

AC ANTI-FACTEUR

DEFINITION

Les anticorps anti-facteur sont des inhibiteurs pathologiques acquis de la coagulation. Ils sont dirigés spécifiquement contre un facteur de l'hémostase et exposent à des accidents hémorragiques. Il faut les différencier des ACC non spécifiques dirigés contre une phase de la coagulation (les plus fréquents sont les anticoagulants lupiques) qui peuvent diminuer artéfactuellement l'activité des facteurs de la coagulation et exposent à des phénomènes thrombotiques (*voir fiche anticoagulant circulant – anticoagulant lupique*).

Les anticorps anti-facteurs sont de nature immunoglobulinique. Ils n'ont pas d'activité antiphospholipides. Leur présence dans le plasma est caractérisée par l'allongement d'un ou plusieurs test(s) de la coagulation (temps de céphaline avec activateur (TCA), temps de Quick (TQ), temps de thrombine (TT)), non corrigé par l'ajout de plasma témoin et non corrigé par l'ajout de phospholipides (à la différence des anticoagulants lupiques), associé à un déficit en facteur de la coagulation contre lequel est dirigé spécifiquement l'anticorps.

Il s'agit majoritairement d'anticorps neutralisants, c'est-à-dire dirigés contre le site actif du facteur de l'hémostase et donc capables de neutraliser *in vitro*, le même facteur d'un plasma témoin. Plus rarement (certains anti-II ou anti-facteurs Willebrand), l'anticorps n'est pas neutralisant ; sa fixation sur la protéine «facteur» aboutit à la formation d'un complexe rapidement éliminé par le système réticulo-endothélial, entraînant secondairement un déficit en ce facteur de l'hémostase.

Synonymes : anticorps anti-facteur de l'hémostase ou de la coagulation, anti-VIII, anti-IX, anti-XIII, anti-XII, anti-XI, anti-X, anti-VII, anti-V, anti-II, anti-fibrinogène, anti-facteur Willebrand.

BIOPATHOLOGIE

D'une manière générale, les anticorps anti-facteurs peuvent apparaître :

– Chez des sujets porteurs d'un déficit constitutionnel en un facteur de l'hémostase, traités par des transfusions répétées substitutives. Il s'agit alors d'allo-anticorps dirigés spécifiquement contre le facteur manquant et qui, une fois apparus chez le patient, rendent inefficace le traitement substitutif habituellement utilisé. Les plus fréquents sont les anti-VIII (ou les anti-IX) apparaissant chez les hémophiles A (ou B) traités. Le diagnostic est alors

généralement porté devant un syndrome hémorragique, parfois sévère.

– Spontanément en dehors de toute anomalie de l'hémostase, chez des sujets âgés, associés à des pathologies sous-jacentes (cancers, maladies auto-immunes, gammopathies monoclonales), en post-partum, ou lors de la prise de certains médicaments. Il s'agit dans ce cas d'auto-anticorps.

INDICATIONS DU DOSAGE

La recherche d'un anticorps anti-facteur est indiquée dans le cadre d'un syndrome hémorragique inexpliqué ou survenant chez un sujet déficitaire en un facteur de l'hémostase, traité par des transfusions répétées substitutives.

Elle est également justifiée en cas de découverte fortuite d'un facteur de la coagulation très abaissé, sans antécédent connu.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

Elles ont été précisément définies et leur respect strict conditionne la recherche.

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Avez-vous un déficit connu en un facteur de l'hémostase ?

Prenez-vous un des médicaments suivants ?

- Un traitement anticoagulant :

Héparine non fractionnée (Calciparine®, Dioparine®, Héparine® Choay), héparines de bas poids moléculaire (Fraxiparine®, Fraxodi®, Fragmine®, Lovenox®, Innohep®), désirudine (Revasc®), dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®) : ces traitements allongent ou peuvent allonger le TCA.

Antivitamines K (Préviscan®, Coumadine®, Sintrom®, Mini-Sintrom®), dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®) : ces traitements allongent le TQ.

- La présence d'anticorps anti-facteur a été décrite chez des sujets prenant les traitements suivants : pénicilline, ampicilline, gentamicine, isoniazide, phénylbutazone.

METHODES DE DOSAGE

Dosages des facteurs de la coagulation (*cf* fiches correspondantes) effectués devant un allongement d'un temps de coagulation, corrigé par l'ajout de plasma témoin.

C'est l'existence du déficit en facteur contre lequel est spécifiquement dirigé l'anticorps qui doit attirer l'attention.

L'identification d'un anticorps anti-facteur, réalisée par des dosages de facteurs à différentes dilutions, doit être suivie de son titrage (en laboratoire spécialisé), effectué par méthode chronométrique fonctionnelle.

Titrage de l'anticorps

Technique : exemple d'un anti-facteur VIII

L'inhibiteur peut être approximativement quantifié en recherchant la dilution du plasma du patient qui inhibe 50 % du plasma témoin.

- Le plasma à tester doit être chauffé à 56 °C pendant 30 minutes afin de détruire le facteur VIII résiduel et libérer l'anticorps du complexe VIII-anti VIII.
- Un volume de plasma à tester pur ou dilué dans du sérum physiologique (1/2, 1/4, 1/8, 1/16...) est mélangé à un volume de plasma témoin.
- Un volume de plasma témoin est mélangé à un volume de sérum physiologique.
- Les différents mélanges sont incubés à 37 °C pendant 2 heures.
- Le facteur VIII est dosé dans les différents mélanges de plasma à tester (à différentes dilutions) + plasma témoin. Le taux de facteur VIII obtenu est noté R2.
- Le facteur VIII est dosé dans le mélange Témoin + sérum physiologique, après incubation, dans les mêmes conditions que le plasma à tester. Le taux de facteur VIII obtenu après incubation est noté R1
- L'activité résiduelle du facteur VIII est obtenue par le rapport $R2/R1 \times 100$.

Pour le titrage, il convient de choisir la dilution de plasma à tester qui donne un taux de facteur VIII résiduel voisin de 50 %. Puis, il suffit de lire la correspondance en unités Bethesda / ml, sur une courbe établie avec, en ordonnée, le pourcentage d'activité résiduelle de facteur VIII (échelle logarithmique) et en abscisse, les unités Bethesda / ml (échelle linéaire), en sachant que 50 % de facteur VIII résiduel correspond à une unité Bethesda / ml.

INTERPRETATION

Dosage des facteurs de la coagulation explorés par le test de la coagulation allongé, corrigé par l'ajout de plasma témoin

Ce dosage doit être effectué sur plusieurs dilutions successives de plasma (1/10, 1/20, 1/40, 1/80). En présence d'un anti-facteur, l'activité du facteur contre lequel est dirigé l'anticorps est diminuée et cette diminution persiste avec la dilution. L'activité des autres facteurs peut également être diminuée aux faibles dilutions (interférence de l'anti-facteur), mais cette diminution ne persiste pas en poussant les dilutions (les

taux des autres facteurs sont normaux).

Titrage de l'anticorps : expression et interprétation des résultats

Le résultat est exprimé en unité Bethesda, une unité étant définie par la quantité d'anticorps contenue dans 1 ml de plasma, capable de neutraliser 50 % de l'activité d'un plasma normal.

< 5 unités Bethesda (UB) : anti-facteur à taux faible.

5 – 10 UB : anti-facteur à taux modéré.

> 10 UB : anti-facteur à taux fort.

Un patient déficitaire en un facteur de la coagulation ayant un anti-facteur à taux faible ou modéré peut être traité par des concentrés de ce facteur, en instituant une tolérance immune. Au-delà de 10 UB, l'anticorps ne peut être neutralisé et le patient devra recevoir une autre thérapeutique substitutive (concentrés de facteurs d'origine animale ou facteurs activés de la coagulation : Autoplex®, Novoseven®).

POUR EN SAVOIR PLUS

- Logiciel d'autoformation des biologistes en hémostase, CDROM Bioforma 2004
- Aillaud M.F., *Antifacteurs*, Encycl Med Biol, Elsevier, Paris, 2003.
- Samama M.M., Elalamy I., Conard J., Achkar A., Horellou M.H., *Hémorragies et thromboses : du diagnostic au traitement*, Collection «Les abrégés», Edition Masson, Paris, 2004.

Caractéristiques spécifiques des anticorps anti- facteurs

	Circonstance d'apparition	Clinique
Anti-VIII	<ul style="list-style-type: none"> – Au cours de l'hémophilie A : 10 à 30 % des patients traités – Post-partum (transitoire), patients âgés (souvent durable), maladie auto-immune, au cours de traitements par ampicilline, phénylbutazone 	<i>Syndrome hémorragique grave, entraînant le décès dans 20 à 25 % des cas</i>
Anti-IX	<ul style="list-style-type: none"> – Au cours de l'hémophilie B traitée – Post-partum (transitoire), maladie auto-immune, infection – Disparition spontanée en moins de 6 mois 	<i>Syndrome hémorragique</i>
Anti-XI	<ul style="list-style-type: none"> – Rares, décrits au cours du lupus érythémateux (évolution de l'anticorps parallèle à celle de la maladie) 	<i>Syndrome hémorragique</i>
Anti-X ou anti-XII	<ul style="list-style-type: none"> – Exceptionnels 	<i>Non hémorragiques</i>
Anti-II	<ul style="list-style-type: none"> – Isolé ou associé à un Anticoagulant lupique, souvent au cours d'une infection virale chez l'enfant – Transitoire et non neutralisant 	<i>Syndrome hémorragique variable, fonction du taux de facteur II</i>
Anti-V	<ul style="list-style-type: none"> – Au cours de traitements antibiotiques (gentamicine) ou par colles hémostatiques – Le plus souvent transitoire; disparition spontanée 	<i>Syndrome hémorragique variable</i>
Anti-VII	<ul style="list-style-type: none"> – Très rares, au cours de cancers 	<i>Syndrome hémorragique grave</i>
Anti-XIII	<ul style="list-style-type: none"> – Rares, au cours de traitements par isoniazide, pénicilline 	<i>Syndrome hémorragique grave</i>
Anti-fibrinogène	<ul style="list-style-type: none"> – Très rares 	
Anti-facteur Willebrand	<ul style="list-style-type: none"> – Au cours de diverses affections (maladies immunologiques, hématologiques); évolution de l'anticorps parallèle à celle de la pathologie sous-jacente 	<i>Syndrome hémorragique cutanéomuqueux</i>