

Les anticorps anti-FVIII et anti-FIX

Aurélien Lebreton^{a,b,*}, Géraldine Lavigne^c

RÉSUMÉ

Les alloanticorps inhibiteurs anti-FVIII ou anti-FIX sont à l'heure actuelle la complication iatrogène majeure de l'hémophilie A ou B. Ces anticorps vont compromettre l'efficacité des traitements substitutifs utilisés dans ces deux pathologies congénitales. Ils ont de nombreuses conséquences tant pour le patient que pour le médecin hématologue ou pédiatre. En effet, l'impact est à la fois médical, psychologique, social et économique. Une entité à part d'anticorps est constituée par les autoanticorps anti-facteurs développés chez des personnes indemnes de toute coagulopathie. Ces autoanticorps traduisent ainsi une auto-immunisation (anti-FVIII principalement) responsable d'une hémophilie acquise. Les méthodes de détection de ces anticorps sont en constante évolution. L'objectif de cette revue est de récapituler l'ensemble des mécanismes d'action, des facteurs de risque d'apparition de ces inhibiteurs ainsi que de faire le point sur les différentes méthodes de détection de ces anticorps au laboratoire. Des techniques permettant de caractériser de manière plus fine ces anticorps seront également exposées. Ces techniques, souvent innovantes, permettent de mieux comprendre la physiopathologie de ces anticorps.

Hémophilie A – hémophilie B – inhibiteurs – coagulation – réponse immunitaire – facteur VIII – facteur IX.

1. Introduction

L'hémophilie est une maladie héréditaire hémorragique liée au chromosome X. Elle est due au déficit en facteur VIII (FVIII) ou en facteur IX (FIX) de la coagulation. L'hémophilie A (HA) est le déficit en FVIII. L'hémophilie B (HB) est le déficit en FIX. Plus rarement, l'hémophilie peut être acquise, due au développement d'autoanticorps (AutoAcs), anti-FVIII essentiellement, chez des personnes ne souffrant pas d'hémophilie congénitale. La sévérité clinique de l'hémophilie congénitale dépend de l'importance du taux de facteur. Le taux de facteur résiduel permet de définir l'hémophilie mineure (taux de facteur compris entre 5 et 40 %), l'hémophilie modérée (taux de facteur compris entre

a Service d'hématologie biologique

Centre hospitalier universitaire – Hôpital Estaing
Place Lucie-Aubrac
63003 Clermont-Ferrand cedex 1

b Université d'Auvergne – Clermont-Ferrand

c Laboratoire d'hématologie

Centre hospitalier universitaire – Hôpital Carémeau
Place du Professeur Robert-Debré
30029 Nîmes cedex 9

* Correspondance

alebret@chu-clermontferrand.fr

article reçu le 3 février, accepté le 9 février 2012.

© 2012 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

SUMMARY

Anti-FVIII and anti-FIX antibodies

At this day, the development of inhibitory alloantibodies against FVIII or FIX is the main iatrogenic complication of haemophilia A or B. These antibodies compromise the efficacy of the substitutive therapy. Consequences for the physicians are medical, psychological, social and economic. The development of autoantibodies against coagulation factors in a subject without coagulopathy is a life-threatening event called acquired haemophilia. The detection of anti-factors antibodies and tools available for their physiopathologic study are on constant evolution. The aim of this review is to summarize the mode of interaction, the risk factors and the detection tools for these antibodies. New tools for fine epitope mapping are also exposed. These new technologies are essential for a better understanding of the physiopathologic mechanisms of such antibodies.

Haemophilia A – haemophilia B – inhibitors – coagulation – immune response – factor VIII – factor IX.

1 et 5 %) et l'hémophilie sévère (taux de facteur < 1 %). Le traitement substitutif actuel de l'hémophilie fait appel aux concentrés de FVIII ou FIX selon le type d'hémophilie. Actuellement, la complication iatrogène majeure de l'hémophilie est le développement d'alloanticorps (AlloAcs) inhibiteurs dirigés contre le facteur perfusé, compromettant ainsi l'efficacité du traitement. Cette complication touche principalement l'hémophile A, avec le développement d'inhibiteurs anti-FVIII. Les anticorps (Acs) inhibiteurs anti-FIX développés chez l'hémophile B sont plus rares et beaucoup moins étudiés. L'apparition d'un Acs inhibiteur marque un tournant dans la vie d'un hémophile. En effet, l'impact est à la fois médical, psychologique, social et économique. La détection de ces Acs inhibiteurs fait partie du suivi biologique classique d'un hémophile.

Les méthodes de détection de ces Acs au laboratoire de biologie médicale sont basées sur des tests allant des plus simples, disponibles dans tous les laboratoires de biologie médicale, aux tests beaucoup plus spécifiques et réservés à certains laboratoires spécialisés.

Après un bref rappel sur la coagulation plasmatique et sur la structure des facteurs antihémophiliques, nous traiterons dans cette revue des principaux mécanismes d'actions des Acs inhibiteurs, leurs facteurs de risque d'apparition ainsi que leurs méthodes de détection. Ces complications touchant essentiellement l'hémophilie A, une grande partie de cette revue sera consacrée à cette pathologie.

2. Généralités

2.1. La coagulation plasmatique

La coagulation plasmatique a pour but de consolider le thrombus plaquettaire formé lors de l'étape d'hémostase

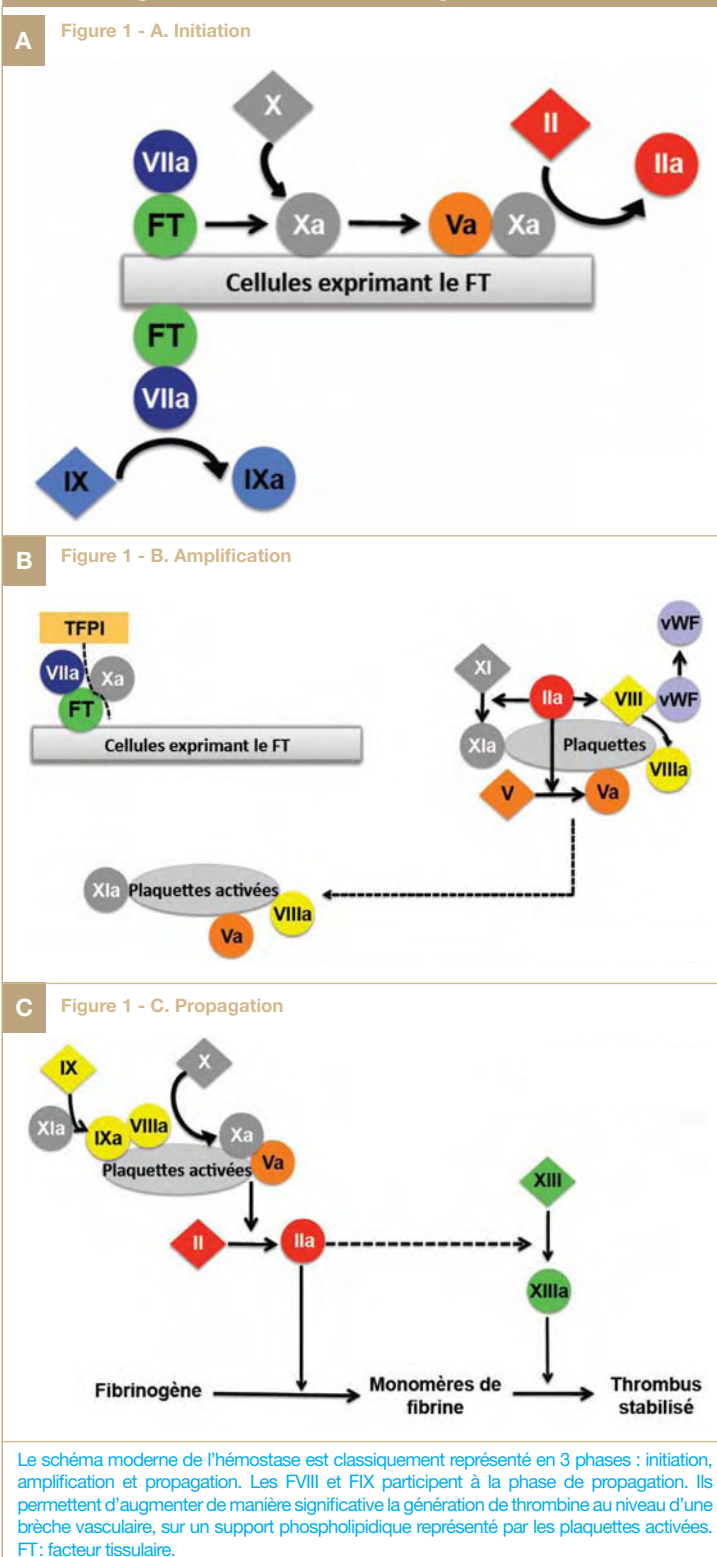
primaire. Le schéma classique associant la voie intrinsèque et extrinsèque est à réserver au cheminement diagnostique au laboratoire de biologie médicale. *In vivo*, ces deux voies sont intimement liées. La thrombine (IIa) est l'enzyme clé de la coagulation permettant la transformation du fibrinogène en fibrine. La polymérisation de la fibrine constitue alors un maillage, base du caillot fibrino-cruorique. La régulation de la génération de thrombine est localisée au site d'une brèche vasculaire. La vision moderne de la coagulation se distingue en 3 phases : initiation, propagation et amplification (figure 1) [1]. Les facteurs antihémostiques A et B sont indispensables à la phase de propagation.

Le point de départ de la coagulation plasmatique est l'exposition du facteur tissulaire (FT). Lors de l'étape d'initiation (figure 1A), le FT se lie au facteur VII activé (FVIIa). Ce complexe permet l'activation des facteurs X (FX) et FIX en FX activé (FXa) et FIX activé (FIXa) respectivement. L'activation de ces facteurs permet ensuite une génération d'une faible quantité de thrombine à la surface des cellules exprimant le FT. Lors de la seconde étape, les traces de thrombine générées à la surface des cellules exprimant le FT vont permettre d'amplifier les réactions de coagulation (figure 1B). La thrombine va ainsi activer le FVIII, le facteur XI (FXI), le facteur V (FV) à la surface des plaquettes activées. La thrombine va permettre également la dissociation du complexe FVIII – facteur von Willebrand. À la fin de l'étape d'amplification, les facteurs activés par les traces de thrombine se retrouvent concentrés à la surface des plaquettes activées. La dernière étape est appelée étape de propagation (figure 1C). À la surface des plaquettes activées, le FXI activé (FXIa) va permettre l'activation du FIX. Le FIXa va ainsi former le complexe ténase avec son cofacteur, le FVIIIa. La présence de FVIIIa permet de catalyser la transformation du FX en FXa par le FIXa d'un facteur 10⁵. La quantité importante de FXa générée par le complexe ténase permet la transformation, en présence de FVa (complexe nommé prothrombinase), d'une quantité importante de prothrombine en thrombine. C'est ce pic de thrombine ou « *thrombin burst* » qui permet une transformation massive du fibrinogène en monomères de fibrine. La polymérisation et la stabilisation de ces monomères de fibrine par le facteur XIII activé (FXIIIa) sont la base du thrombus fibrinocruorique. En l'absence de FVIII ou FIX, la phase de propagation ne permet pas l'obtention d'un pic de thrombine, ce qui permet de comprendre la physiopathologie du saignement chez l'hémophile sévère.

2.2. Structure du FVIII et du FIX

Le FVIII (figure 2A) est une protéine de 2332 acides aminés, codée par un gène situé sur le chromosome X. Le FVIII est un hétérodimère composé d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère, reliées entre elles par un ion divalent et organisées en domaines. La chaîne lourde est composée des domaines A1, A2 et d'un domaine de longueur variable : le domaine B. Ce domaine B est clivé lors de l'activation du FVIII et n'intervient pas dans les fonctions procoagulantes du FVIII. La chaîne légère est composée des domaines A3, C1 et C2. Lors de son activation par la thrombine, le FVIII est transformé en un hétérotrimère A1-A2-A3C1C2 [2]. Il intervient en tant que cofacteur du FXIa dans le complexe ténase.

Figure 1 – Schéma de la coagulation *in vivo*.



Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7654100>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7654100>

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