

Facteur II

Gène et structure

Le facteur II (prothrombine) plasmatique fait partie des facteurs de coagulation dont la synthèse hépatique dépend de la vitamine K. Il est constitué d'une chaîne polypeptidique de 579 acides aminés. Le propeptide est clivé avant la sécrétion de la protéine par les hépatocytes. Le domaine Gla est caractéristique des protéines vitamine K-dépendantes : il contient 10 résidus d'acide glutamique qui sont transformés en acide γ -carboxyglutamique par une carboxylase hépatique. Les résidus Gla sont impliqués dans la liaison aux phospholipides membranaires anioniques en présence de calcium. Deux domaines « kringle » sont essentiels pour la fonction du FII : l'un intervient dans la liaison du FII au facteur V (FV), l'autre porte l'activité sérine protéase du FII.

L'activateur physiologique du FII est le complexe prothrombinase, formé d'une enzyme, le facteur Xa (FXa) et de deux cofacteurs :

- un cofacteur protéique : facteur Va (FVa) ;
- des phospholipides anioniques.

La réaction catalysée par le FXa est considérablement accélérée (200 000 fois) par ces cofacteurs.

Le FXa réalise deux clivages du FII et conduit au FIIa (thrombine). La thrombine est composée de deux chaînes polypeptidiques unies par un pont disulfure.

Le gène codant le FII s'étend sur environ 21 kb. Il est situé sur le chromosome 11 et comporte 14 exons et 13 introns.

Rôle

La thrombine est une enzyme qui appartient à la famille des sérine-protéases. Sa sélectivité est extrême, puisqu'elle ne clive qu'une ou deux liaisons de type Arg-X ou Lys-X de ses substrats.

La thrombine est au centre du processus hémostatique. Elle exerce des propriétés procoagulantes :

- conversion du fibrinogène en fibrine, phase finale de la coagulation plasmatique ;
- activation du facteur XIII qui permet la stabilisation du caillot de fibrine ;
- activation des plaquettes par protéolyse limitée d'un récepteur spécifique ;
- amplification de sa propre formation par activation des facteurs V, VIII et XI.

Elle exerce également des propriétés anticoagulantes :

- liaison à la thrombomoduline rendant la thrombine capable d'activer la protéine C (régulateur négatif de la coagulation) ;
- activation du FXI capable d'activer le TAFI (*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*), inhibiteur physiologique de la fibrinolyse.

Son activité est modulée par la thrombomoduline, les serpins (antithrombine), l'héparine et l'hirudine.

Capable d'activer les plaquettes mais également presque tous les types cellulaires, elle intervient aussi dans de nombreux processus autres que l'hémostase (inflammation, angiogenèse, remodelage tissulaire...).

Dosage

Le dosage du facteur II plasmatique repose sur le dosage de l'activité coagulante par méthode chromométrique. Chez l'adulte, les valeurs normales de FIIc sont comprises entre 70 et 150 %, définies par rapport à un pool de plasmas normaux.

À la naissance, le taux du FII, comme celui des autres facteurs vitamine K-dépendants (FVII, FIX, FX), est diminué (entre 30 et 50 %) : ce déficit est d'autant plus important que la prématurité est plus grande. Il est le reflet d'une immaturité hépatique, éventuellement associée à une carence en vitamine K. La limite inférieure des valeurs normales de l'adulte est atteinte vers 6 mois et le taux ne dépasse guère ces valeurs pendant l'enfance.

Les taux de FII augmentent progressivement au cours de la grossesse.

Déficit

— Déficit constitutionnel

Il est très rare. La prévalence des déficits sévères serait de 1 pour 1 million, voire 1 pour 2 millions. Sa transmission se fait sur le mode autosomique dominant.

Le déficit complet, probablement létal, n'a jamais été rapporté chez l'homme. Une quarantaine de familles ont été décrites dans le monde, présentant un déficit sévère ou modéré.

Les anomalies du FII sont de deux types :

- anomalies quantitatives (hypoprothrombinémies) ;
- anomalies qualitatives (dysprothrombinémies), généralement conséquences de mutations qui altèrent une ou plusieurs fonctions de la molécule (site catalytique ou site de clivage par le FXa pour les anomalies les plus sévères).

Le diagnostic est envisagé dans plusieurs contextes : hémorragie ou découverte fortuite, en l'absence de toute manifestation clinique.

Le diagnostic biologique est évoqué devant un allongement du temps de Quick, associé à une diminution isolée de la concentration du FII, en l'absence d'inhibiteur. La concentration du FII Ag est similaire à celle de l'activité dans les hypoprothrombinémies. La concentration du FII Ag est normale ou subnormale dans les dysprothrombinémies. Le diagnostic différentiel entre dysprothrombinémie et hypoprothrombinémie vraie peut être difficile lorsque la prothrombine anormale est instable, donc en quantité diminuée. Dans ce cas, un ratio Ag/activité > 1 permet de soupçonner une dysprothrombinémie. Néanmoins, seuls le séquençage du gène et la caractérisation de la prothrombine anormale purifiée (plasmatique ou recombinante) pourront permettre d'identifier l'anomalie moléculaire et de préciser le phénotype biologique.

Chez l'hétérozygote, les manifestations sont rares ou très modérées (épistaxis, saignements après extractions dentaires). Les taux mesurés varient entre 20 et 50 %.

Chez les homozygotes ou les hétérozygotes composites, les taux sont habituellement mesurés entre 2 et 20 %. Les manifestations hémorragiques sont peu spécifiques et peuvent être de plusieurs types :

- saignements post-traumatiques ou postopératoires ;
- épistaxis, ménométrorragies ;
- parfois, hématomes, saignements ombilicaux néonataux graves ;
- rarement, des hémarthroses.

Le risque hémorragique est assez bien corrélé à la sévérité du déficit dans les hypoprothrombinémies, mais très mal corrélé à l'activité fonctionnelle du FII dans les dysprothrombinémies. La localisation de la mutation donne parfois une indication sur le risque hémorragique. Néanmoins, la difficulté d'appréciation du risque exige que toute intervention soit faite en milieu hospitalier après correction du déficit par traitement substitutif, aussi bien chez les hétérozygotes que chez les homozygotes.

Il n'existe pas de concentré spécifique en FII. Le concentré de facteurs II, VII, IX, X (PPSB ou Kaskadil®) est le seul recours thérapeutique. La demi-vie du FII étant

longue (72 heures), une injection par jour, voire tous les 2 jours est souvent suffisante.

— Déficit acquis

Il a été décrit initialement au cours du lupus érythémateux. Il est souvent associé à la présence d'un anticoagulant circulant. Cet anti-FII a également été rapporté au cours d'un lymphome, d'une infection virale, chez un patient âgé sans autre pathologie associée, ainsi qu'en association avec un anticorps dirigé contre la thrombine.

L'anticorps anti-prothrombine est un anticorps qui se lie au FII sans neutraliser son activité coagulante. C'est la formation du complexe FII-anti-FII, rapidement éliminé de la circulation, qui entraîne une hypoprothrombinémie plasmatique responsable du syndrome hémorragique, variable selon le taux de FII résiduel. Ces anti-FII sont transitoires. Ils sont sensibles à la corticothérapie et à l'immunosuppression.

Facteur II et thrombose

La mutation G20210A située sur le promoteur du gène du facteur II a été découverte en 1996. Elle est associée à une augmentation des taux de FII de l'ordre de 30 % qui serait responsable d'une génération accrue de thrombine.

Le FII G20210A est retrouvé chez 1 à 2 % de la population générale et chez environ 5 à 7 % des individus ayant des antécédents thrombotiques. Les sujets hétérozygotes ont un risque relatif modérément augmenté, de 3 à 5 fois, par rapport aux sujets normaux.

 *Facteur II (mutation G20210A du gène du),
Hémostase (exploration de l'), Thrombose (bilan de)*

 Bezeaud A, Vidaud D, Guillin MC.
Les déficits constitutionnels en prothrombine et les informations qu'ils peuvent nous apporter sur la structure et les fonctions de la prothrombine.
Hématologie 2005 ; 11 : 397-407.
Polack B.
La thrombine : enzyme multifonctionnelle.
Ann Biol Clin 2003 ; 61 : 23-31.
Stanchev H, Philips M, Villoutreix BO, Aksglaede L, Lethagen S, Thorsen S, et al.
Prothrombin deficiency caused by compound heterozygosity for two novel mutations in the prothrombin gene associated with a bleeding tendency.
Thromb Haemost 2006 ; 95 : 195-198.