hépatique se développe dans les deux semaines à trois mois suivant l'apparition de l'ictère [1, 2].

La définition de l'IHA fait toujours l'objet de controverses. Habituellement, l'IHA se caractérise par l'apparition, chez un sujet au foie antérieurement sain, d'une encéphalopathie associée à un ensemble de signes témoignant de la nécrose hépatocytaire: ictère, coagulopathie, troubles métaboliques, anomalies cardiovasculaires et ventilatoires [3, 4, 5]. Malgré d'indéniables progrès dans l'approche physiopathologique et la conduite thérapeutique, la mortalité reste très élevée [6, 7, 8]. Variable selon l'étiologie (45 à 95 %), elle représente, aux États-Unis, 0,1 % de l'ensemble des décès et 6 % de ceux imputables à une pathologie hépatique [9, 10]. La survie, estimée entre 10 et 40 % avec le seul traitement médical, s'élève à 60–80 % un

an après transplantation hépatique. L'avènement de nouvelles techniques de transplantation et de suppléance hépatique semble constituer une stratégie thérapeutique d'avenir.

2.2. Principales étiologies des insuffisances hépatocellulaires :

a- Hépatites virales:

Les hépatites virales représentent 40 à 70 % des insuffisances hépatiques aiguës, mais le risque et le pronostic varient selon l'agent causal [11, 12]. En complément des sérologies, les méthodes récentes de mise en évidence directe des virus (antigénémie, immunofluorescence, polymérase chain reaction, ligase chain reaction) permettent un diagnostic précoce. L'hépatite A se complique d'IHA dans moins de 1% des cas et son évolution est plus favorable que celle des autres étiologies virales. Les risques sont majorés chez les toxicomanes et les plus de 40 ans. Le virus B est impliqué dans 25 à 75 % des hépatites fulminantes ou subfulminantes. L'acutisation, survenant à la phase aiguë de l'hépatite, peut s'accompagner d'une disparition de l'antigène HBs (30–50 % des cas), avec augmentation du taux de survie (47 vs 17 %). La coinfection par le virus Delta est présente dans plus de 30 % des hépatites fulminantes B [13]. L'apparition d'une hépatite fulminante chez un porteur du virus B ou C est favorisée par les traitements antimitotiques ou antituberculeux [14, 15, 16]. La responsabilité isolée du virus C dans la survenue d'une IHA reste rare et controversée [17, 18] ; il interviendrait dans 2 % des cas d'hépatite fulminante aux États-Unis [5]. Son rôle a pu être démontré lors de coinfection B-C [19]. Des épidémies d'hépatites E, avec incidence élevée de formes fulminantes et surmortalité chez la femme enceinte, ont été récemment observées en Asie du Sud-Est et en Afrique. La responsabilité des virus du groupe herpès (CMV, EBV, HSV1 et 2) est rare mais grave ; l'IHA survient habituellement chez un nouveau-né, un patient immunodéprimé, ou une femme enceinte, et la mortalité dépasse 90 % en l'absence de traitement par l'acyclovir [20, 21]. Les infections à adénovirus, paramyxovirus, coxsackies et arbovirus sont des causes exceptionnelles, essentiellement observées dans un contexte d'immunosuppression.

b- Hépatites médicamenteuses et toxiques:

Elles représentent environ 20 % des hépatites fulminantes en France. Ces hépatites aiguës médicamenteuses peuvent résulter de divers mécanismes. Un phénomène d'idiosyncrasie, au caractère imprévisible, est rare. Cette hépatotoxicité survenant à dose thérapeutique s'observe typiquement avec l'isoniazide, mais une centaine d'autres agents ont été rendus responsables de telles réactions [22]. La toxicité médicamenteuse directe est beaucoup plus fréquente. Elle est prévisible, dose-dépendante, et généralement due à la formation de métabolites réactifs. Le paracétamol est le médicament le plus fréquemment impliqué par ce mécanisme. Généralement ingéré dans un but suicidaire à des doses dépassant 200 mg · kg⁻¹, il intervient dans 60 % des hépatites fulminantes en Grande-Bretagne [8] . Mais des doses thérapeutiques de paracétamol peuvent également se révéler toxiques dans certaines circonstances : traitement inducteur enzymatique associé, éthyliste, dénutrition, insuffisance rénale ou pathologie cardiopulmonaire [23, 24, 25]. Certains médicaments (AINS, antidépresseurs, anticonvulsivants) induisent des IHA par un mécanisme immuno-allergique. Elles se caractérisent par une période de sensibilisation, une relation clairement établie dans le temps entre administration du médicament et apparition de l'atteinte hépatique, l'indépendance vis-à-vis de la dose administrée, et l'existence de manifestations immuno-allergiques associées. Les IHA dues à l'halothane relèvent de mécanismes toxiques et allergiques intriqués [26].

L'intoxication par l'amanite phalloïde et apparentés, certains solvants industriels (tétrachlorure de carbone), et plus récemment l'Extasy, sont susceptibles d'induire une IHA sévère [27].

c- Cirrhose :

La définition de la cirrhose est histologique : transformation de l'architecture normale du foie par un processus diffus caractérisé par de la fibrose concentrique isolant des nodules d'hépatocytes de régénération [28]. Il y a deux principales présentations de la cirrhose : patente lorsqu'elle est compliquée (ascite par exemple), on dit alors qu'elle est décompensée. Le diagnostic est alors relativement aisé. Dans la majorité des cas, la cirrhose est latente ou non

compliquée ou compensée. Son diagnostic est alors souvent tardif, voire méconnu. Il y a deux grandes causes de cirrhose : l'alcool et les hépatites virales. Des arguments épidémiologiques et économiques plaident pour un diagnostic précoce et non invasif. En effet, si la ponction biopsie hépatique est l'examen de référence, il a des limites. Ce sont la morbidité, le cout, l'inconfort et le taux de faux négatifs. On dispose de quatre moyens diagnostiques non invasifs : la clinique d'où se dégage la performance diagnostique du foie ferme, la biologie dont les examens ayant la meilleure performance diagnostique sont le taux de prothrombine et le hyaluronate (marqueur sérique de fibrose). En endoscopie, les varices oesophagiennes ont une performance diagnostique élevée mais c'est un examen semi-invasif. Enfin, l'échographie -doppler semble très contributive. En fait, il semble que ce n'est pas un de ces moyens mais la combinaison de plusieurs d'entre eux qui permet de classer correctement le maximum de malades avec hépatopathie chronique pour le diagnostic de cirrhose.

d- Carcinome hépatocellulaire :

Les carcinomes hépatocellulaire, première cause de tumeur primitive du foie, sont très fréquent, notamment en Asie et en Afrique. Ils compliquent une maladie de foie chronique le plus souvent au stade de cirrhose, due à une infection virale (B ou C), à l'alcool et de façon plus récente à des causes dysmétaboliques (obésité, diabète...). Leur diagnostic clinique est en général tardif mais la surveillance des cirrhotiques permet de le porter de plus en plus souvent à un stade curable. L'intérêt du dosage sanguin de l'alphafoetoprotéine est plus discutable. Ce diagnostic repose soit sur une preuve histologique, soit sur des critères basés sur des examens radiologiques avec injection de contraste (surtout scanner ou imagerie par résonance magnétique IRM) devant une tumeur sur cirrhose qui est hypervascularisée à la phase artérielle et hypovascularisée à la phase portale. Le bilan préthérapeutique doit tenir compte de trois acteurs : le patient, la maladie du foie, et la tumeur. La décision thérapeutique est portée au mieux lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Les options curatives ont des indications assez bien codifiées et une survie à 5 ans de l'ordre de 50 à 75%.

e- Le syndrome de Budd Chiari :

Le syndrome de Budd–Chiari (SBC) est l'entité résultant d'une obstruction des voies de drainage veineux du foie, que cette obstruction siège au niveau de la portion supra-hépatique de la veine cave inférieure, des grosses veines hépatiques ou des petites veines hépatiques. Par convention, on en exclut l'atteinte dénommée maladie veino–occlusive ou syndrome d'obstruction sinusoidale [29]. En effet cette dernière entité peut comporter une occlusion des veinules hépatiques mais l'atteinte initiale porte probablement sur la cellule endothéliale sinusoidale [30].

De plus, cette entité survient dans des contextes très particuliers tels que l'exposition à des substances toxiques (chimiothérapies, azathioprine ou cis–thioguanine, alcaloïdes de la pyrrolizidine), ne irradiation hépatique, ou les deux à la fois comme lors de la préparation à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

On classe le syndrome de Budd–Chiari (SBC) en primitif ou secondaire [30]. Le SBC secondaire est caractérisé par une compression des voies de drainage par une lésion expansive ; ou par une invasion de la lumière veineuse par un bourgeon néoplasique d'origine hépatique, rénale, corticosurrénale, cardiaque (myxome), ou par une tumeur veineuse maligne (leiomyosarcome). On y inclut le SBC dû à une invasion par l'échinococcose alvéolaire. Le SBC primitif est caractérisé par une lésion d'origine primitivement veineuse, qu'il s'agisse d'un thrombus, d'une thrombophlébite, d'une sténose localisée ou étendue. Une sténose localisée peut prendre l'aspect d'une membrane.

2.3.Facteurs de la coagulation et insuffisance hépatocellulaire :

La baisse du taux de prothrombine est un test de recherche courant. Etant donné que la diminution de ce test peut être aussi sous la dépendance d'une cholestase, il est utile de disposer conjointement du dosage du facteur V. En effet, le facteur V ne requiert pas de la vitamine K pour sa synthèse et la diminution de son taux sanguin est donc uniquement fonction du degré d'insuffisance hépatocellulaire. En cas de non accessibilité au dosage du facteur V,

l'ambiguïté d'interprétation de la baisse du taux de prothrombine peut être élevée par l'administration parentérale de la vitamine K qui ne remonte pas le taux de prothrombine lorsqu'une IHC est seule en cause (= test de Koller négatif) [31].

II. Physiologie de l'hémostase :

L'hémostase est composée de 3 étapes : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

1. Hémostase primaire :

Après une lésion vasculaire, l'hémostase primaire est favorisée par une vasoconstriction immédiate du vaisseau lésé, réduisant ainsi son calibre, ralentissant le débit sanguin et diminuant les pertes sanguines, ce qui favorise les interactions entre plaquettes et endothélium. L'endothélium vasculaire n'est pas thrombogène à l'état basal. Une lésion vasculaire permet le contact entre les plaquettes et le sous-endothélium, thrombogène en raison de sa composition (collagène, structures microfi-brillaires). Le facteur Willebrand est une molécule multimérique de très haut poids moléculaire synthétisée par la cellule endothéliale et le méga caryocyte. Sa liaison au collagène induit une modification conformationnelle de ce facteur Willebrand, permettant sa liaison à la glycoprotéine plaquettaire GPIb-IX-V. Les plaquettes adhèrent ainsi au sous-endothélium par l'intermédiaire du facteur Willebrand. Cette adhésion déclenche l'activation de la plaquette. Les plaquettes deviennent alors sphériques et forment des pseudopodes ; les granules plaquettaires se regroupent et fusionnent, puis libèrent leur contenu dans le milieu sanguin (réserves d'ADP, ATP et sérotonine des granules denses, protéines de la coagulation des granules α). L'activation plaquettaire se traduit également par un remaniement des phospholipides membranaires (les phospholipides anioniques présents dans le feuillet interne de la membrane de la cellule au repos, essentiels au processus de coagulation, sont transportés en surface), ainsi que par l'activation du complexe GPIIb-IIIa. Ce complexe sert de ligand au facteur Willebrand et au fibrinogène. Ces deux protéines permettent, en liant les plaquettes

entre elles, la formation d'agrégats plaquettaires. Les produits sécrétés (ADP, sérotonine), ou formés (thromboxane A2) lors de l'activation des plaquettes ont leurs propres récepteurs spécifiques à la surface des plaquettes : ils se fixent sur les plaquettes qui passent à proximité et les recrutent, amplifiant le processus d'activation plaquettaire. De plus, la thrombine, produite au terme des réactions de la coagulation qui se déroulent à la surface des plaquettes, est elle-même un puissant agent pro-agrégant, promoteur de l'accroissement du thrombus plaquettaire.

2. Coagulation :

La coagulation est l'ensemble des réactions enzymatiques aboutissant à la génération de thrombine. La thrombine est l'enzyme qui va permettre la transformation du fibrinogène soluble en un réseau de fibrine insoluble qui enserre les agrégats plaquettaires au site de la brèche (figure 1).

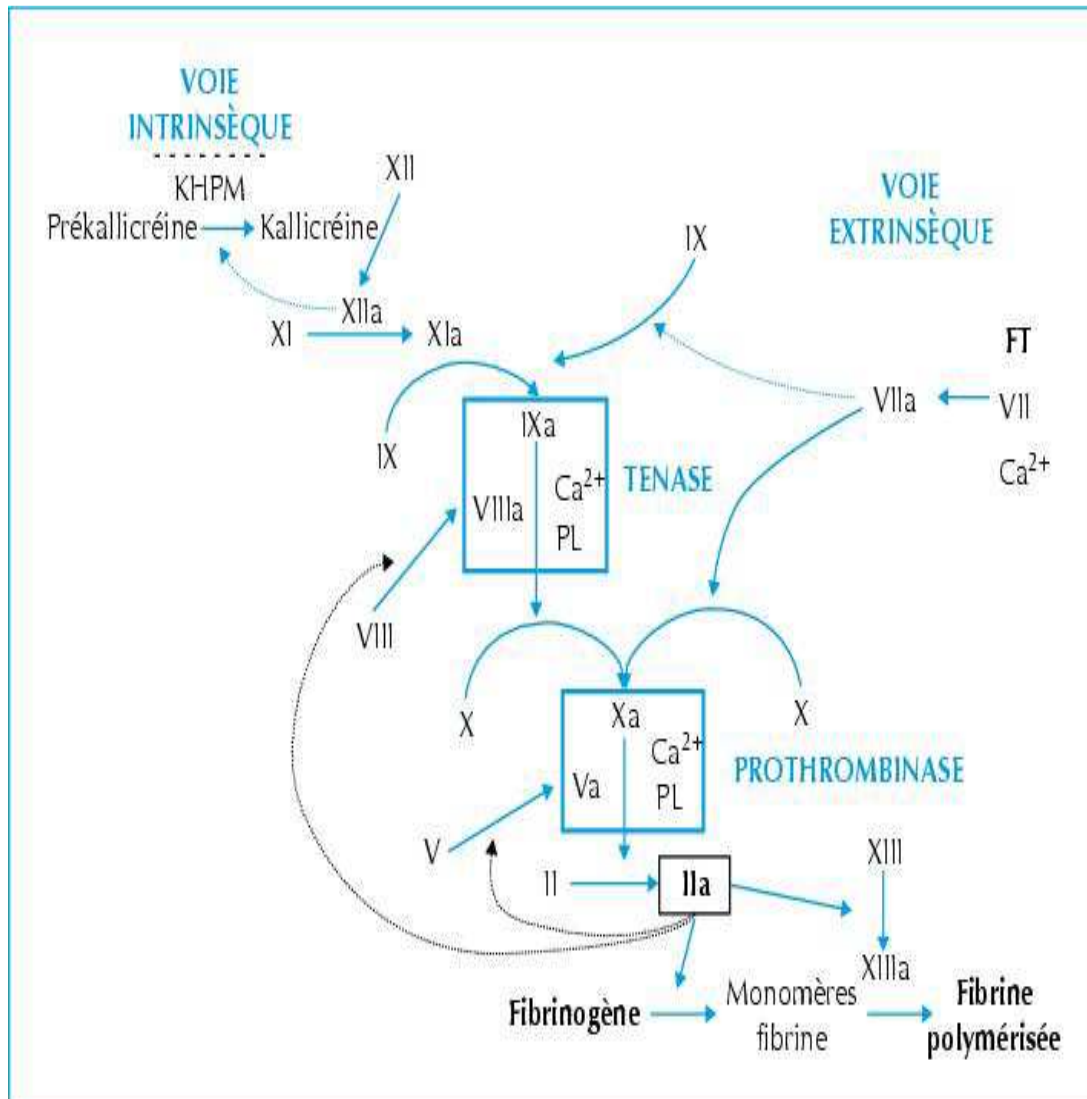


Figure 1 : Description de la coagulation sanguine [32]

2.1. Activation de la coagulation par voie extrinsèque :

In vivo, l'activation de la coagulation est déclenchée par le facteur tissulaire (FT), présent dans l'adventice de la paroi vasculaire et exposé lors de la brèche vasculaire. Le FT rencontre le facteur VII entraînant son auto activation (FVIIa). Le complexe FT-FVIIa active le facteur IX et le facteur X. Ces facteurs sont ancrés sur les phospholipides exposés à la membrane plaquettaire. Les facteurs V et VIII jouent le rôle de cofacteurs en accélérant la formation de ces complexes activateurs. Ces complexes enzymatiques vont permettre l'activation du facteur II en thrombine, enzyme clé de la coagulation. La thrombine formée induit un « feed back » positif en activant les plaquettes, les facteurs V, VIII, et XI. Cette voie majeure d'activation est appelée voie extrinsèque (figure 1).

2.2. Activation de la coagulation par la voie intrinsèque :

Le facteur XI est un facteur contact, activé rétroactivement par la thrombine mais aussi par le facteur XII en présence de prékallikréine et de kininogènes de haut poids moléculaire. Cette voie intrinsèque de l'activation de la coagulation est mineure car les déficits en facteur XII, en prékallikréine ou en kininogènes n'entraînent pas de syndrome hémorragique. La thrombine formée va transformer le fibrinogène soluble en un réseau de fibrine insoluble. Le fibrinogène est un polymère instable. Le facteur XIII, activé par la thrombine, forme des liaisons covalentes entre ces monomères et stabilise le réseau de fibrine (figure 1).

2.3. Régulation de la coagulation :

L'extension de ce processus de coagulation à distance de la brèche est limitée par les complexes inhibiteurs et le flux sanguin qui dilue les enzymes de la coagulation. (Figure 2)

Trois classes d'inhibiteurs de la coagulation vont limiter cette activation :

-l'antithrombine (AT) va former un complexe inhibiteur en se fixant à la thrombine et aux facteurs IXa, Xa, XIa, XIIa. La formation de ces complexes est fortement accélérée par la présence des héparanes sulfates présents à la surface vasculaire ou par les héparines lors de traitement anticoagulant. L'inhibition est irréversible.

3. Fibrinolyse :

La fibrinolyse permet la dissolution du caillot. Sous l'action des activateurs (activateur du plasminogène, facteur XIIa, urokinase), le plasminogène, présent entre les mailles du caillot, est transformé en plasmine. Cette plasmine formée va découper le caillot de fibrine en fragments constituant ainsi les produits de dégradation de la fibrine (PDF) qui se dissolvent dans la circulation. (Figure 1 et 2).

III. Exploration de l'hémostase dans les hépatopathies :

1. Généralités :

Dans les maladies du foie, l'exploration de l'hémostase sert à évaluer le degré d'insuffisance hépatique, les troubles de la coagulation et de la fibrinolyse en cas d'hémorragie, ou le risque hémorragique avant une manœuvre invasive ou une intervention chirurgicale, et à apprécier leur correction après traitement. Dans l'insuffisance hépatique, on observe une diminution du taux des facteurs et des inhibiteurs de la coagulation associée ou non à une augmentation de l'activité fibrinolytique circulante, à une thrombopénie, et à des anomalies fonctionnelles des plaquettes. Les explorations les plus fréquemment effectuées dans ce contexte sont la mesure du temps de Quick (TQ) et du temps de céphaline avec activateur (TCA), la numération des plaquettes, complétées si nécessaire par la mesure du taux des différents facteurs de coagulation, par l'études des fonctions plaquettaires, par la mesure du temps de lyse des euglobulines, et par la recherche des complexes solubles de la fibrine par un test de paracoagulation.

2. Le temps de Quick (TQ) :

2.1 Principe :

C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté pauvre en plaquettes recalcifié en présence de thromboplastine. Les résultats sont exprimés en secondes, ou en pourcentage de l'activité d'un pool de plasmas normaux (temps de prothrombine ou TP). Ce test explore la voie

extrinsèque de la coagulation, c'est-à-dire les facteurs II, V, VII, X et le fibrinogène. Un déficit quantitatif ou qualitatif de l'un ou plusieurs de ces facteurs entraîne un allongement du TQ proportionnel au déficit.

2.2 Echantillons :

Classiquement, le temps de Quick est réalisé chez un sujet à Jeun; cette précaution n'est pas toujours nécessaire. Le prélèvement est réalisé par ponction veineuse franche. Il est conseillé d'éviter la stase veineuse (un garrot prolongé ou trop serré) et l'aspiration à la seringue. Le prélèvement se fait sur citrate trisodique (31,3 g/l de citrate de sodium à 2H₂O)/ en respectant la proportion d'un volume d'anticoagulant pour neuf volumes de sang. On le centrifuge à 4000 tours/minutes pendant 15 minutes environ pour obtenir un plasma pauvre en plaquettes.

Le test devra être effectué dans un délai n'excédant pas 4 heures au plus après le prélèvement.

2.3 Réactifs :

Thromboplastine calcique à reconstituer selon les recommandations du fabricant.

2.4 Mode opératoire:

Il s'agit d'une technique en un seul temps, on introduit dans un tube à hémolyse à 37°C:

- Plasma (témoin, malade ou contrôle) : 100µl à maintenir 2 minutes à 37°C.
- Thromboplastine calcique préalablement incubée : 15 minutes à 37°C/ 200µl déclencher immédiatement le chronomètre.
- Agiter, en remuant le tube à l'aide d'un crochet et noter le temps de coagulation pour les malades et le témoin.
- Etablissement de la courbe d'étalonnage :

A partir du plasma humain standard citrate titré, ou d'un pool de plasmas normaux citrates en nombre de dix (10) environ/ on prépare extemporanément une série de dilutions en solution isotonique de chlorure de sodium (Na Cl) à pH 7,2.

Apport du dosage du facteur V dans l'évaluation du pronostic des hépatopathies

Pur	100%
Dilution 1/2	50%
Dilution 1/4	25%
Dilution 1/8	12,5%

A partir de chaque dilution déterminer le TQ, puis tracer la droite de Thivolle. Pour cela, on porte sur un papier millimétré le temps (en seconde) en fonction de la dilution des plasmas exprimé en pourcentage, la courbe doit passer au moins par 3 points.

2.5 Valeurs normales :

Le TQ s'exprime par comparaison à un témoin. Il varie entre 11 et 13 secondes. Habituellement, on exprime le temps de Quick en pourcentage par rapport à un plasma normal, on l'appelle alors taux de prothrombine (TP). Il varie entre 70 et 100%.

2.6 Variations physiopathologiques :

Les taux supérieurs à 100% n'ont pas de signification pathologique et sont considérés comme normaux.

Les taux inférieurs à 70% peuvent orienter vers: un déficit en facteurs II.V.VII ou X, une atteinte hépatique ou une avitaminose K, une maladie hémorragique du nouveau né, une consommation excessive (CIVD), une hypofibrinogénémie, un traitement anticoagulant par les antivitamines K, ou la présence d'anticoagulants circulants (anti II, V, VII, X) ou antiprothrombinase.

3. Le temps de céphaline avec activateur (TCA) :

C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté pauvre en plaquettes et recalcifié en présence de céphaline jouant le rôle de substitut plaquettaire, et d'un activateur de la phase contact de la coagulation. Les résultats sont exprimés en secondes par rapport à celui d'un pool

de plasmas normaux appelé témoin. Ce test explore la voie intrinsèque de la coagulation : il permet d'identifier un déficit qualitatif ou quantitatif des facteurs VIII, IX et en facteurs de la phase contact (XI, XII, kalicréine et kininogène de haut poids moléculaires, ainsi que les facteurs de la voie commune (I, II, V, X).

4. La mesure du taux de fibrinogène fonctionnel :

C'est un test chronométrique dont le principe repose sur la mesure du temps de fibrinoformation d'un plasma dilué avec adjonction d'un excès de thrombine. Il existe une relation linéaire entre le temps de fibrinoformation et le taux de fibrinogène.

5. La mesure spécifique d'un facteur de coagulation :

Elle est réalisée par un test reposant soit sur le TQ pour les facteurs II, V, VII, X, soit du TCA pour les facteurs VIII, IX, XI, XII. Le plasma testé est dilué et additionné d'un plasma réactif, sélectivement et complètement dépourvu du facteur à mesurer.

IV. Anomalies de l'hémostase dans les hépatopathies :

1. Rôle du foie dans l'hémostase :

Le foie exerce une activité de synthèse des protéines de la coagulation (facteur II , VII, IX, X, V, VIII, XI, XII, fibrinogène) et des protéines du système fibrinolytique. En revanche, il ne synthétise ni le facteur Willebrand, ni l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). Cependant, il joue un rôle très important d'épuration : il épure le t-PA et les complexes facteurs de la coagulation activés-inhibiteurs, ainsi que les marqueurs d'activation de la coagulation (produit de dégradation de la fibrine, D-dimères) et des substances particulières. Enfin, le foie joue un rôle essentiel dans la fibrinolyse ; en cas d'atteinte hépatique, s'accumule de la plasmine en circulation, concourant à une augmentation de l'activité fibrinolytique.

Ainsi le foie a un rôle de régulation majeur : par son activité de synthèse des facteurs de la coagulation, il lutte contre les hémorragies et, par son activité d'épuration, il lutte contre l'apparition de coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) dans les situations à risque.

2. Anomalies de l'hémostase primaire :

Concernant les anomalies de l'hémostase primaire observées au cours des hépatopathies, il s'agit principalement d'une thrombopénie, généralement modérée, due à la séquestration splénique lorsqu'il existe une splénomégalie ainsi qu'à la diminution de la thrombopoïétine (synthétisée par le foie), à la diminution de l'acide folique et à l'augmentation de la destruction des plaquettes au niveau de la rate. La thrombopénie peut être ou non associée à une thrombopathie, avec allongement du temps de saignement (TS), fonction des anomalies de l'aggrégation plaquettaire. Ces anomalies de fonction sont corrélées au degré de l'IHC, mais pas à son étiologie ni au nombre des plaquettes.

3. Anomalies de la coagulation :

En cas d'IH, est observée une diminution des facteurs de la coagulation et des inhibiteurs (facteurs II, VII, IX, X, V, VIII, XI, XII, fibrinogène, protéine C, protéine S), dans des proportions similaires, associée ou non à une augmentation de l'activité fibrinolytique circulante et à une diminution des plaquettes, voire à des anomalies fonctionnelles plaquettaires.

Dans la cirrhose, les résultats évoluent en fonction du degré d'IHC : au début de la maladie, il existe un syndrome inflammatoire objectivé par une augmentation du facteur V, du fibrinogène et de l'inhibiteur de l'activateur de plasminogène 1 (PAI-1) ; l'activité fibrinolytique circulante est normale. Au fur et à mesure de l'aggravation, les taux des facteurs de la coagulation diminuent, ainsi que les concentrations plasmatiques en PAI-1 et alpha2 antiplasmine ; l'activité fibrinolytique circulante augmente.

La cirrhose alcoolique à des caractéristiques particulières : l'alcool exerce un effet toxique direct concourant à l'augmentation de l'activité fibrinolytique circulante, à la thrombopénie et à une thrombopathie variable, avec anomalies de structure et du métabolisme des plaquettes.

4. Activité fibrinolytique circulante :

L'augmentation de l'activité fibrinolytique circulante au cours des maladies du foie est due au défaut de synthèse hépatique de l'alpha2-antiplasmine (alpha2-AP) et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) ainsi qu'à la diminution de l'épuration hépatique de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). Les anomalies varient cependant avec le type de la maladie hépatique et le stade d'évolution. On peut observer une augmentation du taux de PAI-1, protéine de la réaction inflammatoire dans les cirrhoses, les hépatites infectieuses et les cancers du foie [34], alors que le taux du t-PA est encore normal [35]. Les taux du PAI-1 et de l'alpha2-AP diminuent avec l'aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire. Une forte augmentation du taux de t-PA est observée dans les cirrhoses, et en particulier dans les cirrhoses alcooliques. Cette augmentation est associée à une atteinte hépatique sévère [35]. L'augmentation du t-PA est généralement compensée par le taux élevé de PAI-1, mais lorsque le taux de PAI-1 diminue avec l'aggravation de la maladie, l'activité fibrinolytique devient prépondérante. Il est important d'identifier les patients chez lesquels l'activité fibrinolytique circulante est augmentée. Il a été en effet démontré que celle-ci augmente le risque hémorragique et favorise la survenue d'hémorragies digestives, d'hémorragies post-traumatiques ou intracrâniennes [35, 36,37]. Il a été montré au cours des cirrhoses alcooliques, que l'activité fibrinolytique circulante était corrélée à la consommation d'alcool, l'alcool semblant avoir une action spécifique indépendante de l'atteinte hépatocellulaire [38, 39]. Dans ces circonstances, le stress et la stimulation vasculaire induits par une intervention chirurgicale peuvent majorer l'activité fibrinolytique circulante. En cas de manœuvre invasive (ponction- biopsie, artériographie), il est donc essentiel

de prendre en considération l'intensité de l'activité fibrinolytique circulante qui peut être appréciée par la simple mesure du temps de lyse des euglobulines [40].

Au cours des hépatites infectieuses et dans les cancers du foie, le taux de t-PA est en revanche généralement normal, et l'activité fibrinolytique circulante peu ou pas modifiée.

5. Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) :

La CIVD est la conséquence de la production non contrôlée de thrombine dans le système vasculaire. Elle aboutit à la formation intempestive de thrombi dans la circulation sanguine, en particulier dans la microcirculation, à une nécrose organique ischémique, et par conséquent à une morbidité irréversible, voire au décès du patient [41]. La CIVD est associée à l'activation et à la consommation des plaquettes circulantes, à la consommation des facteurs V, VIII, VII, II, XIII, des protéines C et S, de l'antithrombine III (AT III), du plasminogène et de l'alpha2-AP. Le diagnostic biologique de CIVD est cependant difficile à faire, surtout au cours des maladies du foie où les anomalies de l'hémostase sont similaires [41] bien que produites par un mécanisme différent, c'est-à-dire à un défaut de production et d'épuration des protéines de l'hémostase, alors qu'au cours de la CIVD la diminution de ces protéines est due à leur consommation et à leur dégradation. L'existence d'un processus de CIVD au cours des maladies du foie, ainsi que son éventuelle contribution aux anomalies de l'hémostase ont été longtemps débattues. Toutefois, les arguments invoqués en faveur de l'existence d'un processus de CIVD au cours des maladies du foie ne sont pas spécifiques de ce processus, qu'il s'agisse de l'augmentation du catabolisme des protéines de la coagulation [41], de la diminution du taux d'AT III et du nombre des plaquettes, et même de la présence de marqueurs d'activation de la coagulation. En fait, il a été montré chez des patients atteints de cirrhose, après étude du taux plasmatique de fibrinopeptide A produit par l'action de la thrombine sur le fibrinogène, qu'un processus de CIVD pouvait être exclu chez plus de 80 % des patients étudiés, et que les anomalies de l'hémostase n'étaient pas liées à un tel processus [42]. Des taux élevés de complexes thrombine-

antithrombine (TAT) ont également été observés chez des patients atteints d'hépatite chronique active, de cirrhose décompensée ou d'hépatite fulminante, et liés à un phénomène de CIVD [43]. L'augmentation du taux de TAT permet certes de détecter de façon sensible et spécifique la génération de thrombine en circulation. Cependant, la génération de thrombine n'induit pas toujours une CIVD, et n'est pas spécifique de celle-ci [44]. Quant aux produits de dégradation de la fibrine ou du fibrinogène (PDF), ils ne sont que le témoin de l'augmentation de l'activité de la plasmine en circulation [41]. Les dimères-D, produits de dégradation par la plasmine de la fibrine stabilisée, sont, eux, spécifiques de la fibrine. Ce sont donc des témoins directs de l'activité fibrinolytique, et des témoins indirects de la présence de thrombine. Ils n'indiquent cependant pas nécessairement la formation intravasculaire de fibrine et leur augmentation peut simplement être due à un défaut d'épuration. Ainsi, dans les maladies du foie, la mise en évidence de taux élevés de marqueurs d'activation de la coagulation ne prouve pas qu'il existe un processus de CIVD, ni que ce processus, s'il est présent, soit responsable d'anomalies de l'hémostase prépondérantes par rapport à celles produites par l'insuffisance hépatocellulaire, ni que ces anomalies soient susceptibles d'avoir des conséquences cliniques. Il est maintenant établi que la CIVD est une complication rare des maladies du foie [45, 46, 47] et qu'elle contribue de façon mineure aux troubles de l'hémostase.

En revanche, les maladies du foie, et en particulier l'insuffisance hépatocellulaire aiguë, constituent un risque considérable de survenue de CIVD dans certaines circonstances comme les infections, le choc ou la grossesse. Dans ces circonstances, un processus additionnel de CIVD doit être suspecté. Au cours des maladies du foie, l'administration de concentrés de facteurs de coagulation susceptibles de favoriser la survenue de CIVD doit par conséquent être proscrite. Cependant, l'administration de concentrés d'antithrombine III peut être bénéfique dans certaines circonstances [48]. En cas d'insuffisance hépatocellulaire aiguë, il faut donc savoir distinguer les modifications biologiques dues à l'atteinte hépatique de celles provoquées par un processus de CIVD surajouté du fait de facteurs favorisants. L'attribution erronée des modifications de l'hémostase à un processus de CIVD peut faire sous-estimer la sévérité de l'atteinte hépatique.

Inversement, un processus de CIVD sévère, associé à une insuffisance hépatocellulaire préexistante ou concomitante, peut faire soupçonner à tort l'existence d'une hépatite fulminante. Dans ce cas cependant, la consommation de certains facteurs de coagulation est plus intense, en particulier celle du facteur V. La diminution disproportionnée du taux du facteur V par rapport à celle des facteurs II et VII + X, qui n'est pas classiquement observée au cours des hépatites fulminantes virales, doit faire soupçonner un processus de CIVD associé. En revanche, au cours des hépatites toxiques (au paracétamol, ou à l'amanite phalloïde), on peut observer une diminution plus précoce du taux du facteur V par rapport à celle des facteurs II et VII + X en l'absence de CIVD. La présence de complexes solubles de la fibrine, mise en évidence par les tests de paracoagulation comme le test au sulfate de protamine, doit également faire soupçonner un tel processus [49]. Il faut d'autre part signaler que certains patients atteints de CIVD majeure, associée à un allongement considérable du TQ, mais indemnes de maladie hépatique, sont parfois adressés à tort pour suspicion d'hépatite grave.

6. Thrombose porte et thrombose des veines hépatiques :

Dans le syndrome de Budd-Chiari, les anomalies de l'hémostase sont celles observées au cours de l'IHC et sont fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique. Au cours des thromboses portes, celles mises en évidence sont les mêmes que celles observées au cours de l'IHC, bien que les autres critères d'insuffisance hépatique soient normaux et qu'il n'existe pas d'anomalie histologique. Elles sont discrètes à modérées. Parmi les anomalies de l'hémostase connues pour être responsables de manifestations thrombotiques, la plus fréquente, dans ce contexte, est la présence d'un anticorps de type antiphospholipide. L'existence de déficits constitutionnels en inhibiteurs de la coagulation, protéine C [50], protéine S [51], antithrombine III [52], a été rapportée. Cependant, la mesure du taux de ces inhibiteurs n'est généralement pas informative dans ce contexte du fait de l'insuffisance hépatocellulaire, et seule une enquête familiale peut permettre d'affirmer le caractère constitutionnel de l'anomalie. En revanche, la présence du facteur V Leiden, responsable d'une résistance à la protéine C activée, est facilement mise en

évidence par des tests de biologie moléculaire même en cas d'insuffisance hépatocellulaire. La fréquence du facteur V Leiden au cours du syndrome de Budd–Chiari (23 % à 27 %) [53, 54] est similaire à celle observée dans les autres manifestations thromboemboliques veineuses et très supérieure à celle observée dans les thromboses portes (3 % à 9 %) [53, 54], la fréquence du facteur V Leiden dans les thromboses portes étant du même ordre que celle observée dans la population européenne normale. La présence du facteur V Leiden est souvent associée à d'autres facteurs de risque, anomalie de l'hémostase ou syndrome myéloprolifératif.

Une ou plusieurs anomalies de l'hémostase prédisposant à la survenue de manifestations thromboemboliques (déficit en AT III, Protéine C ou S, anticorps antiphospholipides, facteur V Leiden) sont retrouvées en l'absence de syndrome myéloprolifératif dans environ un tiers des cas de syndrome de Budd–Chiari ou de thrombose porte [54]. Il est donc nécessaire de les rechercher lors du bilan étiologique.

V. Facteur V :

1. Physiologie du facteur V :

1.1. Structure du facteur V :

Le facteur V est synthétisé sous forme de polypeptide à chaîne unique de 2196 acides aminés (aa) [55, 56] après libération du peptide signal (28 aa) [56, 57].

De l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale, les domaines s'enchaînent ainsi : A1, A2, B, A3, C1, C2 [55, 56, 57], avec des zones hyper acides [58], situées entre les domaines A2, B d'une part, et entre B, A3 d'autre part.

Le domaine A présente une homologie de 40%, et présente une homologie de 30% avec le domaine A de la céruloplasmine (transporteur de cuivre) [55, 57], suggérant un rôle dans la liaison métal-ion [59]. Il est constitué de la répétition de trois séquences similaires : A1 (1–303), A2 (317–656) et A3(1546–1877) [55].

Le domaine B a une structure complexe et unique, et présente une homologie de 15% [55]. B (710–1545), est entièrement codé par l'exon 13, il contient deux répétitions de 17 aa, et 31 répétitions de 9 aa, en plus de 25 sites potentiels à la N-glycosylation [57, 60].

Le domaine C présente une homologie de 40% à 46%. Il est constitué par la répétition de deux séquences : C1 (1878–2036) et C2 (2037–2196) [55]. Ce domaine comporte des sites de fixation aux phospholipides au niveau C terminal [61, 62].

1.2. Gène du facteur V :

Le gène du facteur V a approximativement une taille de 80 kilo bases (kb), localisé sur le bras long du chromosome 1 (1q23) composé de 24 introns et 25 exons [57, 63]. Ce gène est transcrit en ARN messenger (ARN m) de 6,8 kb [55, 57] qui est traduit en un précurseur, le propeptide [55] de 330 KD, contenant 2244 aa [57].

1.3. Lieu de synthèse et propriétés du facteurs V [14] :

Le facteur V plasmatique est synthétisé dans l'hépatocyte [57, 64] et dans la cellule endothéliale vasculaire [55, 64], le facteur V plaquettaire dans le mégacaryocyte [55, 57, 64].

Le facteur V est présent dans le plasma à une concentration de 5 à 10 µg/ml et à une demi-vie biologique de 12 à 36 h.

1.4. Activation du facteur V :

Le facteur V circule sous forme inactive monomérique. Son activation est produite essentiellement par la thrombine et accessoirement par le facteur Xa [64]. Le clivage se fait à trois niveaux, éliminant deux polypeptides centraux composant le domaine B, et qui sont fortement glycosylés, de 150 et 71 KD (710–1018 aa et 1019–1545 aa respectivement) [55], suggérant qu'effectivement le domaine B n'a aucun rôle dans la coagulation.

La thrombine agit d'abord sur l'arginine 709, et puis sur l'arginine 1018 et 1545 produisant un hétérodimère qui constitue le facteur V activé ou l'accélération, formé d'une chaîne lourde de 94 KD (A1, A2 :1–713 aa), associée à une chaîne légère de 71 ou de 74 KD (A3–C1–C2 :1537–2183 aa) par des liaisons non covalentes calcium dépendantes [55, 61], cette

différence de poids moléculaire de la chaîne légère est due à la présence de deux formes (iso formes) ; FV1=74 KD, FV2=71 KD ; résultant de la différence de la glycosylation au niveau du domaine C2 [56]. Ces deux formes diffèrent par leurs fonctions [55, 57] :

- Liaison aux phospholipides : V1 se lie moins bien aux phospholipides anioniques que V2.
- Substrat de la protéine C activée : V1 est moins efficace que V2.

V1 produit plus de thrombine que V2.

1.5. Rôle du facteur V dans la cascade de la coagulation :

Le facteur V joue un rôle crucial dans la cascade de la coagulation. Il intervient comme cofacteur qui accélère considérablement les réactions enzymatiques des sérines protéases. Il accélère l'activation de la prothrombine II en thrombine, par le facteur Xa [61], grâce à des interactions protéine / protéine/ surface lipidique ; en effet le facteur V n'agit qu'à la surface des phospholipides auxquelles il est lié par des liaisons hydrophobes. Il est ainsi contigu au facteur X et à la prothrombine. La prothrombine présente également au niveau de son domaine 2 une partie du site de fixation pour le facteur V [55, 59].

1.6. Inactivation du facteur V:

Cette protéine subit l'action protéolytique de la protéine C, activée elle-même par la thrombine en présence de la thrombomoduline (cofacteur vasculaire). Le clivage du facteur V se fait au niveau de l'arginine 506, l'arginine 306 et l'arginine 679 suivant cet ordre, mais ce dernier clivage en arginine 679 est le plus lent et n'apparaît pas important pour l'inactivation du facteur V, produisant ainsi le dégagement spontané du domaine A2, et la perte complète de l'activité du facteur V [55, 57].

2. Méthode de dosage du facteur V :

2.1. Conditions de prélèvement :

Les prélèvements sanguins pour dosages des facteurs de la coagulation, notamment le facteur V, doivent répondre aux conditions suivantes [65] :

- Prélèvement veineux, chez un patient allongé au lit depuis au moins 10 min.
- Pas de garrot, aiguille de prélèvement de diamètre compris entre 0,7 et 1 mm, garrot posé depuis moins d'une minute.
- Tube d'hémostase en deuxième position après le tube sec.
- Sur tube identifié, citraté (citrate 0,109 M (3,2%)), 1 volume de citrate pour 9 volumes de sang, le citrate doit être tamponné à pH 5,1 à 5,3 de façon à assurer un pH entre 7,3 et 7,45 dans l'échantillon plasmatique.
- Le tube doit être acheminé au laboratoire le plus tôt possible (en moins de 2 heures).

2.2. Préparation du prélèvement :

Au laboratoire le prélèvement sanguin va subir une centrifugation à 15 °C, pendant 15 min, afin d'obtenir un plasma pauvre en plaquette. L'échantillon doit être analysé dans les 4 heures qui suivent [65].

2.3. Procédure de dosage :

a-Principe :

Le dosage du facteur V peut être effectué par un test en un temps basé sur le temps de prothrombine. Le dosage consiste essentiellement en une comparaison entre la capacité des dilutions d'un plasma témoin et celle du plasma à tester à corriger le temps de prothrombine d'un plasma totalement déficient en facteur V [66].

b-Réactifs : [67]

- Plasma déficient en facteur V
- Solution saline en tampon d'Owren
- Plasma citraté pauvre en plaquettes : plasma à tester et plasma témoin. Pour le plasma témoin, utiliser un pool de plasma normal de 20 donneurs (conservé à -70 °C ou à une température inférieure) ou un plasma témoin commercial.

Apport du dosage du facteur V dans l'évaluation du pronostic des hépatopathies

- Thomboplastine/calcium (comme utilisé dans les tests de TP)

C- Procédure de dosage : [68]

- Méthode :

1. Préparer des dilutions dans des tubes en plastique pour le plasma à tester et le plasma témoin (tableau 1).

Tableau I: Préparation des dilutions de plasmas à tester et du calibrateur

Dilution	Plasma (ml)	Solution saline tampon d'Owren (ml)
1/5	0,1	0,4
1/10	0,1	0,9
1/20	0,5 (1/10)	0,5
1/40	0,5 (1/20)	0,5

2. Doser chaque dilution de plasma de référence ou étalon comme suit :

- Pipeter 0,1 ml de chaque dilution dans un tube en verre de 75 × 10 mm.
- Ajouter 0,1 ml de plasma déficient en facteur V.
- Chauffer à 37 °C pendant 2 minutes.
- Ajouter 0,2 ml de thromboplastine/calcium préchauffée.
- Enclencher le chronomètre et mélanger.

3. Noter le temps de coagulation.

4. Répéter avec les dilutions de plasma à tester.

Pour les plasmas à tester, doser des dilutions de 1/10, 1/20 et 1/40 si l'on prévoit qu'ils seront normaux. Pour les plasmas à tester que l'on prévoit avoir des taux réduits, tester des dilutions de 1/5, 1/10 et 1/20.

Un échantillon « tampon » doit aussi être dosé comme suit :

- 0,1 ml solution tampon d'Owren
- 0,1 ml plasma déficient en facteur V
- 0,2 ml réactif à la thromboplastine/calcium

Le temps de coagulation de l'échantillon « tampon » reflète la qualité du plasma déficient dont le taux doit être inférieur à moins de 1 %.

- Résultats :

Tracer la courbe des temps de coagulation des plasmas contrôle et des plasmas à tester en fonction des concentrations du facteur V sur du papier logarithmique de 3 cycles \times 2 cycles. Une valeur de 100 % est arbitrairement assignée à la dilution de 1/10, donc une dilution de 1/5 équivaut à 200 %, etc.

Le taux en facteur V dans le plasma du patient, par rapport au plasma normal ou au plasma de référence, est extrapolé à partir des graphiques. Le temps de coagulation qui équivaut à 100 % (l'endroit où la courbe de calibration traverse le 100 % d'activité) est lu sur la courbe témoin (donc, la concentration de plasma témoin qui donne ce temps de coagulation). Ceci donne la concentration du plasma à tester exprimé comme un pourcentage du plasma étalon. Ce pourcentage est multiplié par la concentration en facteur de coagulation dans le plasma témoin (exprimé en UI/dl) pour donner la concentration dans le plasma à tester (exprimé en UI/dl).

Le dosage peut aussi être fait par des automates d'hémostase.



*MATÉRIEL
ET MÉTHODES*

I. Type d'étude:

Notre étude est une analyse rétrospective de 57 observations de patients atteints de différents types d'hépatopathies ayant bénéficié du TP et du dosage du facteur V au sein du laboratoire d'hématologie de l'Hôpital Militaire Mohamed V de Rabat.

II. Lieu et durée d'étude:

1. Durée de l'étude :

L'étude a été faite au laboratoire d'hématologie à l'Hôpital Militaire Mohamed V de Rabat sur une durée de 5 ans allant de janvier 2006 à décembre 2010.

2. Cadre d'étude :

Le laboratoire d'hématologie se situe au sein du bloc des laboratoires.

Il se compose d'une unité de cytohématologie et d'une unité d'hémostase. Dans les locaux du laboratoire, on distingue :

- Une salle dans laquelle sont installés deux automates de cytohématologie.
- Une salle d'hémostase équipée de deux automates et de deux centrifugeuses.

Le personnel se composait d'un professeur, quatre professeurs assistants et une équipe de résidents en formation.

Quant aux techniciens, il existe deux techniciens au niveau de la paillasse d'hémostase, le premier s'occupe des tests de routine (TP, TCA, fibrinogène) et le deuxième s'occupe des tests spécialisés (protéine C, protéine S, facteur de coagulation...).

L'activité démarre à 8 heures du matin. Les techniciens procèdent à la centrifugation puis à la répartition des plasmas obtenus selon les tests demandés. Avant la réalisation des tests demandés, un contrôle de qualité interne est obligatoire pour assurer une bonne fiabilité des résultats.



Figure 3 : Description de l'automate d'hémostase [69]

III. Critères d'inclusion et d'exclusion:

1. Critères d'inclusion:

Sont inclus dans ce travail les malades atteints de différentes hépatopathies, hospitalisés dans les différents services de l'hôpital militaire Mohamed V, et ayant bénéficié d'un TP et du dosage du facteur V à l'admission.

Ces tests étaient réalisés par méthode chronométrique automatisée en respectant scrupuleusement la phase pré analytique (annexe 1) (prélèvement sur tube citraté sans garrot, non précédé par un tube hépariné avec élimination des premières gouttes, acheminé rapidement au laboratoire et traité dans les quatre heures).

2. Critères d'exclusion:

Sont exclus de ce travail :

- les malades ayant une hépatopathie et n'ayant pas bénéficié du TP et/ou du dosage du facteur V.

IV. Méthodes de recueil et d'analyse des données:

1. Recueil des données :

Les informations médicales ont été recueillies à partir des archives du laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire Mohamed V. Ces informations contiennent des données épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutives extraites des dossiers médicaux des malades hospitalisés dans différents services en se référant à une fiche d'exploitation préétablie (annexe 2).

L'étude portait sur deux groupes :

- Groupe des malades survivants.
- Groupe des malades décédés.

2. Analyse des données :

Les données ont été saisies et analysées à l'aide des logiciels Sphinx et Excel.

Le test de Chi-carré a été utilisé pour l'étude de la répartition selon l'âge, le sexe, la présentation clinique, l'étiologie, le taux du facteur V et du TP entre le groupe des malades survivants et des malades décédés. Une valeur de P inférieure à 5% est considérée comme significative.



RESULTATS

I. Données épidémiologiques:

1. Données générales :

Cinquante sept malades ont été inclus dans l'étude dont 49 appartenant au groupe des malades survivants (soit 86 %) et 8 (soit 14 %) appartenant au groupe des malades décédés (figure 4).

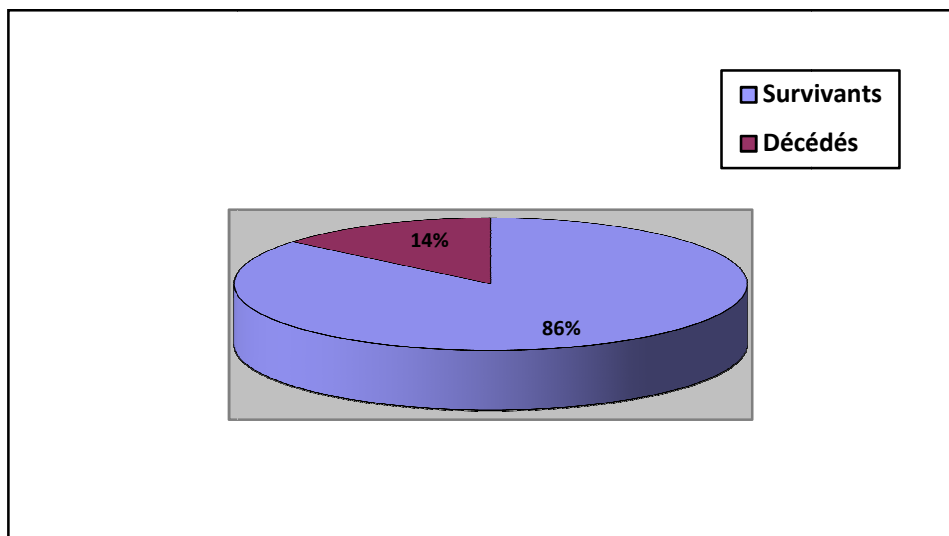


Figure 4 : répartition des malades entre les 2 groupes

2. Répartition selon l'âge:

L'âge moyen était de 46,2 ans avec des extrêmes d'âge entre 7 et 75 ans.

L'âge moyen chez les malades survivants était de 47 ans, alors qu'il était de 44 ans chez les malades décédés (figure 5).

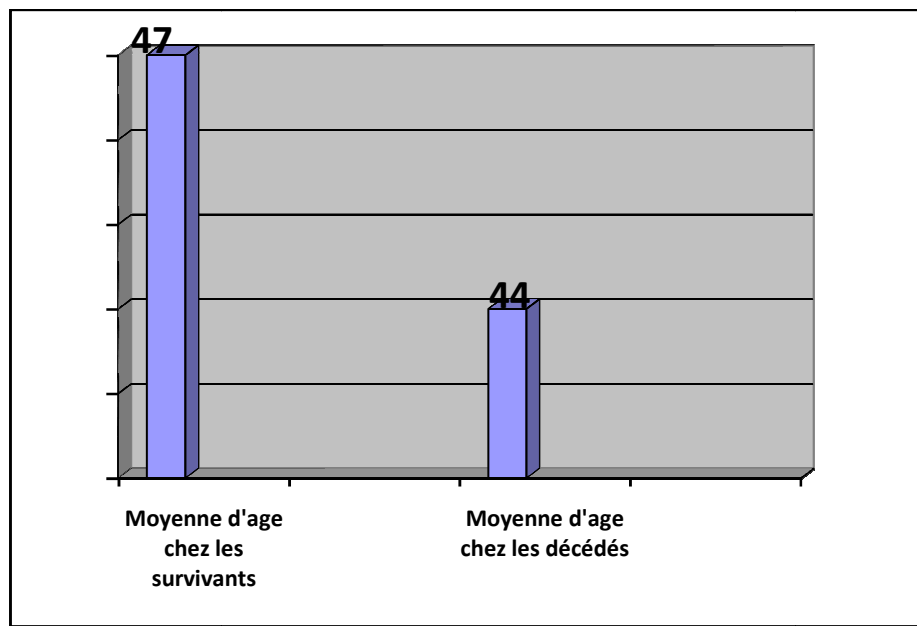


Figure 5 : moyenne d'âge chez les 2 groupes

3. Répartition selon le sexe:

Soixante cinq pour cent (65%) des malades inclus dans l'étude étaient de sexe masculin et 35% étaient de sexe féminin (figure 6). Le sexe ratio était de 1,85.

Le sexe ratio chez les malades vivants était de 2,25 alors qu'il était de 0,75 chez les malades décédés.

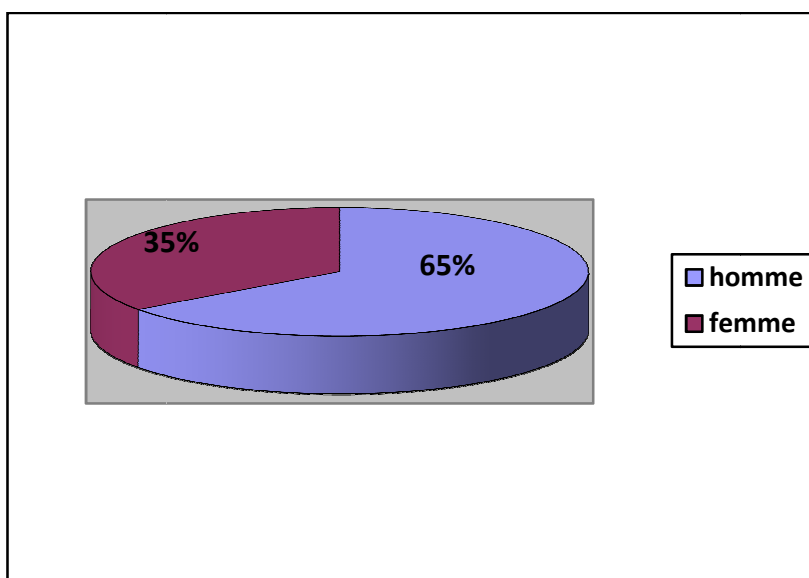


Figure 6 : répartition des malades selon le sexe

II. Données cliniques:

1. Répartition selon la symptomatologie :

L'encéphalopathie hépatique était présente chez 16% des malades vivants, 30% présentaient un ictère et 54% présentaient d'autres signes (figure 7).

L'encéphalopathie hépatique était présente chez 28,5% des malades décédés, 28,5% présentaient un ictère et 43% présentaient une CIVD (figure 7).

L'analyse de la différence par le test de Chi-carré entre les deux groupes trouve une valeur de P inférieure à 0,1% (Tableau 6).

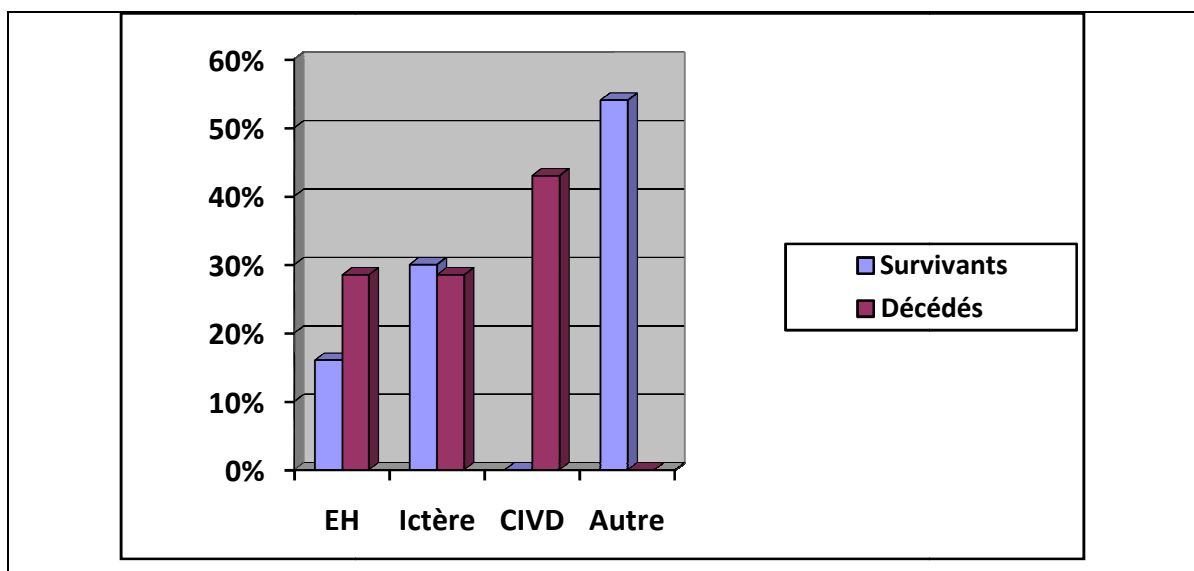


Figure 7: Répartition des malades en fonction des signes cliniques

2. Répartition selon l'étiologie :

L'hépatite est retrouvée chez 30% des malades survivants, la cirrhose est retrouvée chez 40%, la thrombose de la veine porte chez 10% et 20% des malades présentaient d'autres étiologies (figure 8).

L'hépatite est retrouvée chez 57% des malades décédés et la cirrhose chez 43% des malades (figure 8).

Le test de Chi-carré trouve une valeur de P égale à 96,5% (Tableau 6).

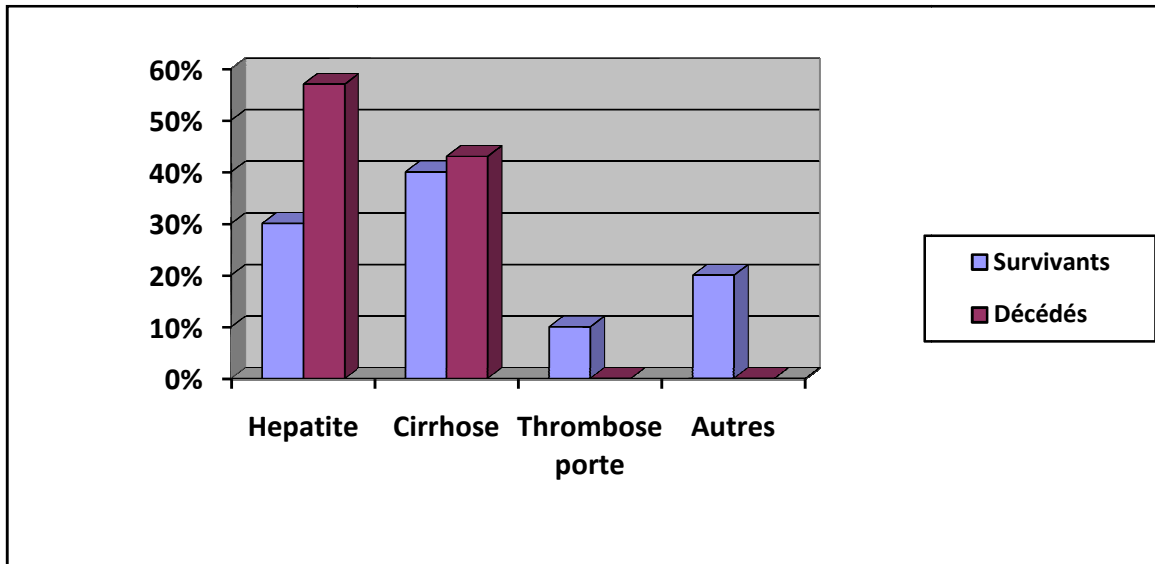


Figure 8 : Répartition des malades en fonction de l'étiologie

III. Données des examens biologiques:

Tous nos patients ont bénéficié du TP et du dosage du facteur V.

1. Le TP :

Le TP moyen chez les survivants était de 58% alors qu'il était de 23% chez les décédés (Figure 9).

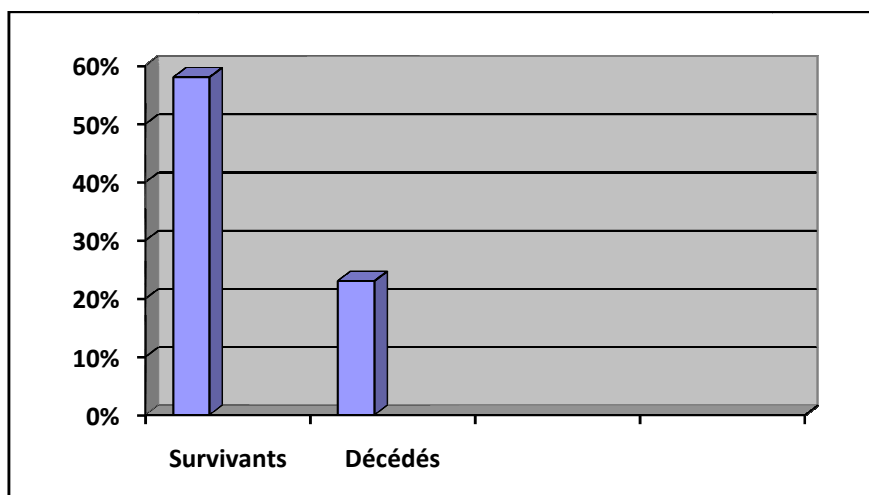


Figure 9: le TP moyen chez les 2 groupes

1.1. En fonction de l'étiologie:

Les TP moyens en fonction de l'étiologie sont résumés dans le tableau 2.

Tableau II: Le TP moyen en fonction de l'étiologie

Etiologie	TP moyen
Thrombose de la veine porte	54,5%
Cirrhose	50 ,3%
Hépatite	53,47%
Autres	54,8%

1.2. En fonction de l'étiologie chez les survivants et les décédés:

Les TP moyens en fonction de l'étiologie chez les survivants et les décédés sont représentés dans le tableau 3.

Tableau III: Le TP moyen en fonction de l'étiologie chez les survivants et les décédés

	Survivants	Décédés
Thrombose de la veine porte	54,5%	-
Cirrhose	54,75%	20,66%
Hépatite	59,8%	23,8%
Autres	55%	-

2. Le dosage du facteur V :

Le taux moyen du facteur V chez les survivants était de 66% alors qu'il était de 22% chez les décédés (figure 10).

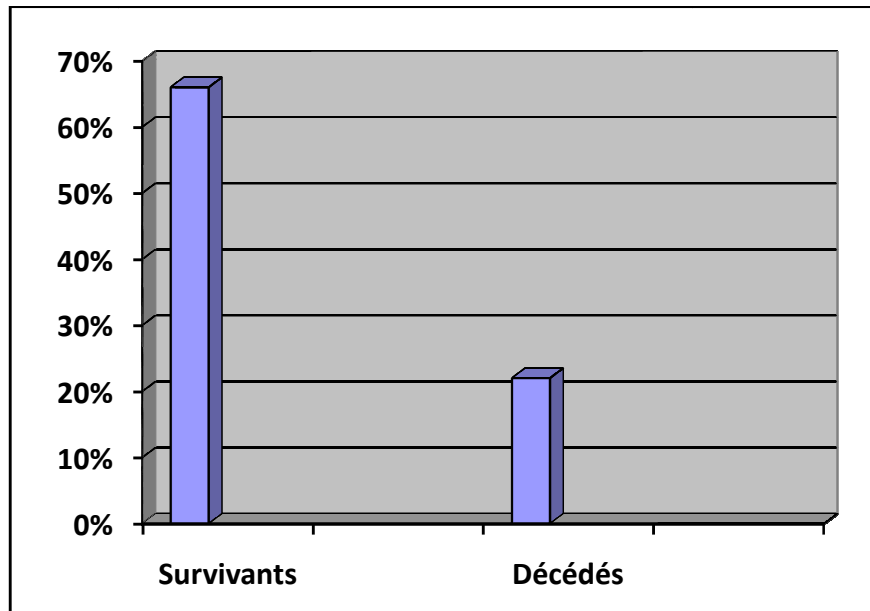


Figure 10: le taux moyen du facteur V chez les 2 groupes

2.1- En fonction de l'étiologie:

Les taux moyens du facteur V en fonction de l'étiologie sont résumés dans le tableau 4.

Tableau IV: Le taux moyen du facteur V en fonction de l'étiologie

Etiologie	Taux moyen du facteur V
Thrombose de la veine porte	53%
Cirrhose	59%
Hépatite	66%
Autres	58%

2.2. En fonction de l'étiologie chez les survivants et les décédés:

Les taux moyens du facteur V en fonction de l'étiologie chez les survivants et les décédés sont représentés dans le tableau 5.

**Tableau V: Le taux moyen du facteur V en fonction de l'étiologie
chez les survivants et les décédés**

	Survivants	Décédés
Thrombose de la veine porte	53%	-
Cirrhose	65%	16,66%
Hépatite	77%	28,25%
Autres	58%	-

IV. Etude statistique des paramètres étudiés :

Le tableau 6 récapitule les paramètres comparés entre les 2 groupes étudiés en utilisant le test de Chi-carré.

Ce test a trouvé une différence significative pour les manifestations cliniques, le taux moyen de prothrombine, et le taux moyen du facteur V entre les 2 groupes.

Tableau VI: Tableau comparatif entre les survivants et les décédés

		Survivants (n=49)	Décédés (n=8)	P
Age (ans)		47	44	10,5% (non significatif)
Sexe ratio		2,25	0,75	16,6% (non significatif)
Clinique	Encéphalopathie hépatique	16%	28,5%	<0,1% (significatif)
	Ictère	30%	28,5%	
	CIVD	0	43%	
	Autres	54%	0	
Etiologies	Hépatite	30%	57%	96,5% (non significatif)
	Cirrhose	40%	43%	
	Thrombose porte	10%	0	
	Autres	20%	0	
TP		58%	23%	<0,1% (significatif)
Facteur V		66%	22%	<0,1% (significatif)



DISCUSSION

I. Epidémiologie :

Sur le plan épidémiologique, notre étude a touché toutes les tranches d'âge sans prédominance du sexe. L'âge moyen était de 46,2 ce qui est concordant avec les études puisque les pathologies étudiées dans notre travail ont une grande incidence chez les sujets âgés. Dans notre série, Les cas les plus jeunes ont été atteints d'hépatites virales. A l'opposé des autres études de même sujet que le notre, la pathologie hépatique était dominée par l'intoxication au paracétamol chez le sujet jeune [70,71].

II. Etiologies :

La cirrhose occupe la première place dans les étiologies des hépatopathies dans notre série avec un pourcentage de 41,06% . Comparée aux études réalisées dans ce sens, l'étude de Asma Ouakaa Kchaou et al. [72] a montré un faible pourcentage des cirrhoses isolées dans les hépatopathies (11%) , par contre dans l'étude faite par AM Djibril et al. [73] , le pourcentage est pratiquement similaire a celui trouvé dans notre étude (40,54%).

Le tableau 7 trace une comparaison de notre étude par rapport a celles de Asma Ouakaa-Kchaou et al. , AM Djibril et al. et Mbaye P.S et al. [72, 73,74]

**Tableau VI: Tableau comparatif des étiologies
entre notre étude et d'autres études**

	Cirrhose (%)	Hépatite (%)	Autres (%)
AM Djibril et al.	40,54	10,81	48,65
Asma Ouakaa Kchaou et al.	11	68	21
Mbaye P.S. et al.	34,24	2,74	63,02
Notre série	40	30	30

III. Apport du TP et du facteur V dans le diagnostic des hépatopathies :

Selon la littérature et les résultats des études y compris la notre , l'évolution du taux de prothrombine est toujours concordante avec celle du facteur V. Dans la pratique courante, le dosage du facteur V est toujours prescrit après un taux de prothrombine bas, donc il paraît suffisant d'aborder seulement l'évolution du facteur V dans les hépatopathies.

L'apport du facteur V dans le diagnostic des hépatopathies dépend étroitement de l'étiologie, ainsi on peut les classer en quatre syndromes :

- le syndrome de cytolyse.
- le syndrome de cholestase.
- le syndrome d'insuffisance hépatocellulaire.
- le syndrome mésenchymateux.

Ces syndromes complètent et précisent les syndromes cliniques hépatiques. Ils sont diversement associés au cours d'une maladie hépatique. C'est l'expression de l'atteinte (prédominance d'un syndrome sur l'autre) qui permet de s'orienter dans le diagnostic.

Les syndromes de cholestase et d'insuffisance hépatocellulaire sont ceux où l'exploration des paramètres hématologiques a le plus d'intérêt.

Le tableau 8 présente une comparaison des résultats d'une étude française réalisée par l'équipe de Marie-Hélène Denninger et ceux de notre travail. Les résultats sont concordants entre les deux études dans les cas de cirrhose, d'hépatite virale mais une différence concrète est notée dans les TP et les taux du facteur V. Une explication possible peut être attribuée à l'existence d'une seule valeur du facteur V exploitée dans notre étude pour chaque malade.

Tableau VIII : Tableau comparatif entre le TP et le taux du facteur V dans les différentes hépatopathies selon notre étude et celle de l'équipe de MHD et al.

	Cirrhose		Hépatite virale		Cholestase		Thrombose de la veine porte	
	TP (%)	FV (%)	TP (%)	FV (%)	TP (%)	FV (%)	TP (%)	FV (%)
Marie-Helene Denninger et al.	40	48	42	50	30	120	22	19
Notre étude	50,3	59	53,4	66	-	-	54,5	53

1. Syndrome de Cholestase :

Le syndrome de cholestase ne témoigne pas d'une atteinte de la membrane hépatocytaire mais d'une atteinte des mécanismes d'excrétion biliaires.

La cholestase provoque une carence en vitamine K car les sels biliaires sont nécessaires à l'absorption des graisses et la vitamine K est une vitamine liposoluble . Ainsi, lorsque les réserves en vitamine K sont épuisées, il y a une diminution de la synthèse des facteurs hépatiques (qui épargne le facteur V) et donc une diminution du TP. L'administration sous-cutanée de vitamine K corrige le défaut de coagulation et donc normalise le TP en 48 heures. Le dosage séparé du facteur V (normal lorsque la cause de la chute du TP est une carence en vitamine K) peut être utile au diagnostic. Donnée non confirmée dans notre série, puisqu'on n' a pas eu des cas de cholestase durant les 4 années de l'étude.

2. Syndrome d'insuffisance hépatocellulaire :

Il peut se définir par l'atteinte des fonctions active du foie. Il procède essentiellement de l'atteinte des fonctions de synthèse hépatiques.

La demi-vie des facteurs de coagulation hépatique est brève (quelques heures à 4 jours). Ainsi, la baisse de leur concentration sérique est un marqueur précoce d'insuffisance hépatocellulaire et le meilleur moyen d'en suivre l'évolution à court terme.

Elle se traduit par un allongement du TQ et donc une diminution du TP. Le facteur V est abaissé comme les autres facteurs. L'injection de vitamine K n'a aucun effet.

Le dosage du facteur V a enregistré des taux bas chez nos patients atteints d'insuffisance hépatocellulaire (84,44%) ce qui est concordant avec les données des autres études. Par contre, on enregistre l'absence de demande de dosage permanent du facteur V durant l'hospitalisation en vue de suivre l'évolution de la pathologie. Ainsi l'équipe d'Eran Elinav et al. a démontré que durant l'hospitalisation des malades atteints d'une IHC, les variations du taux du facteur V sont un meilleur indicateur pronostic [75]. Bien que le taux du facteur VII constitue un index sensible de l'atteinte hépatique et que la demi vie de ce facteur soit courte, il n'a jamais été observé que l'augmentation du taux du facteur VII précède celle du facteur V au cours de la régénération hépatique. Le taux du facteur V constitue donc l'indicateur pronostic indépendant le plus sensible du moins dans les hépatites fulminantes dues au virus B, à condition que la variabilité inter et intra-essai de sa mesure, ainsi que les conditions de celle-ci soit satisfaisante [76].

L'association d'une diminution du taux du facteur V, dont la synthèse hépatique ne nécessite pas la présence de vitamine K, à une diminution du taux des facteurs II, VII, IX et X, évoque une IHC et permet le diagnostic différentiel avec un déficit en vitamine K. La synthèse du facteur V est cependant moins sensible à l'atteinte hépatique que celle des facteurs vitamine K dépendants [77], la diminution du taux plasmatique du facteur V apparaissant plus tardivement avec la détérioration progressive de la fonction hépatique, et un déficit marqué en facteur V étant généralement associé à une atteinte hépatique sévère. Le taux du facteur V constitue donc un facteur pronostic dans l'évaluation du degré de l'atteinte hépatique.

Lors de notre recherche bibliographique, nous avons remarqué que la plupart des études faites pour savoir la valeur pronostic du facteur V dans les hépatopathies portaient sur des malades atteints d'IHA, notamment l'intoxication au paracétamol.

IV. Apport du facteur V dans le pronostic des hépatopathies :

La cinétique du facteur V est variable selon le degré d'IHC qu'atteint le malade. Dans notre étude, on a considéré que les malades hospitalisés en réanimation ont été atteints d'IHA.

1. Insuffisance hépatique aigüe :

Notre étude s'intéresse au facteur V, mais il faut savoir que lors d'une IHA, la baisse des facteurs I, II, V, VII, IX et X est constante et responsable de l'allongement du temps de Quick. Le facteur VII, à demi-vie courte, diminue massivement dès la phase initiale. La chute du facteur V est spécifique de l'IHA, et sert, de ce fait, de traceur pour l'évolutivité et la gravité de l'atteinte hépatocellulaire [78]. Le TP et le facteur V constituent des marqueurs pronostiques d'intérêt variable selon les équipes et l'étiologie de l'IHA [79, 80, 81, 82]. Qu'elle soit exacerbée par un sepsis, un apport exogène de fractions coagulantes activées ou une diminution du taux d'antithrombine III, sa réalité doit être recherchée. Il importe en effet, d'un point de vue pronostique, de distinguer un défaut de synthèse du facteur V d'une excessive consommation. Une diminution plus importante du taux de facteur V comparativement aux autres facteurs synthétisés par le foie est une bonne orientation diagnostique. Selon notre étude, le taux moyen du facteur V était de 22 % chez les malades atteints d'IHA, donnée concordante avec la littérature.

Dans notre étude, on n'a pas enregistré des cas d'intoxication au paracétamol pour vérifier la valeur pronostic du rapport facteur VIII/facteur V, qui découle de la valeur pronostic du facteur V et de l'observation de l'augmentation du taux du facteur VIII au cours des hépatites fulminantes évoqué par plusieurs auteurs. En effet, Pereira et al [70] ont démontré qu'un taux de facteur V inférieur à 10% a 91% de sensibilité à prévoir une complication. Ils ont également

trouvé qu'un ratio facteur VIII /V supérieur à 30 à l'admission était l'indicateur pronostic le plus utile avec une sensibilité de 91% et une spécificité ainsi qu'une valeur prédictive positive de 100% chacune.

2. Insuffisance hépatocellulaire dans les hépatopathies chroniques :

Dans les cirrhoses, la diminution du taux des facteurs de coagulation est fonction du degré d'insuffisance hépatique et reflétée par le TP. Le taux des facteurs de coagulation est cependant souvent normal au début de la maladie où l'on peut même observer une augmentation du taux plasmatique du facteur V qui est une protéine de la réaction inflammatoire.

Notre étude révèle un taux moyen du facteur V de 59% chez les patients cirrhotiques (25 malades). Ceci est non concordant avec les données de la littérature. L'explication est clinique, ainsi, nos malades à l'admission ont présentés des stades avancés de cirrhose (5 patients hospitalisés au service de réanimation) évoluant vers une insuffisance hépatique aigüe.

En cas de carcinome hépatocellulaire ou de cancer secondaire du foie, le taux des facteurs de coagulation est souvent normal. En l'absence d'envahissement massif, le volume de parenchyme hépatique sain est en effet suffisant pour assurer leur synthèse. On peut en revanche, comme dans le cas des cirrhoses, observer une augmentation du taux du facteur V à cause de l'inflammation. Dans notre étude, nous avons eu un seul cas de carcinome hépatocellulaire chez qui le taux du facteur V était de 87%, donné concordante avec la littérature.

3. Pronostic dans les hépatopathies :

D'après la synthèse des études [70, 75, 76] et les résultats de notre série, le dosage du facteur V est important dans le diagnostic des hépatopathies aigües, pratiquement sans aucune importance dans le diagnostic des hépatopathies chroniques et d'origine tumorale.

Le rôle du dosage du facteur V dans le pronostic et le suivi de l'évolution des hépatopathies aiguës est fondamental, une habitude absente dans notre pratique médicale journalière.

Nous proposons un protocole qui servira de base de suivi, ainsi, il est fortement recommandé de doser le facteur V chez tout patient souffrant d'une hépatopathie aiguë à l'admission et 72 heures après son hospitalisation pour établir un pronostic sensible et précis [70].



RECOMMANDATIONS

Apport du dosage du facteur V dans l'évaluation du pronostic des hépatopathies

Les recommandations de notre travail s'adressent aussi bien aux cliniciens qu'aux biologistes, dans les 2 volets diagnostic étiologique et suivi des hépatopathies.

- L'intérêt du dialogue clinicien biologiste paraît primordial dans la prescription à temps du facteur V et dans le rendu rapide des résultats pour tracer la cinétique du dosage de cette important facteur.
- A l'admission, et devant tout TP bas, le dosage du facteur V est fondamental pour séparer entre une insuffisance hépatocellulaire sévère où il est bas, et une insuffisance hépatocellulaire moins grave, une obstruction biliaire ou une avitaminose K où le facteur V reste presque normal dans ces cas [76].
- Il est recommandé de doser le facteur V 72 h après l'hospitalisation. On peut l'associer à un dosage du facteur VIII pour calculer le rapport VIII/V, surtout dans les cas d'intoxication par le paracétamol [70].
- L'indication d'une transplantation hépatique est conditionnée par le taux du facteur V et l'âge des patients. Ainsi, les critères adoptés par l'hôpital Beaujon de Clichy [78] propose une transplantation hépatique dans les cas suivants :

Coma ou confusion et	Facteur V < 20% (âge < 30 ans)
	Facteur V < 30% (âge > 30 ans)

Dans le cas où ces deux critères sont présents, le taux de survie (en l'absence de transplantation) est inférieur à 10 %.



CONCLUSION

Malgré la grande demande du dosage du facteur V dans les hépatopathies quelques soient leurs étiologies, les études réalisées pour illustrer l'apport du dosage du facteur V dans le diagnostic et le pronostic sont moins nombreuses.

Les recommandations déduites de ce travail pourraient aider les cliniciens à connaître l'indication du dosage du facteur V et la fréquence à laquelle le demander pour établir le pronostic d'une hépatopathie.

Dans notre étude nous avons rapporté une série de 57 cas atteints de différentes hépatopathies. L'étude statistique par le test de Chi-carré a trouvé une différence significative entre le TP moyen et le taux du facteur V entre le groupe des vivants et celui des décédés.

Des études plus approfondies sur l'intérêt du dosage du facteur V comme indication pour la transplantation hépatique dans les hépatites fulminantes devraient être proposées.



ANNEXES

Annexe I

Les conditions préanalytiques en hémostase

[83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90]

L'étude de l'hémostase au laboratoire a considérablement bénéficié des progrès technologiques réalisés ces dernières années, notamment en matière d'automatisation. D'excellents réactifs sont également à la disposition des biologistes, mais chacun sait qu'il ne suffit pas d'avoir du bon matériel pour réaliser de bons tests.

La recherche de la qualité est devenue une exigence quotidienne dans les laboratoires. Or en hémostase plus encore que dans les autres disciplines de la biologie, la qualité est conditionnée par l'étape préanalytique. Celle-ci comprend la préparation du patient et les conditions du prélèvement et de son transport. Dans les laboratoires d'analyses médicales, la compétence technique doit être doublée d'une compétence médicale, le tout reposant sur un système de qualité ISO 9000-9001 ou 9002. La qualité analytique repose donc également sur celle des coffrets réactifs et la méthode choisie ; par ailleurs, il ne faut pas négliger les éventuelles variations inter-lots de réactifs.

Les principales recommandations issues de la littérature sont rapportées ci-dessous.

1. Le recueil de l'échantillon

1.1. Nature de l'anticoagulant

- L'anticoagulant de référence préconisé par le Groupe d'Étude Hémostase et Thrombose (GEHT) et utilisé habituellement pour les examens d'hémostase est le citrate de sodium.
- Dans certains cas, il est recommandé d'utiliser un anticoagulant bloquant à la fois la coagulation et l'activation plaquettaire tel que le mélange CTAD (citrate, théophylline, adénosine, dipyridamole).

L'usage des tubes CTAD est recommandé pour la mesure des marqueurs d'activation

plaquettaire ; il est également préconisé pour le suivi des traitements par les héparines, surtout lorsque le délai d'acheminement au laboratoire est supérieur à 2 heures.

- L'usage des tubes Stabilyte® (Biopool) est recommandé pour les dosages du tPA activité et antigène et du PAI-1 activité et antigène. Ils peuvent en outre être utilisés pour le dosage de l'homocystéine plasmatique.

1.2. Concentration de l'anticoagulant

Deux concentrations de citrate trisodique sont disponibles : 3,2 % (0,109 M) et 3,8 % (0,129M).

Les recommandations du GEHT étaient d'utiliser le citrate à 3,8 %, largement répandu en France. L'OMS a récemment recommandé d'utiliser le citrate à 3,2 %. Or, pour ce qui concerne la mesure du temps de Quick chez les patients traités par anticoagulants oraux, l'utilisation de tubes de prélèvements contenant du citrate à 3,8 % peut majorer l'INR d'environ 10 %. Il existe donc encore aujourd'hui, une discussion autour de ce sujet. En fait, la recommandation d'utiliser des tubes contenant du citrate à 3,2 % n'est pas appliquée en France.

1.3. Rapport volume anticoagulant/prélèvement

Le rapport anticoagulant/volume sanguin recommandé est de 1 pour 9 (volume à volume). Ce rapport est contingent au bon remplissage des tubes. En outre, il est sous la dépendance de l'hématocrite du patient. Un hématocrite élevé s'accompagne en effet d'un rapport

anticoagulant/volume de plasma plus élevé et inversement.

En pratique, le volume d'anticoagulant doit être adapté si l'hématocrite est très éloigné des valeurs habituelles (< 35 % ou > 55 %). Diverses formules et abaques permettent d'adapter le volume d'anticoagulant (Mc Gann, Ingram, Koepke), mais ne sont utilisables que si les tubes sont prélevés sans avoir recours à l'usage du vide.

1.4.Choix des tubes

L'utilisation de tubes en verre à paroi siliconée est recommandée. Les tubes en matière plastique peuvent également être employés, s'ils ont fait l'objet d'études appropriées. L'usage des tubes en polypropylène sera, dans ce cas, préféré à celui des tubes en polystyrène, mais ceux-ci peuvent être acceptés en routine. D'autres tubes plus innovants, commercialisés par la société EGA (Elaboration Générale d'Articles médicaux et de laboratoires) présentent l'avantage d'avoir une double paroi, l'une intérieure, en verre siliconé, l'autre extérieure, en plastique (évite que les tubes ne se cassent).

Les tubes sous vide de type Vacutainer® Greiner® ou autres sont largement utilisés dans de nombreux laboratoires. Leur emploi pour les tests d'hémostase a été longuement discuté, mais finalement recommandé en 1987 par l'European Concerted Action on Thrombosis (ECAT).

Enfin, l'usage du vide est en principe déconseillé pour l'étude des fonctions plaquettaires (tests d'agrégation, marqueurs d'activation, glycoprotéines de membrane...). Il est dans ce cas recommandé d'éviter l'usage d'un garrot trop serré ou de réaliser le prélèvement par écoulement libre. Cette recommandation est en réalité rarement respectée et les artefacts inhérents à ce type de prélèvement seraient en fait minimes à condition de respecter un délai court (< 2 heures) pour la réalisation des différents tests.

1.5.Choix des aiguilles de prélèvement

Le GEHT recommande l'utilisation d'une aiguille de diamètre compris entre 0,7 mm (19 gauges) et 1 mm (22 gauges). Les aiguilles de type « butterfly », reliées à une tubulure peuvent être employées, mais une activation plaquettaire est parfois observée si la tubulure est longue (tubulures conçues pour effectuer des perfusions), notamment s'il s'agit de prélèvements pédiatriques (augmentation du volume mort pouvant modifier le rapport anticoagulant/ sang dans le tube).

1.6.Le prélèvement sanguin

Le prélèvement sera préférentiellement effectué au pli du coude, par ponction franche, garrot peu serré, afin d'éviter une stase prolongée. La position couchée depuis environ 30 mn

est recommandée pour certaines analyses, telle que, par exemple, l'étude de la fibrinolyse. Mais pour la plupart des examens de routine, la position assise convient. Le tabac, l'alcool, l'exercice physique, la caféine peuvent modifier les résultats, en particulier pour ce qui concerne le dosage du facteur Willebrand et l'étude de la fibrinolyse.

En général, le prélèvement pour les examens d'hémostase est réalisé entre 7 h et 11 h le matin. Il est préférable d'éviter le café et le tabac dans l'heure qui précède le prélèvement ; un petit déjeuner léger sans matières grasses est habituellement autorisé.

Enfin, il faut, pour certains paramètres, tenir compte des variations circadiennes et même du jour du cycle chez la femme. C'est le cas par exemple du PAI-1 et de l'étude de la fibrinolyse en général.

En cas d'exploration isolée de l'hémostase, il est préférable de rejeter les premiers millilitres de sang pour éviter une contamination par la thromboplastine tissulaire. Si plusieurs tubes sont prélevés, il est recommandé de prélever le tube d'hémostase en seconde position. Il doit alors, dans la mesure du possible, être prélevé après un tube sec et non pas après un tube contenant un anticoagulant puissant type EDTA ou héparinate de lithium, ni même un tube sec contenant un gel. Dans tous les cas, il faut éviter de laisser le garrot serré longtemps, risquant d'entraîner une hémococoncentration et/ou une augmentation de l'activité fibrinolytique. Les tubes doivent être correctement remplis et agités immédiatement par une dizaine de retournements lents et successifs. Il faut éviter de transvaser un tube dans un autre.

Selon les règles du Guide de Bonne Exécution des Analyses (GBEA), l'identification du prélèvement doit être effectuée au moment du prélèvement et en présence du patient (ne pas négliger l'éventualité de patients âgés, ou jeunes, malentendants et/ou étrangers).

Le matériel à prélèvement est éliminé dans des containers prévus spécialement à cet effet. L'aiguille particulière doit être ôtée du système de prélèvement à l'aide d'un dispositif approprié en évitant les procédures telles que la remise du capuchon.

1.7.Précautions avant l'envoi du tube et transport au laboratoire

Il est parfaitement admis que les échantillons doivent être acheminés le plus rapidement possible au laboratoire et traités dans les plus brefs délais. En ce qui concerne la mesure du TQ et du TCA, les échantillons doivent être analysés dans les 4 heures suivant le prélèvement. Compte tenu des contraintes de délai des examens d'hémostase, il est préférable de noter l'heure du prélèvement sur le tube ou sur la feuille de demande d'examen.

Il est conseillé de transporter les tubes en position verticale. Il faut éviter toute agitation intempestive pendant le transport, risquant d'activer la coagulation et/ou les plaquettes. De plus, les tubes seront conservés bouchés (pour éviter la perte de CO₂) et à température ambiante.

2. Traitement des échantillons

2.1.Mode de centrifugation

D'une façon générale, il est recommandé de centrifuger les prélèvements bouchés pendant 10 à 15 min à 2 000–2 500 g. Une double centrifugation (même durée, même vitesse) est toujours préférable pour l'obtention d'un plasma pauvre en plaquettes requis pour la réalisation des principaux tests d'hémostase. Deux études ont toutefois montré qu'une centrifugation à très grande vitesse (11 000 g) pendant 2 min permettait également d'obtenir un plasma pauvre en plaquettes et ne modifiait pas les résultats du TQ, du TCA, du taux de fibrinogène, ni ceux de l'héparinémie, de l'antithrombine ou des D-dimères.

Tableau IX : Équivalence d'une centrifugation à 2500 g en nombre de tours/min en fonction du rayon de la centrifugeuse

Rayons mesurés depuis l'axe de la centrifugeuse jusqu'au fond du plot de centrifugation (cm)	Nombre de tours/mn
9	5000
10	4500
12	4300
15	3800
17	3600
20	3400
22	3200

Dans le cas de la recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique (ou Lupus Anticoagulant LA), le nombre de plaquettes résiduel est un élément très important et ne doit pas excéder $10 \times 10^9/l$. Pour cela, il est recommandé de pratiquer une double centrifugation de 2 x 15 min à 2 500 g, en prenant soin de décanter le plasma au-dessus de la couche leucocytoplaquettaire entre les deux opérations. Il en est de même pour le test de dépistage de la résistance à la protéine C activée (RPCa). Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une centrifugeuse thermostatée permettant de maintenir une température comprise entre 15° et 20°C.

Après centrifugation, la présence d'une hémolyse, d'un plasma ictérique ou lipémique doit être signalée et il faut s'assurer de son absence de retentissement sur la mesure. Les techniques électro-mécaniques sont moins sensibles à ces interférences que les méthodes optiques.

2.2. Température et délai de conservation

Plusieurs études ont été consacrées à cette question. D'une façon générale, il apparaît que les tubes d'hémostase doivent être maintenus à température ambiante en attendant d'être traités (dans un délai de 4 heures maximum). En effet, la conservation au froid peut raccourcir le TQ en raison d'une activation du facteur VII (en particulier chez les femmes sous traitement hormonal). A température ambiante, le TQ est stable pendant 12 heures, que l'échantillon soit centrifugé ou non. En ce qui concerne le TCA, le tube peut être conservé à température ambiante

ou à 4°C, sans modification des résultats mais dans un délai inférieur à 4 heures. Ces deux paramètres sont stables pendant deux semaines en cas de congélation du plasma à -20°C et six mois si le plasma est congelé à -70°C. La méthode de choix est une congélation dans l'azote liquide (congélation rapide).

Dans le cas particulier du suivi d'une héparinothérapie, il est préférable, comme déjà indiqué, de prélever les échantillons sanguins sur des tubes contenant un mélange CTAD. Dans tous les cas les prélèvements doivent être conservés à température ambiante et centrifugés rapidement.

Le GEHT précise que le choix du mélange CTAD s'impose si l'échantillon ne peut être centrifugé dans l'heure suivant le prélèvement.

Pour le dosage des facteurs du complexe prothrombinique, il a été montré que le dosage du facteur V (le plus labile d'entre eux) devait être pratiqué dans les 4 heures suivant le prélèvement, après centrifugation rapide et conservation à température voisine de 18 - 20°C (ou dans les 6 heures si le tube était conservé à + 4°C). Pour le dosage du facteur VIII, très labile, il est recommandé de conserver les échantillons à + 4°C et de réaliser l'analyse dans les deux heures suivant le prélèvement, ou bien de congeler le plasma.

Enfin, si des dosages de marqueurs d'activation de l'hémostase doivent être réalisés, il est impératif d'éviter toute activation plaquettaire in vitro. Pour cela, il a été proposé de prélever sur un mélange CTAD et de placer le prélèvement dans de la glace pilée additionnée d'un peu d'eau pendant le temps précédant la centrifugation, qui ne doit pas excéder 30 mn. Ces conditions sont à respecter de manière très stricte pour les dosages de 3-thromboglobuline, de facteur 4 plaquettaire ou de fibrinopeptide-A. Elles sont également valables pour les autres marqueurs d'activation (D-dimères, fragments 1+2, complexes thrombine-antithrombine), mais difficiles à respecter en pratique courante.

3. Recommandations particulières

3.1. Surveillance des traitements anticoagulants

En cas de traitement héparinique, le biologiste doit disposer d'un minimum de renseignements cliniques incluant la nature de l'héparine, la posologie utilisée, la voie d'administration et les horaires précis d'administration et de prélèvement.

Il importe de connaître certaines situations cliniques pouvant influencer les résultats. Au cours d'un syndrome inflammatoire, certaines protéines adsorbent une partie de l'héparine ; en cas d'hyperplaquettose, l'excès de Facteur 4 plaquettaire (F4P) neutralise l'héparine ; l'hypoprotidémie majore la quantité d'héparine libre et active ; l'insuffisance rénale peut entraîner une accumulation d'HBPM beaucoup plus marquée que pour l'héparine standard dont le catabolisme est différent; enfin, les déficits en antithrombine entraînent essentiellement une diminution de l'efficacité clinique, tandis que l'activité biologique peut être conservée. En cas de traitement thrombolytique associé, le TCA s'allonge fortement dès que le fibrinogène est inférieur à 0,90 g/l. La mesure de l'héparinémie est alors particulièrement utile.

Si l'on utilise un tube citraté, la séparation du plasma et des cellules doit être réalisée dans la demi- heure suivant le prélèvement car, au-delà, le FP4 libéré des plaquettes neutralise l'héparine in vitro.

L'erreur est d'autant plus importante que l'héparinémie est basse. Elle affecte essentiellement la mesure de l'activité antithrombine et l'allongement du TCA. Si le délai entre le prélèvement et la mesure est difficile à maîtriser ou trop long, il est préférable d'utiliser des tubes CTAD, autorisant un délai d'environ 4 à 6 heures entre le prélèvement et le dosage.

- Pour la surveillance des traitements par AVK, il importe de bien connaître les modalités thérapeutiques (posologie, nombre de prises, observance, prise médicamenteuse associée...). Le prélèvement ne requiert pas de précautions particulières. Dans le cas d'un TQ isolé, il ne semble pas nécessaire de rejeter les deux premiers millilitres du prélèvement (le TQ est peu sensible à l'activation plaquettaire). En revanche, il est sensible au facteur V, labile. Il importe donc de

séparer le plasma des cellules dans les deux heures suivant le prélèvement. Le plasma peut ensuite être conservé 4 à 6 heures à 20 °C.

- Si un traitement thrombolytique est en cours, il est recommandé d'ajouter un inhibiteur de la fibrinolyse à la solution anticoagulante de citrate habituelle. L'aprotinine, par exemple, peut être ajoutée à la dose de 200 à 500 unités inhibitrices de la kallikréine (UIK)/ml de sang total.

L'aprotinine est commercialisée par Diagnostica Stago, sous forme lyophilisée, dans des flacons contenant environ 20 UIT (unités inhibitrices de la trypsine), sachant qu'une UIT=1 000 UIK.

Lorsque l'Actilyse® est utilisé, on peut effectuer les prélèvements pour étude de l'hémostase sur tube Stabilyte®, bloquant l'action du tPA in vitro.

3.2. Prélèvements en pédiatrie

Plus que dans toute autre spécialité, les prescriptions, les prélèvements et la réalisation des examens pédiatriques, en particulier d'hémostase, obligent à une prescription raisonnée (de quels paramètres ai-je besoin ? Quel est l'âge de l'enfant ? Quels dosages puis-je réaliser en fonction de la quantité de plasma qui m'est transmis ?). L'étape de prélèvement est donc critique et 5 % des prélèvements sont non conformes.

Les difficultés de prélèvement sont d'autant plus importantes que l'enfant est de plus petit poids et que les besoins de contrôles sanguins sont plus fréquents. L'activation artefactuelle de la coagulation est l'écueil principal favorisé par les difficultés techniques du prélèvement et, chez le nouveau-né, l'hypercoagulabilité physiologique.

a- Prélèvements chez le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant (R. Favier)

a-1 Les prélèvements veineux

Le volume sanguin nécessaire est très faible de 150 µl à 3 ml et il est possible d'adapter les automates actuels de coagulation en jouant sur le volume mort et la prise d'essai.

Le remplissage du tube peut se faire directement car il est raccordé à l'aiguille par

l'intermédiaire d'une tubulure, ou indirectement après prélèvement veineux direct puis remplissage secondaire des différents tubes. Les mesures d'asepsie sont maximales dans le premier cas de figure. Pour les nouveau-nés il faut bien sûr tenir compte du taux élevé d'hématocrite : il existe des tables de correspondance permettant de pondérer l'analyse d'hémostase d'un coefficient calculé qui tient compte des variations de ce paramètre.

Par ailleurs, la recherche des facteurs génétiques prédisposant aux thromboses peut aujourd'hui être réalisée à partir d'une quantité minimale de sang et est facilitée par les techniques de micro-extraction d'ADN.

a-2 B. Les prélèvements par microméthodes

Ce sont des prélèvements effectués par piqûre au bout du doigt ou au niveau du talon à l'aide d'une microlance. Le sang ainsi obtenu est recueilli dans des tubes capillaires. Ce type de prélèvement est réservé aux prématurés et ne permet de réaliser que des dosages ponctuels : fibrinogène, facteurs du Temps de Quick, numération plaquettaire.

a-3 Les prélèvements sur cathéters ou de circulation extra corporelle (CEC)

Les cathéters sont mis en place sur différents sites : veineux ou artériels, centraux ou périphériques, ombilicaux ou fémoraux pour cathétérisme cardiaque. Les prélèvements sanguins nécessaires à l'étude de l'hémostase peuvent être réalisés grâce à ces cathéters. Le principal risque lié à cette voie de prélèvement est celui d'une contamination par l'héparine, habituellement utilisée pour prévenir l'occlusion par thrombose. Ce risque est identifié depuis longtemps même si la quantité d'héparine injectée est faible. Un point non résolu est la quantité de sang nécessaire pour le purger.

Différents protocoles ont été décrits chez l'enfant pour l'héparinisation des cathéters. Qu'il s'agisse d'un cathéter veineux ou artériel, l'injection d'héparine se fera soit de façon intermittente sous forme de « bolus » dont la concentration en héparine varie de 10 à 100 UI/ml, soit sous forme d'une perfusion continue à une concentration de 0,5 à 5 UI/ml.

b- Prélèvements chez le fœtus

b-1 Prélèvements de sang fœtal

Le prélèvement de sang fœtal est effectué par ponction transcutanée de la veine ombilicale sous guidage échographique.

Il est essentiel d'évaluer la qualité de l'échantillon de sang fœtal, c'est-à-dire de s'assurer de l'absence de différentes contaminations dont l'impact varie en fonction des examens effectués. Il peut s'agir de contamination par du sang maternel, du liquide amniotique ou l'anticoagulant (citrate de sodium). Ceci est crucial non seulement pour le diagnostic biologique de maladies de l'hémostase mais aussi pour les prélèvements destinés à l'étude génétique.

L'incidence de la contamination, toutes causes confondues, a été évaluée à 1,8 %. Actuellement, grâce aux progrès techniques, elle est probablement plus faible. Il est essentiel de comparer le prélèvement fœtal au prélèvement maternel effectué au même moment. La ponction de sang fœtal est réalisée le plus tôt possible (17e-18e semaine de gestation) en cas de recherche d'une anomalie génétique ou d'allo-immunisation plaquettaire materno-fœtale. Elle est réalisée en fin de grossesse lorsqu'elle est susceptible d'apporter des informations précises pour décider de la voie d'accouchement.

Le choix de l'aiguille de ponction peut varier en fonction du test. Ainsi, des aiguilles de 20 gauges sont le plus souvent utilisées pour le dosage des protéines de la coagulation, alors que des aiguilles de 22 gauges sont préférées pour la numération plaquettaire. Des aiguilles siliconées amélioreraient la qualité des échantillons obtenus mais doivent être validées.

b-2 Prélèvements de sang de cordon à la naissance

Deux techniques de ponction de sang de cordon sont reconnues comme valables pour l'étude de l'hémostase néonatale.

- dès la naissance le cordon est clampé avec deux clamps et sectionné entre les clamps avant même la séparation du placenta, la veine ombilicale est ponctionnée.
- dès que l'enfant est né, un segment de cordon est clampé en deux endroits, à l'aide de 2 clamps à chaque endroit, ce qui libère une longue partie du cordon, qui

est ponctionné au niveau de la veine ombilicale.

Pour ces 2 techniques, le prélèvement est réalisé par une méthode à deux seringues, la deuxième contenant l'anticoagulant. Ainsi, on peut obtenir 5 à 10 ml de sang. La quantité d'anticoagulant doit être adaptée en fonction du terme. S'il s'agit d'une naissance à terme, il faut donc prévoir le volume d'anticoagulant correspondant à un hémocrite de 55 %, soit 0,8 ml.

Cependant, l'étude de l'hémostase néonatale sur le sang de cordon doit être réservée aux situations où le prélèvement direct du nouveau-né paraît illusoire. Le prélèvement au scalp pour la numération plaquettaire a été abandonné en raison de nombreux artefacts.

Au total, les techniques de miniaturisation et l'essor des prélèvements veineux ont permis d'assurer dans de meilleures conditions les analyses d'hémostase en pédiatrie même si des progrès sont encore nécessaires. En dehors de ces aspects particuliers, les prélèvements pédiatriques obéissent aux mêmes impératifs que ceux énumérés ci-dessus : rapidité de transmission au laboratoire, choix de l'anticoagulant en fonction des paramètres à étudier, température et bien sûr, renseignements cliniques précis.

Annexe 2

Fiche d'exploitation

Epidémiologie:

Age:

Sexe: M F

Service référent:

Clinique:

Symptomatologie à l'admission:

- Manifestations cliniques:

Ictère

CIVD

Encéphalopathie hépatique

Autres

- Sévérité de la symptomatologie: Grave Non grave

Biologie:

Taux de prothrombine:

- >70%

- <70%

Taux plasmatique du facteur V:

- >70%

- <70%

Etiologie:

Evolution :

Décès : oui non



RESUMES

RESUME

Dans l'objectif d'évaluer l'apport du dosage du facteur V dans le pronostic des hépatopathies, nous avons mené rétrospectivement une étude sur des patients atteints de différentes hépatopathies et hospitalisés à l'Hôpital Militaire Mohamed V de Rabat entre Janvier 2006 et Décembre 2010. 57 patients, divisés en 2 groupes, ont été inclus dans l'étude : le groupe des patients vivants (86%) et le groupe des patients décédés (14%). L'âge moyen était de 46,2 ans avec un sexe ratio de 1,85. 16% des malades vivants présentaient une encéphalopathie hépatique, 30% présentaient un ictère et 54% présentaient d'autres signes. 28,5% des malades décédés présentaient une encéphalopathie hépatique, 28,5% présentaient un ictère et 43% présentaient une CIVD. L'hépatite était retrouvée chez 30% des malades vivants, la cirrhose était retrouvée chez 40%, la thrombose de la veine porte chez 10% et 20% des malades présentaient d'autres étiologies. L'hépatite était retrouvée chez 57% des malades décédés et la cirrhose chez 43% des malades. Le TP moyen chez les malades vivants était de 58% alors qu'il était de 23% chez les malades décédés. Le taux moyen du facteur V chez les malades vivants était de 66% alors qu'il était de 22% chez les malades décédés. Les recommandations déduites de ce travail pourraient aider les cliniciens à connaître l'intérêt du dosage du facteur V et la fréquence à laquelle le demander pour établir le pronostic d'une hépatopathie.

ABSTRACT

In order to evaluate the contribution of the measurement of the factor v in the prognosis of liver diseases, we conducted a retrospective study of patients suffering different liver diseases at the military hospital Mohamed V in Rabat in the period between January 2006 and December 2010. 57 patients divided in 2 groups were included in this study: the group of survivors (86%) and the group of non-survivors (14%). The average age was 46,2 years, with sex ratio of 1,85. 16% of survivors presented hepatic encephalopathy, 30% presented icterus and 54% presented other signs. 28,5% of non-survivors presented hepatic encephalopathy, 28,5% presented icterus and 43% presented DIC. Hepatitis was found at 30% of survivors, cirrhosis at 40%, thrombosis of the portal vein at 10% and 20% presented other diseases. Hepatitis was found at 57% of non-survivors and cirrhosis at 43% of them. The average of PTA for survivors was 58% and 23% for non-survivors. The average of factor V rate was 66% for survivors and 22% for non-survivors. Recommendations deducted from this study would help clinicians to know the interest of measuring the factor V and the frequency to ask for it to establish the prognosis of liver diseases.

ملخص

يهدف العمل إلى تقييم مساهمة معايرة العامل 5 في التنبؤ بأمراض الكبد، لقد أجرينا دراسة استرجاعية على مرضى مصابين بمختلف أمراض الكبد في المستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط ما بين يناير 2006 و دجنبر 2010. في هذه الدراسة، تم إقحام 57 مريضا قسموا إلى مجموعتين: مجموعة المرضى الأحياء (86%) و مجموعة المرضى المتوفين (14%). معدل السن كان هو 46,2 سنة مع نسبة رجال/نساء ب 1,85. 16% من المرضى الأحياء قدموا اعتلالا دماغيا كبديا بينما قدم 30% يرقانا و قدم 54% أعراضا أخرى. 28,5% من المرضى المتوفين قدموا اعتلالا دماغيا كبديا بينما قدم 28,5% يرقانا و قدم 43% تخثرا منتثرا داخل الأوعية تم العثور عند 30% من المرضى الأحياء على التهاب بالكبد، و عند 40% منهم على تليف كبدي، و عند 10% منهم على خثار الوريد البابي بينما قدم 20% أمراضا أخرى. تم العثور عند 57% من المرضى المتوفين على التهاب بالكبد، و عند 43% منهم على تليف كبدي. كان معدل البروثرومبين المتوسط عند المرضى الأحياء هو 58% و 23% عند المرضى المتوفين. كان المعدل المتوسط للعامل 5 عند المرضى الأحياء هو 66% بينما كان 22% عند المرضى المتوفين. يمكن للتعليمات المستنتجة من هذا العمل أن تساعد الأطباء على معرفة أهمية معايرة العامل 5 و التردد الذي يجب عليه طلب هذه المعايرة من أجل المساعدة على التنبؤ في إطار أمراض الكبد.



BIBLIOGRAPHIE

1. Devictor D, Paradis K, Gauthier M.

Insuffisance hépatique grave.

Réanimation pédiatrique ; 1994 ; 13 : 271-290.

2 . Bernuau J.

Insuffisance hépatocellulaire aigue grave.

Société de réanimation de langue française, éd. Réanimation et médecine d'urgence. Paris : Expansion scientifique française ; 1987 : 349-69.

3. Trey C, Davidson CS.

The management of fulminant hepatic failure.

Popper H, Shaffner F, eds. Progress in Liver Diseases . New York: Grune & Stratton, 1970;282:98.

4. Bernuau J, Benhamou JP.

Insuffisance hépatique fulminante et subfulminante.

Traité européen d'hépatologie clinique. Paris: Flammarion, 1993:932-42.

5. Gimson AES.

Fulminant and late onset hepatic failure.

Br J Anaesth 1996;77:90-8.

6. Fingerote RJ, Bain VG.

Fulminant hepatic failure.

Am J Gastroenterol 1993;88:1000-10.

7. Riegler JL, Lake JR.

Fulminant hepatic failure.

Med Clin North Am 1993;77:1057-83.

8. Caraceni P, Van Thiel DH.

Acute liver failure.

Lancet 1995;345:163-9.

9. Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C, Ascher N.

Fulminant hepatic failure: summary of a workshop.

Hepatology 1995;21:240-52.

10. Williams R, Wendon J.

Indications for orthotopic liver transplantation in fulminant liver failure.

Hepatology 1994;20:5S-10S.

11. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP.

Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes.

Semin Liv Dis 1986;6:97-106.

12. Pappas SC.

Fulminant viral hepatitis.

Gastroenterol Clin North Am 1995;24:161-73.

13. Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG, Peters RL.

Fulminant B viral hepatitis: role of Delta agent.

Gastroenterology 1984;86:1417-20.

- 14. Mertens T, Kock J, Hampf W, Schlicht HJ, Tilmann HL, Oldhafer KJ et al.**
Reactivated fulminant hepatitis B virus replication after bone marrow transplantation. Clinical course and possible treatment with Ganciclovir.
J Hepatol 1996;25:968–71.
- 15. Vento S, Cainelli F, Mirandola F, Cosco L, Diperri G, Solbiati M et al.**
Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus.
Lancet 1996;347:92–3.
- 16. Wu JC, Lee SD, Yeh PF, Chan CY, Wang YJ, Huang YS et al.**
Isoniazid–rifampicin–induced hepatitis in hepatitis B carriers.
Gastroenterology 1990;98:502–4.
- 17. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, Govindarajan S, Cheung LC, Melpolder JC et al.**
Hepatitis C virus–associated fulminant hepatic failure.
N Engl J Med 1996;335:631–4.
- 18. Villamil FG, Hu KQ, Yu CH, Lee CH, Rojter SE, Podesta LG et al.**
Detection of hepatitis C virus with RNA polymerase chain reaction in fulminant hepatic failure.
Hepatology 1996;22:1379–86.
- 19. Feray C, Gigou M, Samuel D, Teyes G, Bernuau J, Reynes M et al.**
Hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis.
Gastroenterology 1993;104:549–55.
- 20. Papatheodoridis GV, Delledecsima JK, Kavallierou L, Kapranos N, Tassopoulos NC.**
Fulminant hepatitis due to Epstein–Barr virus infection.
J Hepatol 1995;23:348–50.
- 21. Shanley CJ, Braun DK, Brown K, Turcotte JG, Greenson JK, Beals TF et al.**
Fulminant hepatic failure secondary to Herpes Simplex virus hepatitis.
Transplantation 1995;59:145–9.
- 22. Lee WM.**
Drug–induced hepatotoxicity.
N Engl J Med 1995;333:1118–27.
- 23. Bray GP.**
Liver failure induced by paracetamol.
Br Med J 1993;306:157–8.
- 24. Vale JA, Proudfoot AT.**
Paracetamol (acetaminophen) poisoning.
Lancet 1995;346:547–52.
- 25. Bonkovsky HL, Kane RE, Jones DP, Galinsky RE, Banner B.**
Acute hepatic and renal toxicity from low doses of acetaminophen in the absence of alcohol abuse or malnutrition: Evidence for increased susceptibility to drug toxicity due to cardiopulmonary and renal insufficiency.
Hepatology 1994;19:1141–48.

26. Mallédant Y, Wodey E, Joly A, Tanguy M.

Hépatotoxicité des anesthésiques halogénés. In: Foie et Anesthésie .
Paris: Masson, 1997 (sous presse).

27. Ellis AJ, Wendon JA, Portmann B, Williams R.

Acute liver damage and ecstasy ingestion.
Gut 1996;38:454-8.

28. Pillette C, Croquet V, Vuilemin E, Oberti F, Calès P

Diagnostic précoce et non invasive de la cirrhose du foie.
Gastroenterol Clin Biol 1999; 23 : 657-665.

29. Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla DC.

Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel.
J Hepatol 2003;38:364-71.

30. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB.

Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease).
Semin Liver Dis 2002;22:27-42.

31. Zancan L, Chiamonte M, Ferrarese N.

Chronic liver diseases and adult asymptomatic carrier status.
J Padiatr Gastroenterol 1990; 11: 380-384.

32. Schéma descriptif de la coagulation sanguine.

Médecine thérapeutique.
www.jle.com

33. Schéma descriptif de la régulation de la coagulation.

Annales de dermatologie et de vénéréologie.
www.sciencedirect.com

34. Leebeek FWG, Klufft C, Knot Ear, De Maat MPM, Wilson JHP

A shift in balance between profibrinolytic and antifibrinolytic factors causes enhanced fibrinolysis in cirrhosis.
Gastroenterology 1991 ; 101 : 1382-90.

35. Tran-Thang C, Fasel-Felley J, Pralong G, Hofstetter JR, Bachmann F, Kruihof EKO.

Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors in liver deficiencies caused by chronic alcoholism or infectious hepatitis.
Thromb Haemost 1989 ; 62 : 651-3.

36. Francis JL, Armstrong DJ.

Sialic acid and sialotransferase in the pathogenesis of acquired dysfibrinogenemia.
Fibrinogen-structure, Functional aspects, Metabolism. Edited by Haverkate F, Henschen A, Nieuwenhuizen W, and Straub PW, Walter de Gruyter, Berlin 1983.

37. Ferro D, Quintarelli C, Saliola M, Alessandri C, Basili S, Bonavita MS,

Prevalence of hyperfibrinolysis in patients with liver cirrhosis.
Fibrinolysis 1993 ; 7 : 59-62.

38. Laug WE.

Ethyl alcohol enhances plasminogen activator secretion by endothelial cells.
JAMA 1983 ; 250 : 772-6.

39. Lee AJ, Flanagan PA, Rumley A, Fowkes FGR, Lowe GDO.

Relationship between alcohol intake and tissue plasminogen activator antigen and other haemostatic factors in the general population.
Fibrinolysis 1995 ; 8 : 49-54.

40. Von Kaulla KN, Von Kaulla E.

Remarks on the euglobulin lysis time.
Progress in chemical fibrinolysis and thrombolysis. 1975, vol. 1, Raven Press, New York, 131-49.

41. Bick RL.

Disseminated intravascular coagulation.
Hematol Onc Clin NA 1992 ; 6 : 1259-85.

42. Mombelli G, Fiori G, Monotti R, Haeberli A, Straub PW.

Fibrinopeptide A in liver cirrhosis : evidence against a major contribution of disseminated intravascular coagulation to coagulopathy of chronic liver disease.
J Lab Clin Med 1993 ; 121: 83-90.

43. Pernambuco JRB, Langley PG, Hughes RD, Izumi S, Williams R.

Activation of the fibrinolytic system in patients with fulminant liver failure.
Hepatology 1993 ; 18 : 1350-6.

44. Takahashi H.

Thrombin-antithrombin III complexes in the diagnosis of consumption coagulopathy.
Am J Hematol 1991 ; 36 : 76.

45. Carr JM.

Disseminated intravascular coagulation in cirrhosis.
Hepatology 1989 ; 10 : 103-10.

46. Oka K, Tanaka K.

Intravascular coagulation in autopsy cases with liver disease.
Thromb Haemost 1979 ; 42 : 564-70.

47. Kovacs MJ, Wong A, MacKinnon K, Weir K, Keeney M, Boyle E, et al.

Assessment of the validity of the INR system for patients with liver impairment.
Thromb Haemost 1994 ; 71 : 727-30.

48. McGehee WG, Paul RH, Feinstein DI.

Antithrombin III concentrate (AC) in the management of patients with acute fatty liver of pregnancy.
Blood 1985 ; 66 (suppl 1) : 282a.

49. Niewiarowski S, Gurewich V.

Laboratory identification of intravascular coagulation : the serial dilution protamine sulfate test for the detection of fibrin monomer and fibrin degradation products.
J Lab Clin Med 1971 ; 77 : 665-76.

50. Valla D, Denninger MH, Delvigne JM, Rueff B, Benhamou JP.

Portal vein thrombosis with ruptured oesophageal varices as presenting manifestation of hereditary protein C deficiency.

Gut 1988 ; 29 : 856–9.

51. Sas G, Blaski G, Petro I, Griffin JH.

A protein S deficient family with portal vein thrombosis.

Thromb Haemost 1985 ; 54 : 724.

52. Valla D, Casadevall N, Huisse MG, Tulliez M, Grange JD, Muller O, et al.

Etiology of portal vein thrombosis in adults.

Gastroenterology 1988 ; 94 : 1063–9.

53. Mahmoud AEA, Elias E, Beauchamp N, Wilde JT.

Prevalence of the factor V Leiden mutation in hepatic and portal vein thrombosis.

Gut 1997 ; 40 : 798–800.

54. Denninger MH, Helley D, Valla D, Guillin MC.

Prospective evaluation of the prevalence of factor V Leiden mutation in portal or hepatic vein thrombosis.

Thromb Haemost 1997 ; 78 : 1297–8. S

55. Kenneth G. Mann and Kallafatis M.

Factor V: a combination of Dr Jekyll and Mr Hyde.

Blood 2003 ; 100 : 574–8.

56. Van Wijk R, Nieuwenhuis K, Huizinga E and Wouter W.

Five novel mutations in the gene for human blood coagulation factor V associated with type 1 factor V deficiency.

Blood 2001 ; 98 : 1235–9.

57. Segers K, Dalhback B, Nicolaes A.F.

Coagulation factor V and thrombophilia: Background and mechanisms.

Journal of thrombosis and Haemostasis 2007 ; 98 : 478–84.

58. Gouault–Heilmann M.

Physiologie de la coagulation.

Aide mémoire d'hémostase 2000 ; 2 : 577–9.

59. Kimberly A, Debra D, Pittmann R, Randal J.

The factor V B-Domain Provides two functions to facilitate thrombin cleavage and release of the light chain.

Blood 1995 ; 86 : 362–8.

60. Moussalli M, Steven W, William C and Ginsburg D.

Mannose-dependent endoplasmic reticulum of coagulation factors V and VIII.

The journal of biological chemistry 1999 ; 46 : 274–7.

61. Pittman D, Kimberly A, Marquette A and Randal J.

Role of the B domain for factor V expression and function.

Blood 1994 ; 84 : 821–35.

62. Lenting P, Van Mourik A, Mertens K.

The life cycle of coagulation factor VIII in view of its structure and function.
Blood 1998 ; 92 : 11–5.

63. Ajzner E, Balogh I, Szabo T, Marosi A and Muszzbek L.

Severe coagulation factor V deficiency caused by 2 novel frameshift mutations.
Blood 2002 ; 99 : 124–8.

64. Guillin M.C.

Déficits constitutionnels des facteurs II, V, VII ou X.
Encycl.Med.Chir. (Paris–France), Sang, 13021 CIO, 7–1988, 6p.

65. Collection, transport, and processing of blood specimens for coagulation testing and general performance of coagulation assays.

NCCLS, H21– A3. 1998.

66. Triplett DA, Smith C.

Routine testing in the coagulation laboratory.
Illinois: ASCP Press; 1982. p. 28–51.

67. Determination of Factor Coagulant Activities,

NCCLS, H48–A. 1997.

68. Bolton–Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, Collins PW, Kitchen S, Dolan G, Mumford AD.

The rare coagulation disorders– review with guidelines for the management from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization.
Haemophilia 2004; 10(5): 593–628.

69. Description de l'automate d'hémostase.

www.achats–publics.com

70. Pereira LMMB, Langley PG, Hayllar KM, Tredger JM, Williams R.

Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicator.
Gut 1992; 33: 98–102.

71. Harrison PM, O'Grady J, Keays R, Alexander GJM, Williams R.

Serial prothrombin time as prognostic indicator in paracetamol induced fulminant hepatic failure.
Br Med J 1990;301:964–966.

72. Asma Ouakaa–Kchaou, Najet Belhadj, Nabil Abdelli, Msadek Azzouz, Naby Ben Mami, Mohamed Hedi Dougui, Taoufik Najjar, Jamel Kharrat, Adeljabbar Ghorbel.

Suivie chez le cirrhotique tunisien

73. AM Djibril, KB M'ba, A Bagny, L Kaaga, JL Gueant, K Amouzou, D Redah.

Profil étiologique des hépatopathies cytolitiques au Chu–campus de Lomé : A propos 37 cas.

74. Mbaye P. S, Renaudinau Y, Diallo A ; Haudrechy D, Sane M, Michel G, Raphenon G, Klotz F.

Virus de l'hépatite C et hépatopathies chroniques à Dakar: Etude cas–témoins = Hepatitis C virus and chronic hepatic disease in Dakar, Senegal : Case–control study.

75. Eran Elinav, Iddo Ben-Dov, Esther Hai-Am, Zvi Ackerman, Yishai Ofran

The predictive value of admission and follow up factor V and VII levels in patients with acute hepatitis and coagulopathy.

76. Denninger MH, Durand F, Bernuau J, Erlinger S, Benhamou JP, Guillin MC.

Estimation of factor V level in patients with liver diseases : a prospective study of technical conditions of the assay.

28th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. Abstr. T. 120.

77. Colman RW, Rubin RN.

The liver biology and pathobiology.

Second Edition. Edited by Arias IM, Jakoby WB, Popper H, Schachter D, and Shafritz DA. Raven Press. Ltd. New York 1988 ; Chap. 58 : Blood coagulation 1033-42.

78. Bernuau J, Benhamou JP.

Insuffisance hépatique fulminante et subfulminante.

Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, Rodès J, eds. Traité européen d'hépatologie clinique. Paris: Flammarion, 1993:923-42.

79. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B et al.

Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B.

Hepatology 1986;6:648-51.

80. O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R.

Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure.

Gastroenterology 1989;97:439-45.

81. Izumi S, Langley PG, Wendon J, Ellis AJ, Pernambuco RRB, Hughes RD et al.

Coagulation factor V level as a prognostic indicator in fulminant hepatic failure.

Hepatology 1996;23:1507-11.

82. Robert A, Chazouilleres O.

Prothrombin time in liver failure. Time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio.

Hepatology 1996;24:1392-94.

83. Adcock D.M., Kressin D.C., Marlar R.A.

Effect of 3.2 % vs 3.8 % sodium citrate concentration on routine coagulation testing. Am J Clin Pathol 1997; 107(1): 105-10.

84. Depasse F., Samama M.M.

Conditions préanalytiques en hémostase.

Spectra Bio 1999, 18(103) : 27-31.

85. Guermazi S., Conard J.

Prélèvements en hémostase.

Revue Française des Laboratoires 1988 ; 174 : 4550.

86. Hataway W.E., Bonnar J.E.

Hemostasis: general considerations. In: Hemostatic disorders of the pregnant woman and newborn infant.

JE Eds. Elsevier, New York, 1987, 1-38.

87. Hataway W.E., Corrigan J.

Report of scientific and standardization subcommittee on neonatal haemostasis. Normal coagulation data for fetus and newborn infants.

Thromb Haemost 1991 ; 65 : 322-5.

88. Ingram G.I.C, Hills M.

The prothrombin time test: effect of varying citrate concentration.

Thromb Haemost 1976 ; 36: 230.

89. Koepke J.A., Rodgers J.L., Ollivier M.J.

Preinstrumental variables in coagulation testing.

AJCP 1975 ; 64: 591-6.

90. Van Den Besselaar A.M., Meeuwisse-Braun J., Jansen-Gruter R., Bertina R.M.

Monitoring heparin therapy by the activated partial thromboplastin time - the effect on preanalytic conditions.

Thromb Haemost 1987; 57(2): 226-31.



اقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَر_اقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَأَفَّةِ أَدْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ بِإِدْلَالٍ وَسَعْيٍ فِي اسْتِنْقَازِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتَمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِدْلَالِ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، أُسَخِّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَدَاةٍ.

وَأَنْ أُوقِرَ مِنْ عِلْمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي ، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ





جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 40

سنة 2013

مساهمة معايرة العامل 5
في تقييم التنبؤ بأمراض الكبد:
بصدد 57 حالة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم / / 2013
من طرف

السيد **حكيم أنوار**

المزداد في 25 يناير 1984 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية :

أمراض الكبد- معايرة- عامل 5- معدل البروثرومبين- تنبؤ.

اللجنة

الرئيس

السيدة **ل. السعدوني**

أستاذة في الطب الباطني

المشرف

السيد **م. شاكور**

أستاذ مبرز في طب أمراض الدم

السيد **م. بروس**

أستاذ مبرز في طب الأطفال

السيد **س. زهير**

أستاذ مبرز في علم الجراثيم

السيد **ا. البوعيطي**

أستاذ مبرز في طب الأذن والأنف والحنجرة

الحكام