# Un nouveau pas en avant pour comprendre les déficits acquis en facteur X de la coagulation

Le facteur X est une protéine clé de la coagulation. Son déficit isolé et acquis est le plus souvent lié à la présence d'une amylose et plus rarement à la présence d'un anticorps inhibiteur anti-FX. Le maintien du taux de de FX circulant fait appels à de nombreux acteurs dont les macrophages et certains récepteurs spécifiques. Le FX circule sous la forme d'un complexe macromoléculaire avec la pentraxine 2. Ce complexe interagit finement avec les macrophages et le récepteur SR-A1 en permettant son accumulation et sa protection à la surface des macrophages.

■ D'après une communication de

**Dr Vincent MUCZYNSKI**
Inserm U1176 - Le Kremlin Bicêtre et Inovarion, France.

**AUTEUR :**
**Dr Aurélien LEBRETON**
(voir page 58)

**Mots clés**

Facteur X, déficit acquis, amylose, inhibiteurs, pentraxine.

## Introduction

Le facteur X (FX) est une protéine vitamine K dépendante qui joue un rôle central dans l'étape de coagulation plasmatique. En effet, le FX, convertit en FXa, est capable de cliver la prothrombine en thrombine qui est l'enzyme clé de la coagulation. Le déficit en FX peut être d'origine congénitale (il appartient alors aux déficits rares en facteur de la coagulation) ou acquise. Le déficit se manifeste par des saignements parfois sévères : épistaxis, hémarthroses et saignement gastro-intestinaux entres autres.
Le taux de FX circulant semble être corrélé à la symptomatologie hémorragique. Le rôle du FX ne se limite pas à son effet hémostatique et il a été démontré que le FX de la coagulation joue également un rôle dans l'angiogenèse, la régulation de la réponse immunitaire contre les infections virale et la stimulation de la fibrose. L'étude précise de la régulation du taux de FX circulant est donc potentiellement une étape importante en raison des rôles multiples du FX. Récemment, il a été démontré une relation importante entre le FX de la coagulation et les macrophages, participant ainsi à la régulation du taux de FX circulant.

## Déficit acquis en FX de la coagulation

Des déficits acquis en FX de la coagulation ont été décrits en association avec plusieurs situations physiopathologiques. En cas de maladie hépatique, la carence en vitamine K ou les lésions hépatocellulaires peuvent être deux causes de déficit acquis en FX. Ce déficit est habituellement accompagné, dans ce contexte, d'autres déficits en facteurs procoagulants. D'autres pathologies comme le myélome multiple et d'autre tumeurs ont également pu être associés à des déficits en FX de la coagulation, tout comme certaines infections des voies respiratoires.
Dans certains cas, le déficit acquis en FX de la coagulation est dû au développement d'anticorps inhibiteurs dirigés contre le FX mais en général, le déficit acquis en FX de la coagulation est rare et habituellement en lien avec la présence d'une amylose. Le déficit acquis en FX survient chez environ 8 à 14 % des patients atteints d'une amylose à chaine légère (amylose AL) et accompagne plus rarement les autres formes d'amyloses. L'amylose AL est liée à des dépôts de fibrilles amyloïdes insolubles composées de chaines légères d'IgG. L'incidence de l'amylose AL est d'environ 9 nouveaux cas par million de personnes et par année. Chez ces patients, le déficit en FX peut s'associer à des saignements engageant le pronostic vital qui sont rarement répondeurs aux thérapies de substitution parmi lesquelles on retrouve la perfusion de plasma ou de fractions de plasma contenant du FX. En effet, depuis les travaux de l'équipe de Furie dans les années 1970, de nombreuses études suggèrent que le déficit en FX associé à l'amylose est peut-être dû à l'interaction du FX avec les fibrilles amyloïdes induisant ainsi une élimination accélérée du FX.

## Régulation du taux circulant de FX

Une meilleure compréhension des mécanismes permettant la régulation du taux de FX circulant est essentielle. Les macrophages semblent impliqués dans la régulation du taux de FX circulant. En effet, dans un modèle murin, le taux de FX circulant est significativement diminué en l'absence de macrophages. Il semblerait que le FX soit protégé par les macrophages en étant accumulé à la surface extracellulaire. Ce mécanisme protecteur par accumulation extracellulaire implique un ou plusieurs récepteurs spécifiques. Des études réalisées sur des lignées macrophagiques THP-1 ont permis de mettre en évidence une forte co-localisation extracellulaire entre le FX et un récepteur : le *scavenger receptor class A member I* (SR-A1).
L'inhibition de SR-A1 par un anticorps inhibiteur spécifique permet de faire disparaître cette co-localisation à la surface des cellules THP-1, ce qui renforce l'hypothèse d'une implication de ce récepteur dans la liaison au FX. Des études menées dans un modèle de souris SR-A1 -/- ont permis de confirmer le rôle de ce récepteur dans le maintien d'un taux plasmatique normal de FX. Ces études ont confirmé le rôle du récepteur SRA-AI dans ce mécanisme protecteur. Il semblerait que ce mécanisme protecteur passe également par une inhibition de l'endocytose du FX médiée par SR-A1 et dépendant également du modèle cellulaire utilisé. En effet, les cellules HEK-293 exprimant le SR-A1 endocytosent

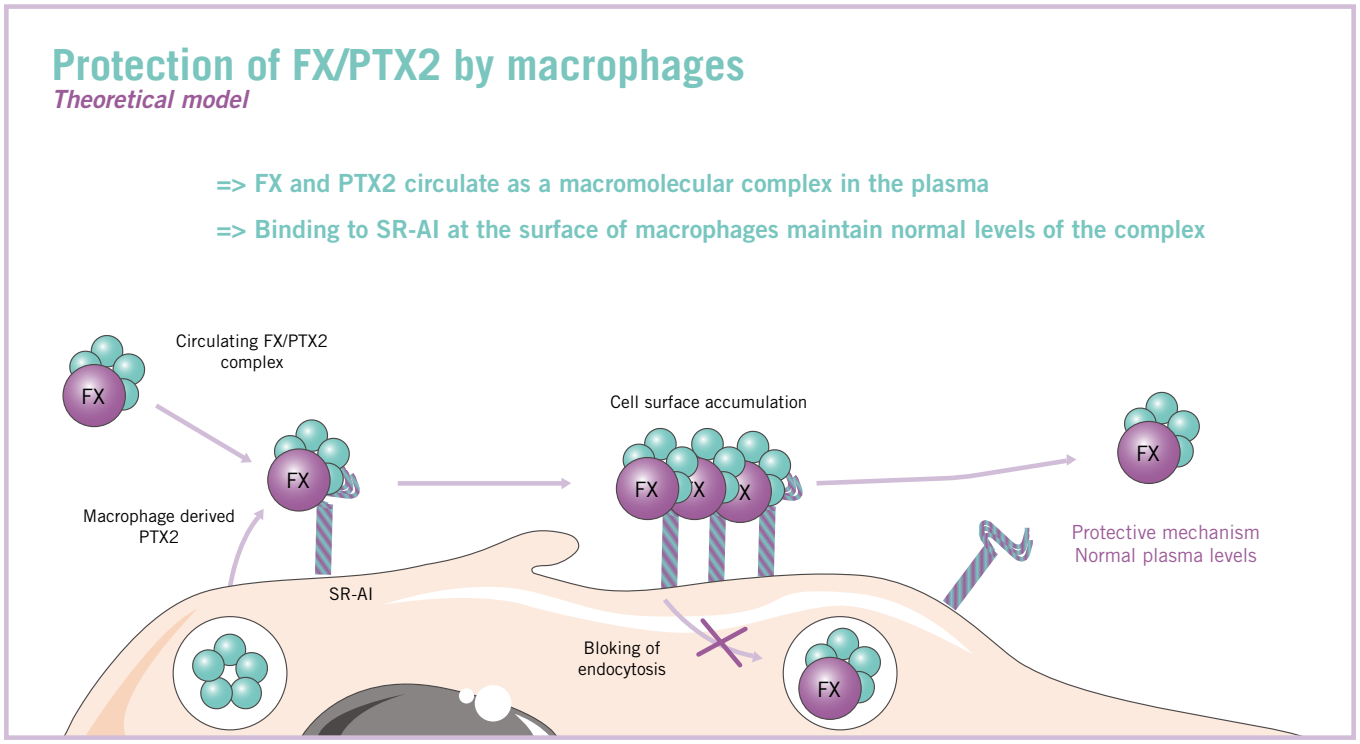


Figure 1 : modèle théorique de la protection du complexe FX/PTX2 par les macrophages.

malgré tout le FX, ce qui laisse penser à l'existence d'un partenaire supplémentaire nécessaire à cette inhibition de l'internalisation. Une approche utilisant la spectrométrie de masse a permis d'identifier un nouveau partenaire potentiel : il s'agit de la pentraxine 2 (PTX2) ou substance P amyloïde (SAP). La PTX2 circule sous forme homopentamérique et est principalement synthétisée par les hépatocytes et les macrophages. Elle est également impliquée dans la réponse immunitaire innée. Les pentraxines sont fréquemment associées aux récepteurs scavenger, SR-A1 inclus. Il a été démontré que PTX2 prévient l'internalisation et la dégradation du FX par SR-A1. La pentraxine 2 est donc également un acteur essentiel du maintien du taux de FX circulant. En effet, un travail récent d'une équipe parisienne a permis de démontrer que le FX circule dans le plasma associé à la PTX2 et que cette association régule le taux de FX dans le sang. De plus, chez les patients ayant un déficit en FX, il existe une corrélation entre le taux de FX et le taux de PTX2. Ce lien est particulièrement d'intérêt car la PTX2 est capable de se lier aux fibrilles de tous les types de dépôts amyloïdes et contribue à la pathogénie de l'amylose. Il est donc possible que le déficit en FX observé dans certaines formes d'amylose soit en relation avec la formation d'un complexe dans la circulation entre le FX et la PTX2 capté au niveau des plaques amyloïdes. Ces résultats pourraient avoir un intérêt clinique dans la perspective d'essais en cours pour le traitement de l'amylose au sein desquels l'approche thérapeutique est basée sur la déplétion du plasma en substance P amyloïde.

## Conclusion

Le déficit isolé et acquis en FX peut être lié à de multiples cause mais l'amylose est la cause principale. Les mécanismes permettant de réguler le taux de FX circulant sont complexes et font intervenir différents acteurs (**figure 1**). Les récepteurs SR-A1 à la surface des macrophages jouent un rôle protecteur clé pour accumuler le complexe circulant FX-PTX2 à la surface cellulaire.

## ■ Ce qu'il faut retenir

- L'amylose est la principale cause de déficit isolé et acquis en FX.
- Le récepteur SR-A1 est impliqué dans un mécanisme protecteur vis à vis du FX en permettant son accumulation à la surface des macrophages.
- Le FX circule lié à la pentraxine 2 (ou substance P amyloïde) sous la forme d'un complexe macromoléculaire.
- La liaison de ce complexe au récepteur SR-A1 est impliquée dans le maintien du taux circulant de FX.

## ■ Références

**Furie B, Greene E, Furie B.C,** *Syndrome of acquired factor X deficiency and systemic amyloidosis in vivo studies of the metabolic fate of factor X, N. Engl. J. Med. 297 (1977) 81–85.*
**Kyle R.A, Linos A, Beard C.M et al**, *Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989, Blood. 79 (1992) 1817–1822.*
**Muczynski V, Bazaa A, Loubière C. et al,** *Macrophage receptor SR-AI is crucial to maintain normal plasma levels of coagulation factor X, Blood. 127 (2016) 778–786.*
**Muczynski V, Aymé G, Regnault V et al,** *Complex formation with pentraxin-2 regulates factor X plasma levels and macrophage interactions, Blood. 129 (2017).*