

FACTEUR IX

DEFINITION

Le facteur IX est une glycoprotéine synthétisée par le foie, zymogène d'une sérine protéase. C'est un facteur de coagulation, vitamine K-dépendant. Sa demi-vie plasmatique est de 20 à 24 heures. Le taux minimal pour assurer une hémostasie normale est de 30 % à 40 %. Le déficit héréditaire en facteur IX correspond à l'hémophilie B.

Synonyme : facteur anti-hémophilique B.

BIOPATHOLOGIE

Le facteur IX peut être activé en facteur IX activé (IXa) par le facteur XIa ou par le facteur VIIa en présence de phospholipides et de calcium. L'activation du FIX se déroule en deux étapes : formation initiale d'un FIX inactif, puis, sous l'action du complexe FVIIa – facteur tissulaire, transformation en FIXa.

Le FIXa, en présence de FVIIIa, de phospholipides et de calcium, constitue l'activateur intrinsèque du FX ou *intrinsic tenase*, qui amplifie l'activation du FX en FXa. Cette voie est essentielle à l'activation du facteur X.

L'activité du facteur IXa est inhibée par l'antithrombine.

INDICATIONS DU DOSAGE

Il s'agit d'un dosage spécifique permettant le diagnostic d'un déficit en facteur IX (déficit constitutionnel : hémophilie B ou déficit acquis), évoqué devant un allongement isolé du temps de céphaline + activateur et/ou devant la survenue de manifestations hémorragiques. Il permet également le suivi des patients hémophiles traités par substituts de facteur IX.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ 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

Contexte clinique en particulier hémorragies personnelles ou dans la famille? Hémorragies après extraction dentaire, ... ?

Résultats des tests d'hémostase courants ?

Prenez-vous un traitement anticoagulant : par antivitamine K (Préviscan®, Coumadine®, Sintrom®, Mini-Sintrom®) ; dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®),

apixaban (Eliquis®) ? Ces traitements diminuent le taux de facteur IX.

METHODES DE DOSAGE

- Méthode utilisée en pratique courante : technique fonctionnelle chronométrique (mesure de l'activité) : c'est la mesure d'un temps de céphaline avec activateur d'un mélange à volume égal du plasma du malade dilué au 1/10^e et du plasma réactif déficitaire en facteur IX. Le temps mesuré est transformé en pourcentage d'activité en se référant à une gamme d'étalonnage établie à partir d'un plasma témoin ayant 100 % d'activité.

NB : la présence d'un anticoagulant circulant peut interférer avec le dosage. Il convient alors de doser le facteur IX avec des dilutions supérieures du plasma à tester : 1/20^e, 1/40^e et 1/80^e ; cette épreuve est utilisée pour différencier un anticoagulant circulant de type lupique et un anticorps anti-facteur IX : si le déficit se corrige aux dilutions supérieures, il s'agit d'un anticoagulant circulant de type lupique dont l'effet inhibiteur s'amointrit avec la dilution du plasma. Dans de très rares cas, un anticoagulant lupique très puissant peut inhiber l'activité coagulante du facteur IX présent dans le plasma réactif et fausser les résultats.

- Dosage de la protéine par méthode immunologique pour différencier un déficit quantitatif et un déficit qualitatif (en laboratoire spécialisé).

- Étude du gène en biologie moléculaire (chromosome X) : recherche de la mutation responsable d'un déficit constitutionnel (laboratoire spécialisé).

VALEURS NORMALES ATTENDUES

Les résultats sont habituellement exprimés en pourcentage par rapport à la normale ou en kUI/l, 1 kUI/l = 100 %.

Valeurs de référence chez l'enfant à partir de l'âge de 1 an et chez l'adulte : 0,70 à 1,20 kUI/l (70 à 120 %).

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Nouveau-né : valeurs de référence comprises entre 20 et 80 %.

Grossesse : activité inchangée ou diminuée de 10 à 30 %.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

■ Déficit constitutionnel en facteur IX : L'hémophilie B

Le déficit constitutionnel en facteur IX ou hémophilie B est une maladie héréditaire de la coagulation, de transmission récessive liée au sexe, atteignant 1/30000 nouveau-nés de sexe masculin. Elle se caractérise par la survenue de manifestations hémorragiques, essentiellement musculaires et articulaires (hémarthroses), des hémorragies des plaies cutanées ou

plus rarement des hémorragies muqueuses ou intracrâniennes.

Les anomalies génétiques sont diverses : délétions, mutations ponctuelles, ou anomalie au niveau du promoteur dans l'hémophilie B Leiden (hémophilie qui se corrige à la puberté).

Le déficit biologique est variable, définissant plusieurs types d'hémophilies :

- Hémophilie B sévère : taux de facteur IX < 1 %
 - Hémophilie B modérée : 1 % ≤ facteur IX < 5 %
 - Hémophilie B mineure : 5 % ≤ facteur IX < 25 %. Entre 25 et 50 %, on parle de taux « limite ». Il existe un risque hémorragique lorsque le taux de facteur IX est < 25 %.
- Dans un certain nombre de cas, les patients ayant une hémophilie B, traités par concentrés de facteur IX, développent des Ac anti-facteur IX, qui seront titrés en unités Bethesda (cf fiche facteur VIII).

La sévérité des manifestations hémorragiques est liée au taux de facteur IX circulant.

- Hémophilie sévère : premiers accidents dès que l'enfant commence à marcher : ecchymoses multiples, hématomes frontal, fessier, ou après vaccination, hémorragies après plaies de la langue ; accidents fréquents, récidivants, spontanés ou provoqués.
- Hémophilie modérée : accidents hémorragiques débutant plus tardivement, moins fréquents, souvent post-traumatiques.
- Hémophilie mineure : accidents rares et uniquement provoqués.

Le diagnostic de déficit constitutionnel n'est porté qu'après avoir contrôlé le déficit sur un second prélèvement effectué à distance et après avoir éliminé les causes de déficit acquis. Une enquête familiale est nécessaire.

Remarque : il existe de très rares cas dans lesquels une mutation du propeptide du gène du facteur IX entraîne un déficit profond en facteur IX uniquement en cas de prise d'une anti-vitamine K. Cette mutation ne modifie pas l'INR mais peut entraîner des hémorragies graves liées au déficit profond en facteur IX.

■ Déficiences acquises en facteur IX

- Traitements par antivitamines K,
- carence d'apport en vitamine K,
- malabsorption (trouble de l'absorption de la vitamine K, certains traitements antibiotiques répétés ou prolongés),
- insuffisance hépatocellulaire,
- présence d'auto-anticorps anti-facteur IX circulant. Un autoanticorps anti-IX apparaît chez 5 à 10 % des hémophiles traités, les rendant réfractaires aux concentrés de facteur IX. Il doit être régulièrement recherché (tous les 3 à 6 mois et surtout après une nouvelle administration d'une préparation de facteur IX).

Un déficit isolé oriente vers une hémophilie B ou la présence d'un auto-anticorps anti-facteur IX (le dosage du facteur IX avec des dilutions supérieures du plasma permet le diagnostic différentiel).

Un déficit en facteur IX associé à un déficit en facteurs II, VII et X oriente vers la prise d'un traitement antivitamines K, une hypovitaminose K (carence d'apport ou malabsorption) ou une insuffisance hépatocellulaire modérée ; l'association à un déficit en facteur V suggère une insuffisance hépatocellulaire sévère.

■ Augmentation du facteur IX

Une augmentation significative des taux de facteur IX activité a été constatée chez des patients ayant fait un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire (moyenne : 156 %) ou un événement thromboembolique veineux (moyenne : 165 %). Ainsi, une élévation des taux de facteur IX semble associée à des événements à la fois veineux et artériels.

■ Mutation du facteur IX

Une nouvelle variété de thrombophilie familiale a été identifiée en 2009, due à une mutation sur le gène du facteur IX (facteur IX Padua) : la substitution d'une arginine par une leucine en position 138 conduit à un « gain de fonction », c'est-à-dire que le facteur IX synthétisé a une concentration normale dans le plasma mais est 7 à 8 fois plus actif que la protéine normale (premier cas publié : jeune homme de 23 ans avec facteur IX Ag normal et facteur IX activité : 776 %).

biomnis – biomnis

POUR EN SAVOIR PLUS

- Aillaud M.F., *Facteur IX: antihémophilique B*, Encycl Med Biol, Elsevier, Paris.
- Samama M.M., Elalamy I., Conard J., Achkar A., Horellou M.H., *Hémorragies et thromboses : du diagnostic au traitement*, Collection «Les abrégés», Édition Masson, Paris, 2004.
- Simioni P., et al. Evidence of the first X-linked thrombophilia due to a novel mutation in clotting factor IX gene resulting in hyperfunctional F IX: factor IX arginine 338 leucine (factor IX Padua). ISTH 2009 Session plénière PL-TU-004
- Smock K.J., et al. Elevated factor IX levels as a risk factor for arterial and venous thrombosis. ISTH 2009. Poster PP-WE-306.
- Samama MM, Guinet C, Le Flem L. *Les nouveaux anticoagulants oraux : prise en charge du patient par le biologiste*, Feuilles de biologie, 2012 ;LIII(306) :5-9.