

Université Ferhat Abbas - Sétif-

Faculté de médecine

Département de médecine



# Les enzymes plasmatiques et tissulaires

Dr .M. BADREDINE

3<sup>ème</sup> année médecine

2023 / 2024

## **Les enzymes tissulaires et plasmatiques**

1. Généralités sur les enzymes
2. Intérêt et choix d'une enzyme comme marqueur
3. Étude des principales enzymes utilisées en pratique courante
  - 3.1. Phosphatase alcaline
  - 3.2.  $\gamma$  Glutamyl Transférase
  - 3.3. Aminotransférases
  - 3.4. Lactate déshydrogénase
  - 3.5. Créatine kinase
  3. 6.  $\alpha$ -Amylase
  - 3.7. Lipase
  - 3.8. Phosphatase acide

### **1. Généralités :**

Les enzymes sont des protéines douées d'activités catalytiques spécifique d'un substrat.

La détermination de l'activité enzymatique plasmatique à une grande valeur dans le diagnostic et dans le suivi de nombreuses pathologies. La plupart des enzymes plasmatiques sont au départ intracellulaire.

#### **1.1 classes des enzymes :**

la classe de l'enzyme dépend du type de réaction catalysée, on distingue six classes :

- a. Les oxydoréductases (réaction d'oxydo-réduction)
- b. Les transférases (transfert de groupement fonctionnel)
- c. Les hydrolases (réaction hydrolytique)
- d. Les lyases (réaction d'élimination pour former des liaisons doubles)
- e. Les isomérases (isomérisation)
- f. Les ligases ( union de molécules couplée à l'hydrolyse de l'ATP)

#### **1.2 origine et répartition des enzymes**

Les enzymes plasmatiques sont divisées en deux groupes selon leur origine :

- Celles qui exercent leur fonction dans le plasma : enzymes spécifiquement plasmatiques.
- Celles qui sont de passage dans le plasma par diffusion transmembranaire, renouvellement cellulaire, sécrétion tissulaire, ou lors de l'activité musculaire: Enzymes non spécifiquement plasmatiques

- a. **Les enzymes spécifiquement plasmatiques :** sont des composants habituels et fonctionnels du plasma. Elles sont présentes à un taux constant maintenu par la production active d'un ou plusieurs organes.
- Céruloplasmine
  - Lipoprotéine lipase
  - Enzymes de la coagulation et de la fibrinolyse
  - Autres : rénine, complément ...
- b. **Les enzymes non spécifiquement plasmatiques:** Ce sont présentes dans le plasma à un taux faible, en conséquence d'une activité cellulaire normale. On en distingue deux groupes :
- **Enzymes d'excrétion:** synthétisées par des glandes exocrines :
    - Phosphatase acide de la prostate
    - Phosphatase alcaline du foie
    - Amylase et lipase du pancréas
  - **Enzymes cellulaires :** Elles appartiennent à tous les métabolismes. La libération de ces enzymes est peu importante dans les conditions physiologiques. L'augmentation de leur taux sérique même minime indique une augmentation de la prolifération cellulaire, une rupture de l'intégrité des cellules, diminution de leur élimination et leur concentration plasmatique devient pathologique.

Certaines ont une localisation très particulière dans certains tissus, On peut ainsi identifier l'organe d'où proviennent les enzymes dont les taux sont modifiés.

Ainsi, La localisation intracellulaire de l'enzyme affecte la vitesse d'apparition dans le plasma.

## 2. Intérêt et choix d'une enzyme comme marqueur

L'intérêt de la détermination de l'activité enzymatique est la suivante

- Poser un diagnostic précoce
- Préciser l'organe lésé
- Déterminer l'étendue de la lésion selon l'ampleur de l'augmentation du taux sérique
- Suivre l'évolution de la maladie

## 3. Étude des principales enzymes utilisées en pratique courante

### 3.1. phosphatase alcaline (PAL)

Enzyme membranaire qui catalyse l'hydrolyse des liaisons esters phosphoriques en milieu alcalin (en libérant l'acide phosphorique).

La PAL possède plusieurs isoformes : hépatique, osseuse, intestinale, rénale et placentaire dont les prépondérants dans le sérum du sujet sain sont hépatique et osseuse.

**Valeurs normales :** adulte : 30 – 125 U/L, enfant : 110 -400 U/L

**Variations physiologiques :** Les valeurs sont élevées chez les enfants en raison de la croissance osseuse, ainsi que chez la femme enceinte à cause de la fraction placentaire.

**Intérêt sémiologique :** Deux causes principales d'une augmentation de l'activité de la PAL plasmatique

**a) Atteintes osseuses :**

- Ostéomalacie et rachitisme carenciel en vitamine D
- Métastases osseuses
- Maladie de Paget
- Hyperparathyroïdie avec atteinte osseuse
- Fractures et consolidation osseuse (transitoire)

**b) Atteintes hépatiques :**

- Obstructions des voies biliaires intrahépatiques ou extrahépatiques : exploration de l'ictère
- Syndrome de cytolyse : augmentation modérée
- Cancers secondaires du foie et cancers primitifs

### **3.2. gamma Glutamyl-Transférase ( $\gamma$ GT ou GGT)**

Enzyme membranaire qui catalyse le transfert réversible de groupement  $\gamma$ -glutamyl d'un peptide donneur sur un peptide accepteur. Elle intervient dans le transport transmembranaire des peptides. Elle entre aussi dans le métabolisme du glutathion et des leucotriènes.

Il s'agit d'une enzyme ubiquitaire à l'exception du muscle squelettique et myocardique.

L'activité GGT sérique est d'origine hépatobiliaire

**Valeurs normales :** 5 - 80 U/L

**Intérêts sémiologiques :**

- Cholestases : Augmentations plus précoce et plus persistante que celles des autres enzymes
- stéatoses hépatiques, intoxications médicamenteuses
- Augmentation modérée dans les cytolyses Hépatocellulaires, Carcinomes et métastases hépatiques
- Dans les hépatites virales, la GGT ne présente pas d'intérêt diagnostique.

>> un des marqueurs les plus sensibles de l'atteinte Hépatique mais ayant peu d'intérêt dans la discrimination des différentes atteintes

- L'activité GGT élevées chez les consommateurs abusifs d'alcool et la détermination enzymatique est utile pour le suivi du sevrage alcoolique.

- Certains médicaments inducteurs enzymatiques élèvent le taux de GGT en l'absence de pathologie hépatique (anticonvulsivants, la rifampicine...)

### **3.3 Aminotransférases (transaminases)**

enzymes intracellulaires qui catalysent le transfert réversible d'un groupement aminé d'un acide aminé vers un acide  $\alpha$ -cétonique accepteur en présence d'un cofacteur : phosphate de pyridoxal. Ces enzymes sont impliquées dans le métabolisme des acides aminés

Deux aminotransférases fréquemment dosées :

- ALAT : Alanine AminoTransférase (ou TGP ; Transaminase glutamique pyruvique) : uniquement cytosolique retrouvée en grande quantité dans le foie (+++) et en faible quantité dans un grand nombre de tissus.
- ASAT : Aspartate AminoTransférase (ou TGO ; Transaminase glutamique oxaloacétique) : cytosolique et mitochondriale retrouvée dans de nombreux tissus notamment dans le cœur, le foie, muscle squelettique, érythrocyte, poumon, rein et pancréas.

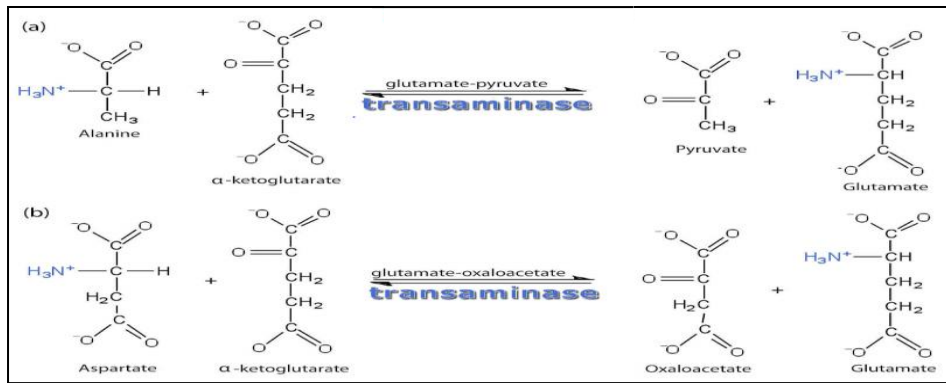


Figure 1 : processus de transamination

**Valeurs normales :** ALAT : 5 - 55 U/L , ASAT : 5 - 40 U/L

### Intérêts sémiologiques :

L'augmentation des aminotransférases témoigne une **lésion cellulaire** dans le **foie**, le **cœur**, les **muscles** ou les **reins**.

- En cas d'atteinte tissulaire modérée, c'est l'ASAT cytosolique qui prédomine dans le plasma. La forme mitochondriale est libérée lors d'atteintes sévères.
- L'activité ASAT est très élevée en cas de dommages tissulaires importants (hépatite aigue, écrasement musculaire, hypoxies tissulaires).
- Une augmentation modérée de l'ASAT , 5 à 10 fois la valeur normale (accompagnée de celle de l'ALAT) fait suite à un IDM, une atteinte musculaire, une atteinte hépatobiliaire autre que celles s'accompagnant
- Lors d'une cytolysé hépatocellulaire, l'activité ALAT est > à celle de l'ASAT . Si nécrose cellulaire (la cytolysé affecte les organites, l'ASAT mitochondriale est libérée et le rapport ALAT/ASAT tend vers 1 (augmentation proportionnée d'ALAT et d'ASAT).
- Anémie hémolytique, hémolyse in vitro >> éviter les sérums hémolysés

### 3.4 Lactate déshydrogénase (LDH)

Cette enzyme catalyse une réaction réversible l'oxydation du lactate en pyruvate lors de la néoglucogénèse et la réduction du pyruvate en lactate dans la dernière étape de la glycolyse anaérobie

C'est une enzyme cytosolique ubiquitaire, donc de spécificité faible, elle doit être associée à d'autres marqueurs biologiques.

Un tétramère à 2 sous-unités différentes: H et M codées par des gènes différents. Donc on distingue 5 types d'isoenzymes séparés par électrophorèse

Isoenzyme de LDH	S/U	Répartition
LDH 1	H4	Cœur++, reins, GR
LDH 2	H3M	
LDH 4	H1M3	Foie, muscle squelettique
LDH 5	M4	
LDH 3	H2M2	Glandes endocrines, Rate, ganglions, poumons

**Valeurs normales :** 140 – 240 U/L

**Intérêts sémiologiques :**

- L'activité de LDH est augmentée dans : les atteintes aiguës du foie, du muscle squelettique, des reins et dans les anémies hémolytiques et mégalo-blastiques.
- Nombreux processus néoplasiques s'accompagnent d'une augmentation de la LDH dans le plasma et malgré le manque de spécificité, la bonne sensibilité de ce test fait qu'il est souvent utilisé comme un marqueur de surveillance en onco-hématologie.
- La LDH peut avoir une valeur pronostique importante chez les patients présentant un lymphome, une augmentation est un marqueur de mauvais pronostic.

### 3.5 Créatine kinase (CK)

Enzyme dimérique qui catalyse la phosphorylation réversible de la créatine par un ATP . La CK est présente en quantités variables dans les tissus. Elle est plus importante dans le muscle squelettique.

L'enzyme possède deux sous-unités différentes : type M (muscle) et B (brain) → 3 isoenzymes :

- CK-MM (CK3) : essentiellement dans les muscles squelettiques et cardiaque (95% dans le sérum normal)
- CK-MB (CK2) : myocardique 5% dans le sérum normal
- CK-BB (CK1) : dans le SNC, le tractus digestif et génital, les reins, les poumons

**Valeurs normales :** 40 – 190 U/L

CK totale varie en fonction de la masse musculaire (âge et sexe) et augmente au cours d'une activité physique intense (CK-MM)

**intérêts sémiologiques**

- Dans l'infarctus du myocarde l'élévation du taux de CK est très précoce (dès la 2<sup>e</sup> heure)
- Myopathies : CK totale 50 – 100 X formée exclusivement formée de CK-MM ;
  - la polymyosite et la dystrophie de Duchenne
  - la Rhabdomyolyse : ↑ CK-MM+++ , ↑ CK-MB+
- Atteinte cérébrale (traumatisme ou neurologique) élévation de CK totale formée de CK-BB
- Augmentation dans les néoplasies

### 3.6 α-Amylase

L'Alpha-amylase est une enzyme qui catalyse l'hydrolyse des polymères d'alpha- glucose (l'amidon, l'amylopectine et glycogène) au niveau des liaisons C1- C4 .

L' α -amylase existe sous forme de deux isoenzymes, dans les glandes salivaires (isoenzyme S ) et le pancréas (isoenzyme P)

L'amylase sérique est retrouvée dans les urines

**Valeurs usuelles**

Amylasémie : 30 à 110 U/L

Amylasurie : < 650 U/24h

#### intérêts sémiologiques

- **Affections pancréatiques** : Pancréatite aigue ++, Faux kystes du pancréas : élévation persistante , cancer du pancréas
- **Affections hépatobiliaires** : hépatite virale, cholécystite aiguë, obstruction des voies biliaires
- **Affections parotidiennes** : Oreillons , les lithiases parotidiennes, la chirurgie maxillofaciale, l'irradiation des parotides, parotidites
- **Affections broncho-pulmonaires** : Certains cancers d'origine bronchique ou pulmonaire sécrétant une amylase proche de l'isoamylase S (hyperamylasémies considérables)
- **Pathologies diverses** : Syndromes douloureux abdominaux (appendicite, ulcère gastrique perforé...) , Insuffisance rénal.

#### Remarque :

Une macroamylase est un complexe immun formé d'amylase liée à un autoanticorps anti-amylase de type IgA (80 % des cas) ou IgG. Sa grande taille ne lui permet pas d'être filtrée par le rein.

Sa longue durée de vie lui permet de s'accumuler dans le sang, déterminant une hyperamylasémie stable et prolongée (durant plusieurs années).

On la suspectera au vu du tableau biologique suivant : hyperamylasémie stable dans le temps accompagnée d'une amylosurie normale ou basse; lipasémie généralement normale.

### 3.7 Lipase

Une enzyme qui hydrolyse les triglycérides alimentaires, sa concentration est très élevée dans le suc pancréatique. Pour une activité maximale, la présence de colipase, une coenzyme d'origine pancréatique et de sels biliaires est nécessaire.

Sa sécrétion est stimulée par le pH alcalin du jéjunum lors d'un repas.

La lipase est une enzyme essentiellement pancréatique.

La lipase catalyse l'hydrolyse des triglycérides en diglycérides puis en monoglycérides avec libération d'acides gras. Avec l' $\alpha$ -amylase, la lipase pancréatique représente incontestablement les paramètres de chimie clinique les plus importants pour le diagnostic différentiel des troubles pancréatiques.

A l'échelle internationale, la détermination de l'activité de la lipase gagne de plus en plus d'intérêt du fait de sa plus grande spécificité et de sa libération plus rapide lors de maladies aiguës. L'activité lipasique augmente dans les 4 à 8 heures suivant une pancréatite aiguë, atteint son maximum après 24 heures et diminue après 8 à 14 jours. Il n'y a toutefois pas de corrélation entre l'activité mesurée de la lipase dans le sérum et l'importance de la lésion pancréatique.

**Valeurs normales** : 10 à 200 U /L

#### intérêts sémiologiques : Hyperlipasémie

- **Pancréatites aiguës**, le taux de lipase augmente précocement dans le sang (4h à 8h), parallèlement au taux d'amylasémie mais le retour à la normale est plus lent (8 à 14j)
- **Cancer du pancréas**

**NB** : La lipasémie présente une supériorité par rapport à l'amylasémie dans le diagnostic des affections pancréatiques

## 7.8 phosphatase acide (PA)

Ce sont des phosphatases dont le pH d'action maximale est de 5,2.

La phosphatase acide sérique est constituée de 5 isoenzymes. Celles-ci proviennent avant tout des érythrocytes, des thrombocytes, des cellules du système réticulo-endothélial de la rate et du foie, des reins, des os et d'épithéliums de la prostate. L'isoenzyme 2 de la phosphatase acide, la phosphatase acide prostatique, est synthétisée essentiellement, mais non exclusivement, dans la prostate. L'activité du PA dans le sérum provient surtout des érythrocytes ou des os.

A l'état normal, la PA prostatique (PAP) passe peu dans le sérum.

### Valeurs normales :

- Totale : 2 – 10 U/L
- PAP < 3,5 U/L

### intérêts sémiologiques :

- **les PA augmentent fortement dans les cancers de la prostate ++** (en particulier avec métastases osseuses) , mais non spécifiques
- On trouve une augmentation du taux de phosphatase acide dans la maladie de Gaucher, dans la maladie de Niemann-Pick, un à deux jours après une intervention chirurgicale au niveau de la prostate , en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate, de prostatite ou d'infarctus de la prostate.