

Agent secret Facteur XIII

Piron Marine –Hématologie

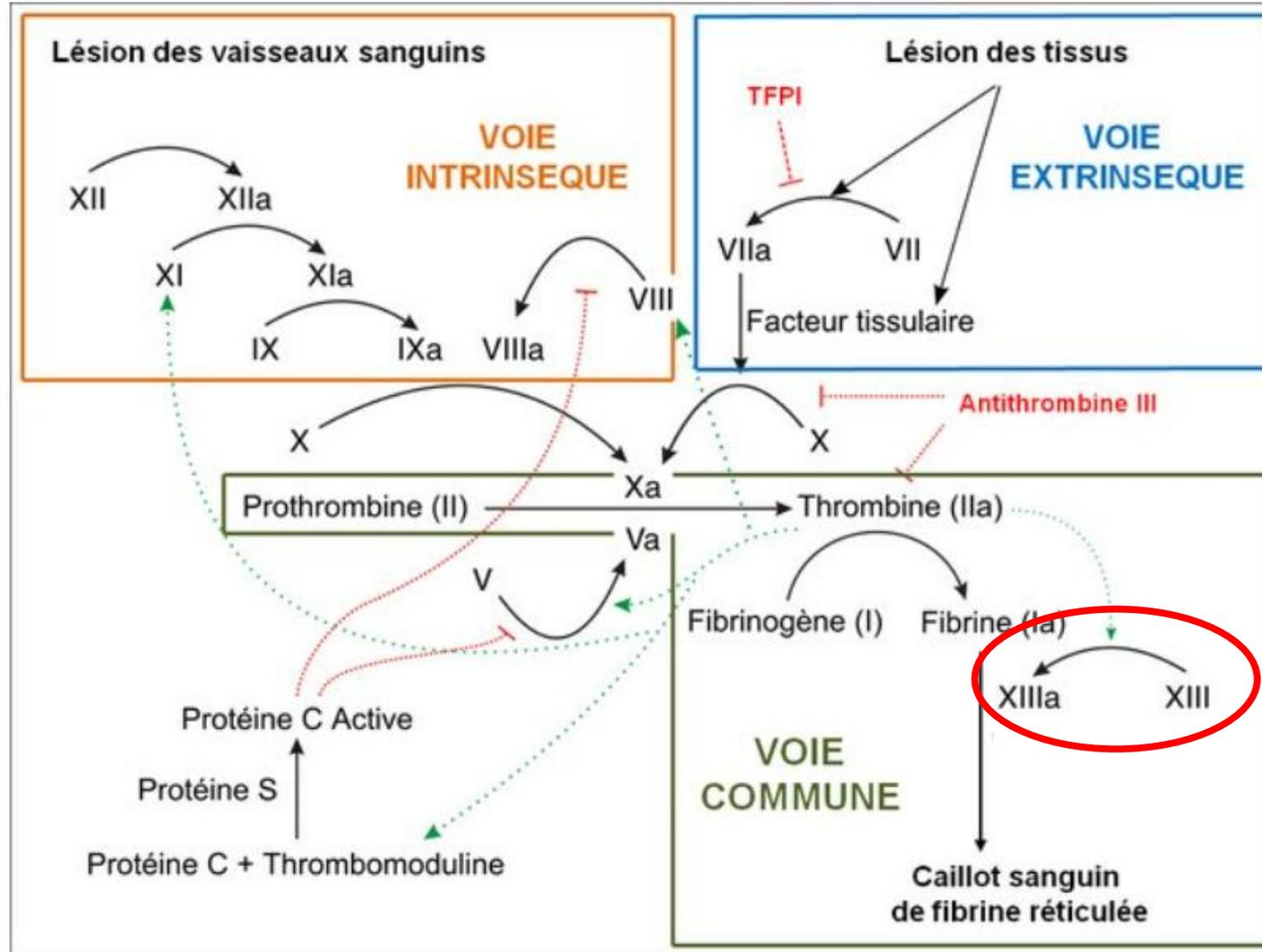
Promotrices: Danai Pontakidou et Stephanie D'otreppe

Soirée biologie clinique LHUB-ULB: 13/02/2025

Table des matières

- Rôles du FXIII
- Types déficits en FXIII et relation avec la clinique
- Zoom sur les anticorps anti-FXIII
- Activité minimale en FXIII pour prévenir les saignements spontanés majeurs ?
- Côté thérapeutique: Quelles options ?
- Tests au laboratoire et algorithme décisionnel au LHUB

Où est le FXIII dans l'hémostase secondaire ?



(N. Poupard, 2017)

Rôles du facteur XIII

Facteur XIII (plasmatique):

- ❑ Pro-transglutaminase
- ❑ Tétramère :
 - 2 Sous-unité A : FXIII A
 - 2 Sous-unité B : FXIII B

❑ Rôle dans hémostase

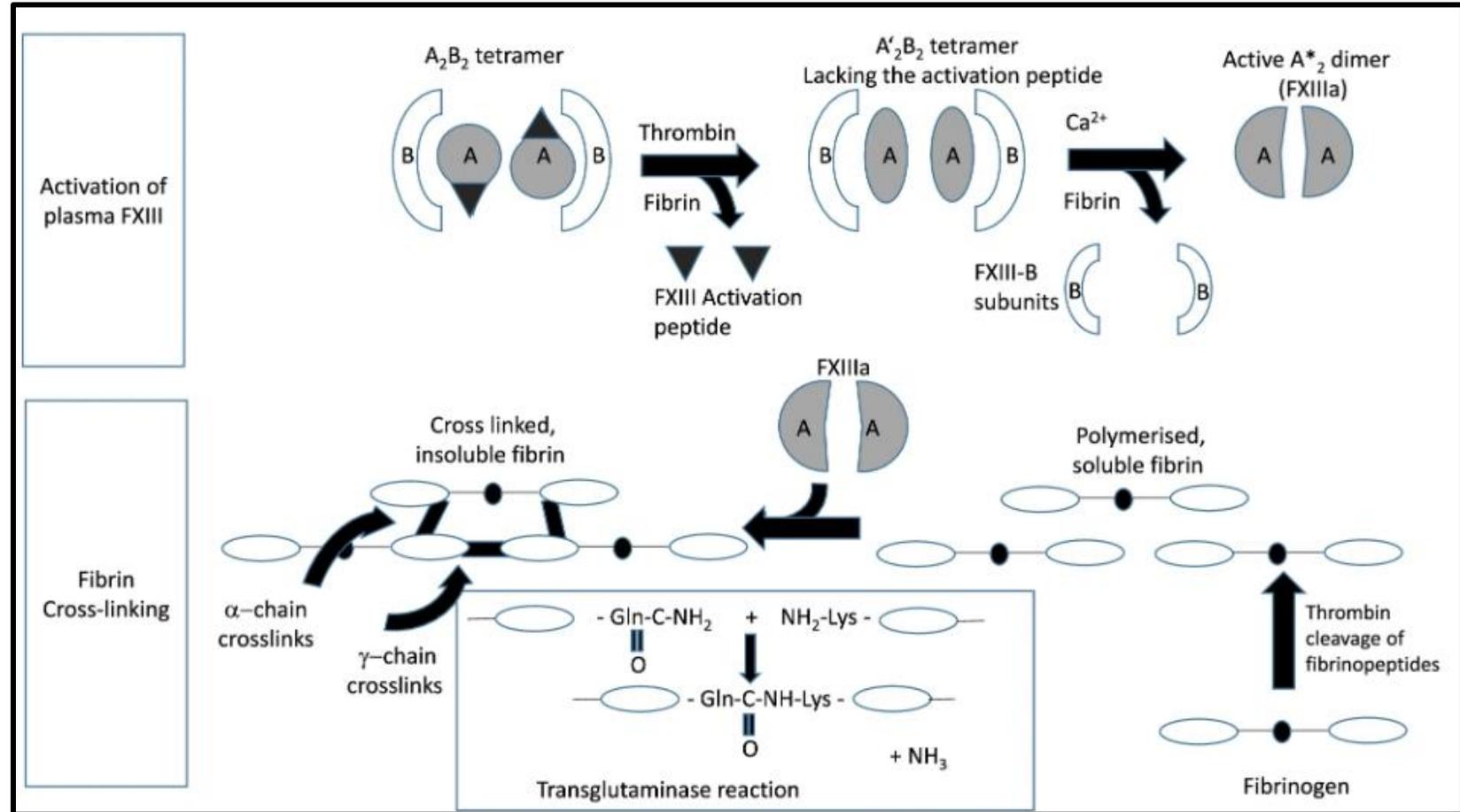
FXIII A, catalyse formation liaisons croisées entre chaînes α - α , γ - γ et α - γ de la fibrine => fibrine insoluble + réticulation de l'apha-2-antiplasmine à la fibrine

❑ Rôle cicatrisation des plaies

- ❑ Rôle angiogénèse et maintien de la grossesse

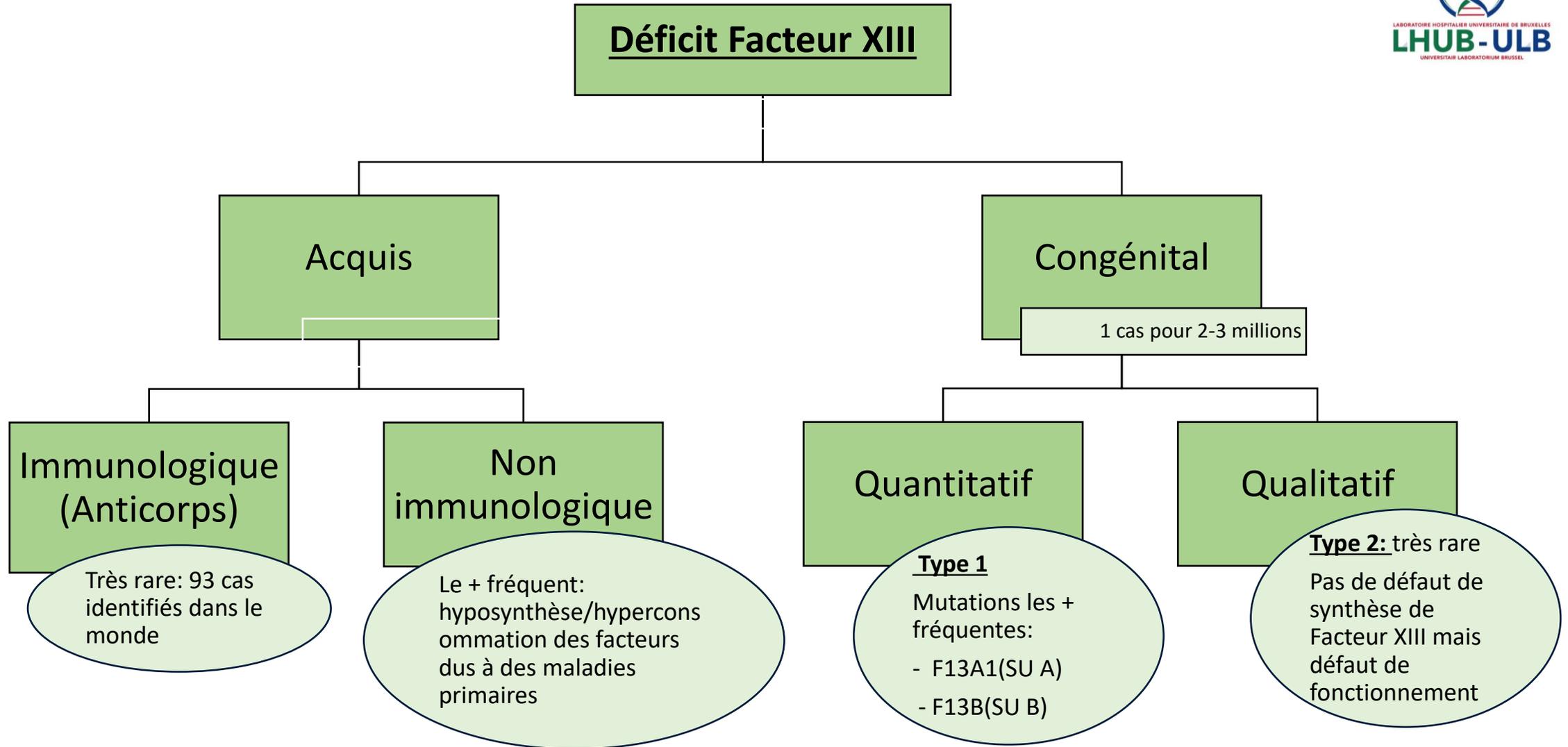
Facteur XIII (plaquettaire):

- ❑ Dimère de 2 Sous-unité A
- ❑ Rôle intracellulaire et extracellulaire



(Kleber, 2022)

Déficits en facteur XIII



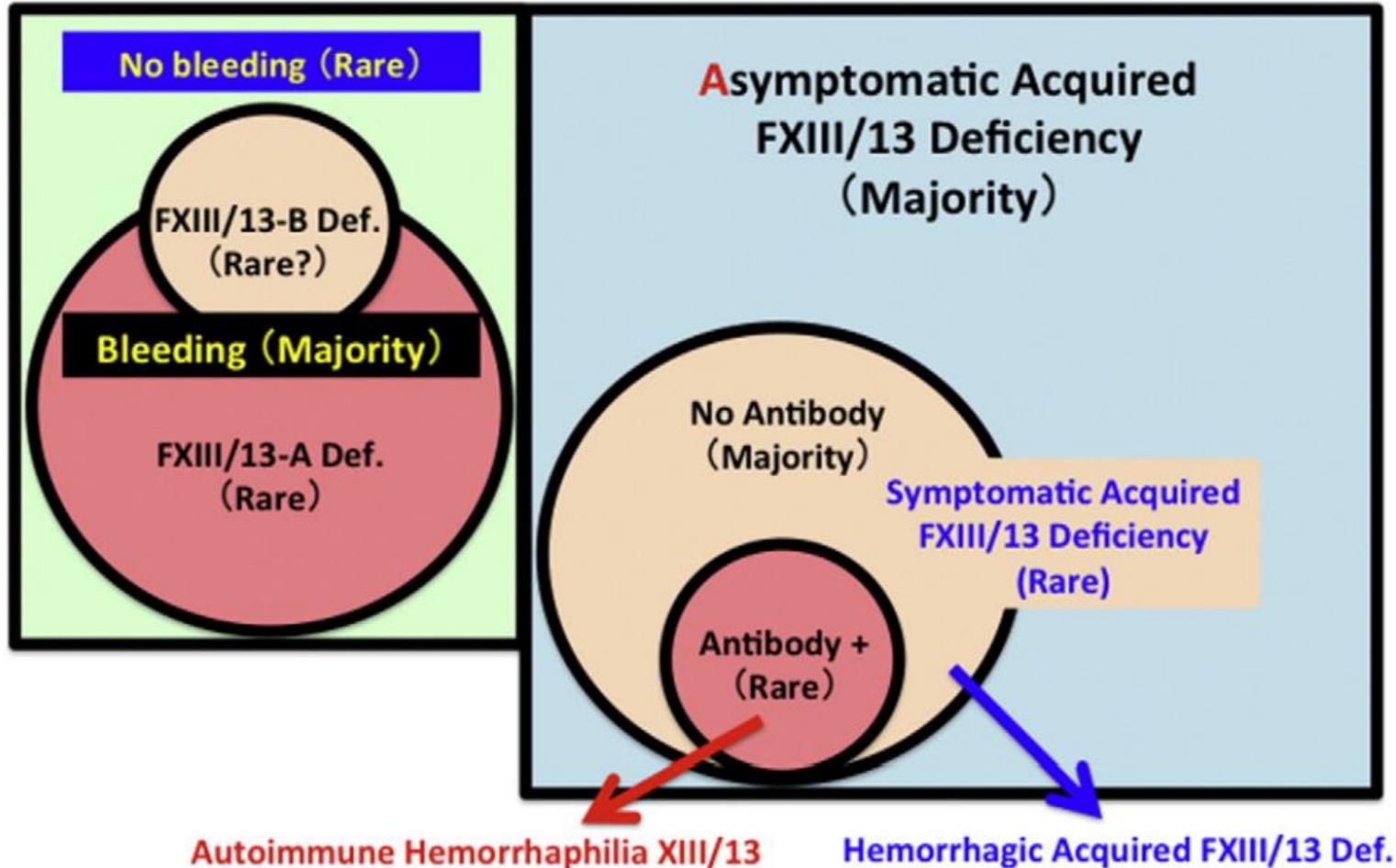
Déficit FXIII et clinique

Activité FXIII:

Valeurs de référence: 70-140%

Seuil hémorragique: <30%

Congenital FXIII/13 Deficiency (Rare) Acquired FXIII/13 Deficiency (Common)



Déficit acquis

- Déficit le + courant (non immunologique)
- Majoritairement asymptomatique
- Qd auto-immun: très rare et grave : symptomatique
Activité résiduelle en FXIII moyenne de 8%

Déficit congénital

- Très rare
- Majoritairement symptomatique
- + souvent mutation dans la sous-unité A

Déficit FXIII et clinique

Symptômes cliniques liés au déficit en facteur XIII:

- Saignement du SNC (svt: Hémorragie intracrânienne)
 - Retard de cicatrisation
 - Saignements des tissus-mous et sous-cutanés
 - Saignement du cordon ombilical pd période néonatale
 - Fausse couche chez la femme enceinte
- => Impact clinique dépendant de l'activité résiduelle du FXIII

Relation linéaire non parfaite entre l'activité résiduelle de FXIII et la gravité clinique des saignements:

- >30% : svt asymptomatique
- Entre 5 et 30%: peut aller de grade I, à II et parfois à III (le + grave)
- <5% : souvent associé à des saignements de grade III

Activité FXIII:

Valeurs de référence: 70-140%

Seuil hémorragique: <30%

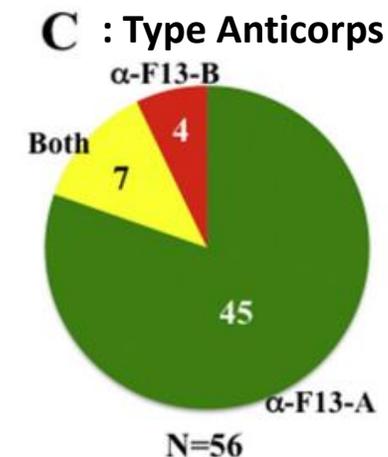
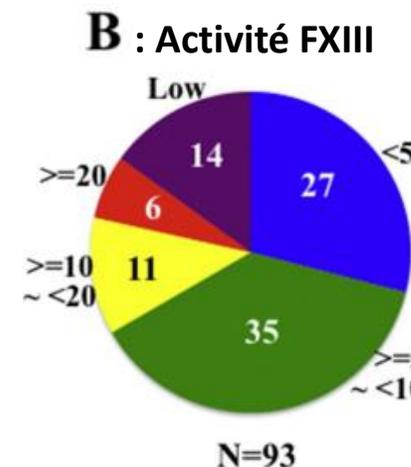
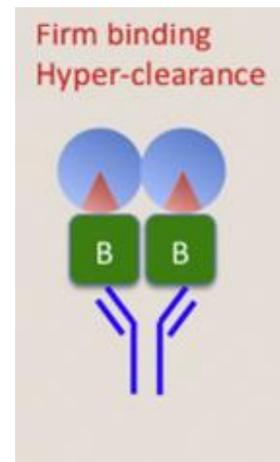
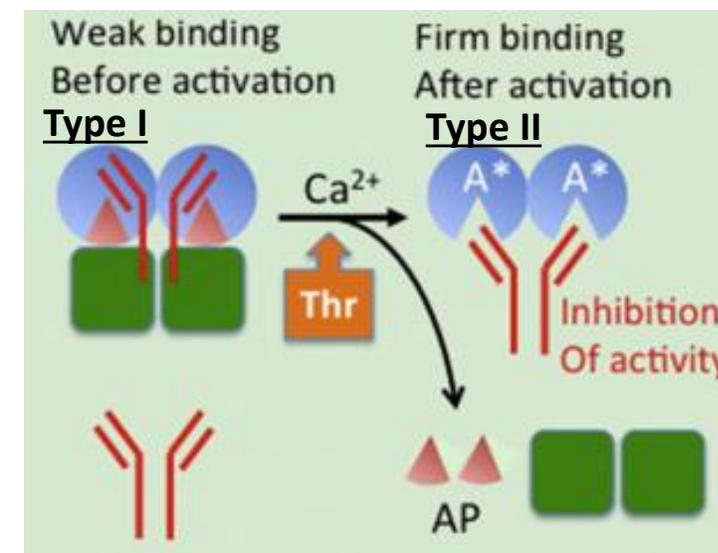
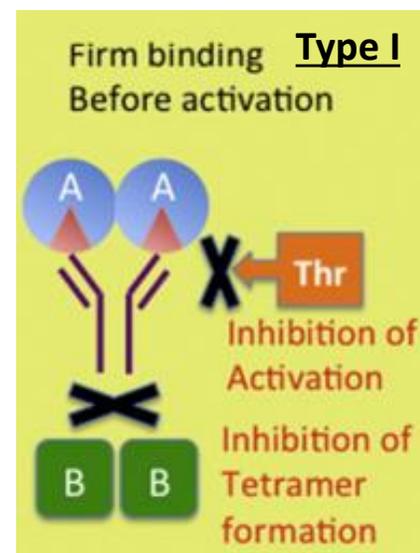
Un petit mot sur les anticorps contre le FXIII

Table 1 Classification of anti-FXIII antibodies

Subunit specificity	Effect	Type
Anti-FXIII-A	Neutralizing	Inhibition of FXIII activation (type I)
		Inhibition of the release of activation peptide (type Ia)
		Inhibition of the activation of thrombin cleaved FXIII by Ca^{2+} (type Ib)
		Inhibition of FXIIIa activity (type II)
Anti-FXIII-B	Non-neutralizing	Inhibition of the binding to fibrin (type III)
		Multiple neutralizing effect (type IV)
		Acceleration of FXIII clearance without the inhibition of activity/activation
Anti-FXIII-A	Non-neutralizing	Acceleration of FXIII clearance and inhibition of activity/activation
		Acceleration of FXIII clearance and acceleration of FXIII clearance

The principles of this classification were laid down by Lorand *et al.* [16]. The Table represents a slight modification of the version published by Pénez *et al.* [24]. Muszbek, (2018)

93 cas recensés dans le monde:
Déficit rare mais grave !



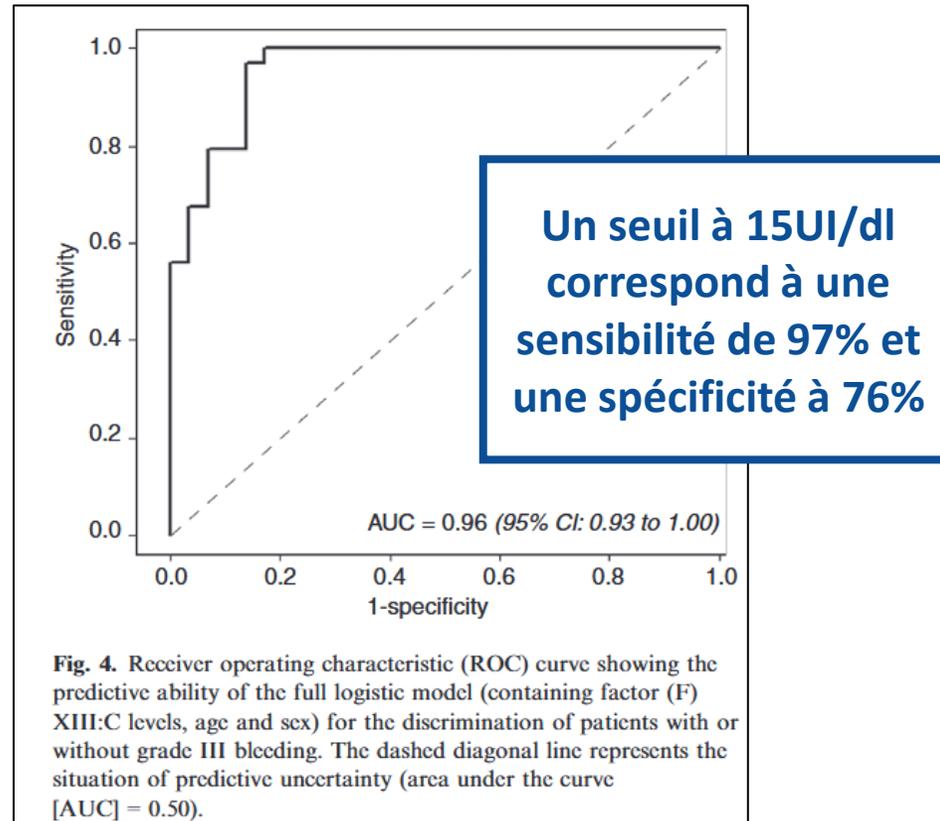
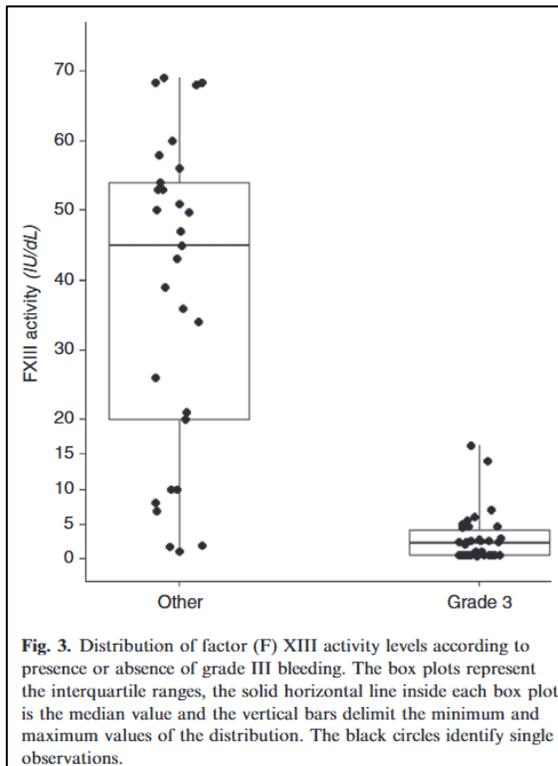
Ichinose (2017)

Activité minimale en FXIII pour prévenir les saignements spontanés majeurs ?

Minimal factor XIII activity level to prevent major spontaneous bleeds

Exemple étude de 2017 sur 64 patients

M. MENEGATTI,* R. PALLA,* M. BOSCARINO,† P. BUCCIARELLI,† L. MUSZBEK,‡ E. KATONA,‡ M. MAKRI§ and F. PEYVANDI¶  FOR THE PRO-RBDD STUDY GROUP¹



- Discordance entre les études pour seuil de traitement
- Pas de consensus scientifique
- Important de tenir compte de la clinique : quel type de saignement est associé
- Besoin d'études prospectives sur de grands groupe nécessaire

Dernières guidelines de 2019 publiées dans Blood:

- Seuil de 15 UI/dl en prophylaxie
- Pour la femme enceinte, un seuil de minimum 10-20 UI/dl est recommandé jusqu'à la 22ème semaine de gestation

Côté thérapeutique: quelles options ?

Plasma frais congelé

- Faible en...
- concentré que...
- 5...
- prophylaxie

Cryoprécipité

- 8/3
- en
- prophylaxie

FXIII (dérivé plasma)

- Evite transmission virale
- 40 UI/kg par mois en prophylaxie
- Fibrogrammin©
- **Cluvot©**

FXIII recombiné

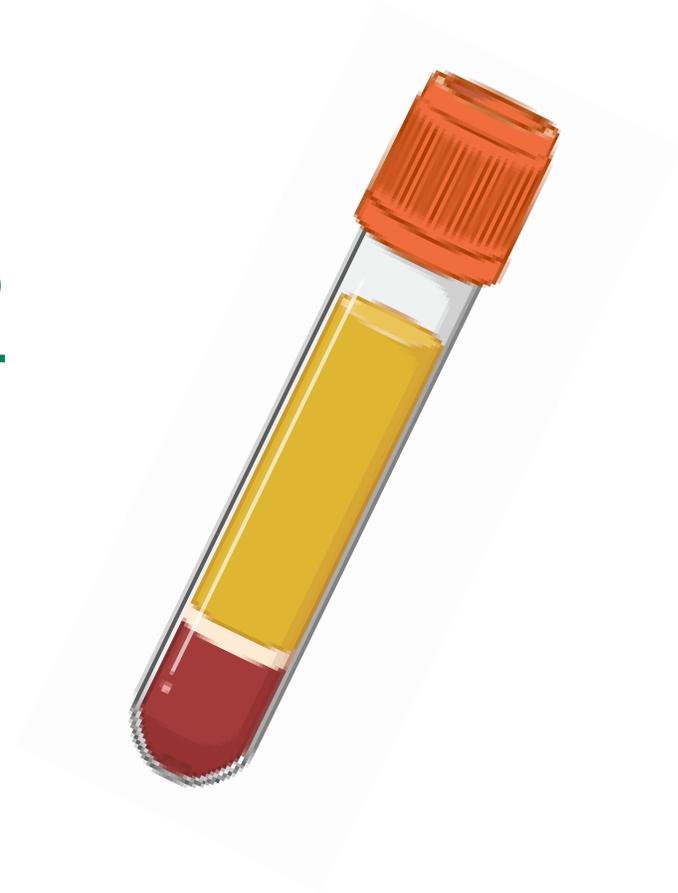
- Uniquement FXIII recombiné de la SU-A
- Uniquement pour les déficits en FXIII déficient en SU-A
- Tretten© et Novo Thirteen© (non disponible en Belgique)

Cluvot © est totalement remboursé en Belgique ! Sous prescription par un spécialiste

Note: Lors de déficits acquis immunologiques , un traitement immunosuppresseur supplémentaire en association ou non avec le Rituximab est nécessaire

(Menegatti , 2019)
(CBIP)

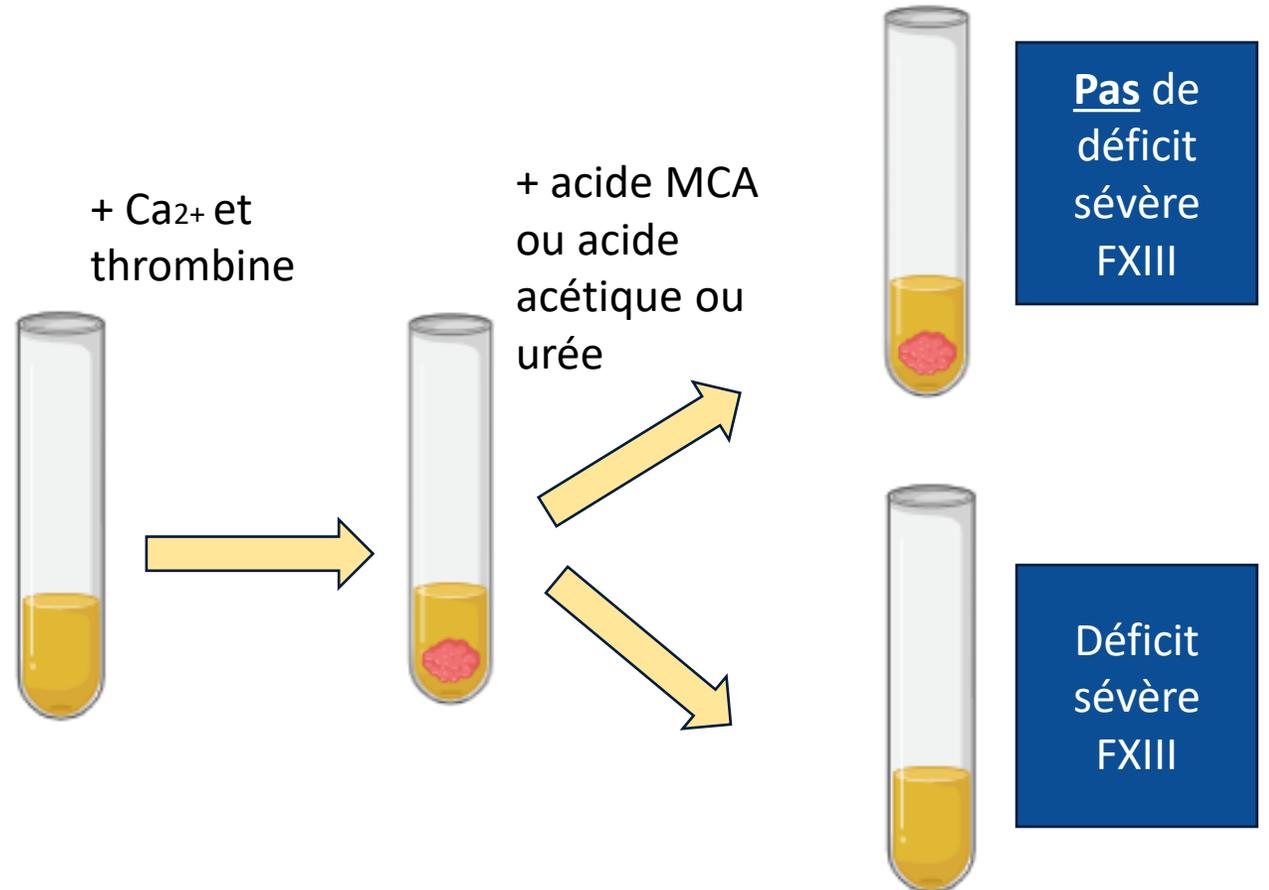
Quels tests au laboratoire ?



Quels tests au laboratoire ?

Méthode traditionnelle : Test de solubilité du caillot

- ❑ Test rapide et peu coûteux
- ❑ Encore fort utilisé dans les pays en voie de développement
- ❑ Méthode **qualitative** non standardisée
- ❑ Test anormal **que pour les patients sévères** en déficits en Facteur XIII
- ❑ Méthode non standardisée: différentes variables (temps de coagulation, concentration et type de solvant, ect)
- ❑ Limite de détection variable en fonction des variantes (activité FXIII [0,5-5%])



Recommandations des tests au laboratoire par l'SSC?

1

Test de screening: Test d'activité du FXIII

- **Test de libération d'ammonium** : mesure du NAD+ corrélé à l'activité du facteur XIII (Ex: Berichrom)
- **Test d'incorporation d'amines**: basé sur liaisons covalentes d'amines fluorescente/ biotinylées/ radiomarquées sur un résidu glutamine du substrat FXIIIa

2

Quel sous-type de déficits d'activité FXIII ?

- **Dosage antigène facteur XIII** : immunoessais ou ELISA pour mesurer FXIII-A, FXIII-B, and FXIII-A2B2
 - (Ex: HémosIL : immunoessais avec particule de latex mesurant FXIII-A)
- **Test supplémentaire d'activité ou antigène FXIII plaquettaire** : différentie déficit en FXIII-A des déficits en FXIII-B
- **Test complémentaire** : évaluation de la réticulation de la fibrine par SDS-PAGE

3

Si suspicion de déficit acquis immunologiques:

- **Mixing** avec plasma patient et plasma témoin pour les anticorps neutralisant
- **Tests de liaison** pour la détection d'anticorps non neutralisants contre FXIII-A et FXIII-B (ELISA ou dot plot)

Si suspicion déficit congénital

- Confirmation finale **par la génétique**

Que faisons nous dans notre laboratoire du LHUB-ULB ?

- ❑ Mesure de l'activité du Facteur XIII en screening par technique chromogénique
- ❑ Kit Berichrom de Siemens (le + utilisé dans le monde)

Technique ?

Fibrinogène $\xrightarrow{\text{Thrombine}}$ Fibrine soluble

FXIII $\xrightarrow[\text{Fibrine}]{\text{Thrombine}}$ FXIIIa

Glycine ethyl ester + peptide substrate $\xrightarrow{\text{F XIIIa}}$ conjugate + NH₃

NH₃ + NADH + α-kétoglutarate $\xrightarrow{\text{GLDH}}$ NAD + glutamate

Mesure
apparition NAD⁺
à 340 nm
=> Proportionnel
à l'activité du
facteur XIII activé

Sur CS 5100 de
Siemens



Limitation du test Berichrom de Siemens

Existe d'autres réactions biochimiques dans le corps qui synthétisent du NADH

⇒ Interférence avec le dosage du Facteur XIII

⇒ Surestimation du facteur XIII entre 2 et 15% (*Michela Cini, 2015*)

- La Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) recommande d'utiliser une mesure de blanc avec de l'iodoacétamide (bloque l'activité du Facteur XIII)
- Peu de laboratoires utilisent ce blanc car il est toxique.
- Les enquêtes de l'ECAT ont démontré qu'il y avait une différence significative autour de la valeur seuil clinique de >5% jugé nécessaire pour une hémostase normale entre les différentes méthodes avec une surestimation pour le test Berichrom Chromogenic

Pourquoi utiliser Berichrom de Siemens?

- Avant tout, un test de **screening** : test de libération d'ammonium
- Facile d'utilisation et résultats rapides comparés aux tests d'incorporations d'amines (chronophages, non standardisés et impact d'un certain polymorphisme)
- Largement utilisé dans le monde entier
- Adaptation de la dose du Cluvot© et du Fibrogrammin© selon l'activité du FXIII du test Berichrom

Tableau 1 : Adaptation posologique sur la base du test d'activité Berichrom®

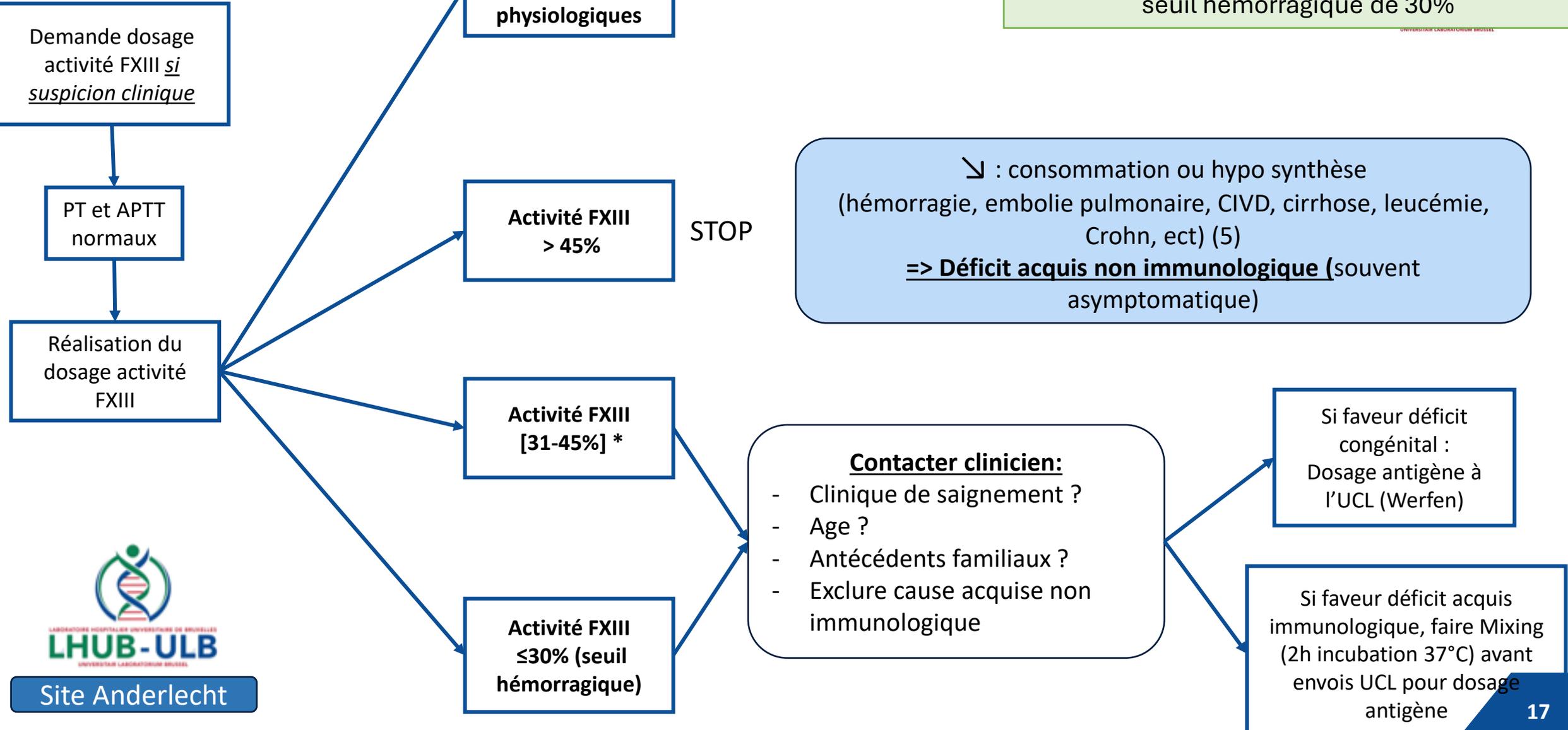
Niveau d'activité minimum du facteur XIII (%)	Adaptation posologique
Un niveau minimum de <5 %	Augmenter de 5 unités par kg
Niveau minimum de 5 % à 20 %	Ne pas changer la posologie
Deux niveaux minimum >20 %	Diminuer de 5 unités par kg
Un niveau minimum >25 %	Diminuer de 5 unités par kg

La puissance exprimée en unités est déterminée au moyen du test d'activité Berichrom® pour la norme internationale actuelle en matière de facteur XIII de coagulation sanguine dérivé du plasma. Une unité équivaut dès lors à une unité internationale.

(RCP du Cluvot©)

Algorithme décisionnel du dosage de l'activité du facteur XIII (Kit Berichrom de Siemens)

* En raison d'une surestimation de 2 à 15% pour le dosage de l'activité du Facteur XIII avec le Kit Berichrom de Siemens, il est important de rester vigilant pour des seuils 15% plus élevé que le seuil hémorragique de 30%



∇ : consommation ou hypo synthèse (hémorragie, embolie pulmonaire, CIVD, cirrhose, leucémie, Crohn, ect) (5)
=> **Déficit acquis non immunologique** (souvent asymptomatique)

Contacter clinicien:

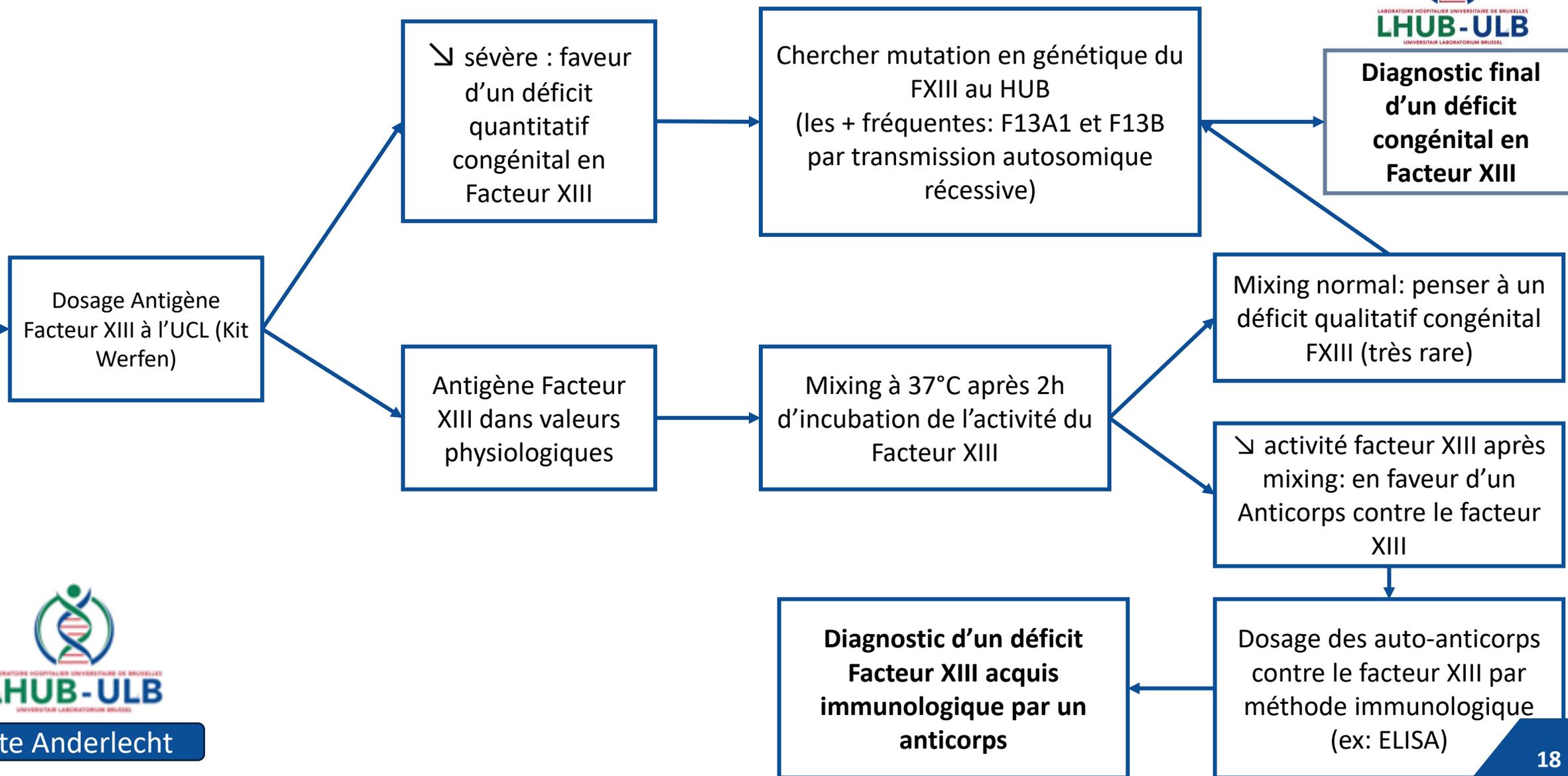
- Clinique de saignement ?
- Age ?
- Antécédents familiaux ?
- Exclure cause acquise non immunologique

Si faveur déficit congénital :
Dosage antigène à l'UCL (Werfen)

Si faveur déficit acquis immunologique, faire Mixing (2h incubation 37°C) avant envois UCL pour dosage antigène



Algorithme décisionnel du dosage de l'activité du facteur XIII (Kit Berichrom de Siemens) SUITE



Bibliographie

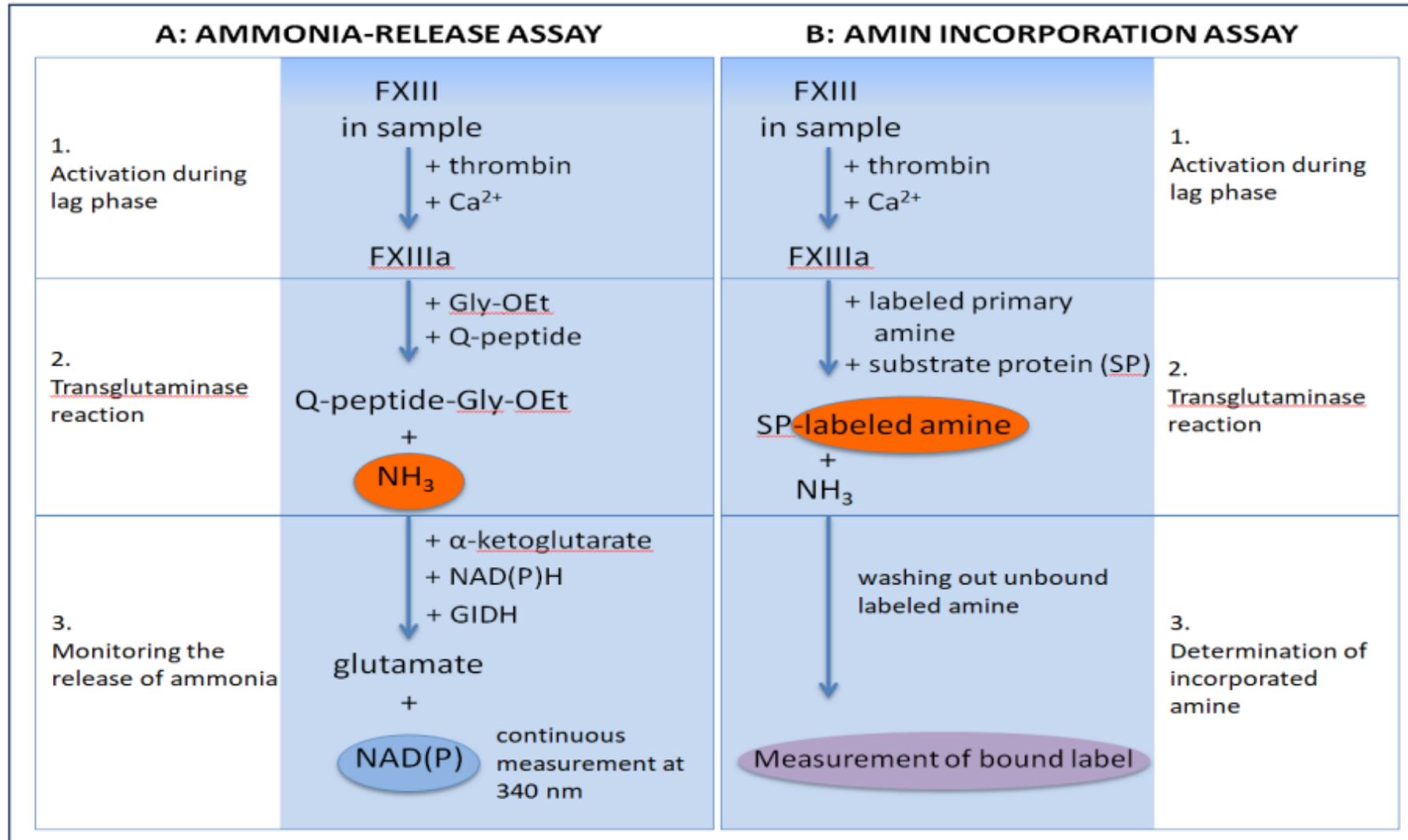


- Kleber C, Sablotzki A, Casu S, Olivieri M, Thoms KM, Horter J, et al. The impact of acquired coagulation factor XIII deficiency in traumatic bleeding and wound healing. Crit Care. 22 juill 2022;26(1):69.
- Ichinose A. Autoimmune acquired factor XIII deficiency due to anti-factor XIII/13 antibodies: A summary of 93 patients. Blood Rev. 1 janv 2017;31(1):37-45.
- M M, R P, M B, P B, L M, E K, et al. Minimal factor XIII activity level to prevent major spontaneous bleeds. J Thromb Haemost JTH.
- Muszbek L, Péntzes K, Katona É. Auto- and alloantibodies against factor XIII: laboratory diagnosis and clinical consequences. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 1 mai 2018;16(5):822-32.
- Dorgalaleh A, Tabibian SH, Safa M, Shams M, Naderi M. Minimal factor XIII activity level to prevent major spontaneous bleeds: comment. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 1 nov 2017;15(11):2279-80.
- Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. Blood. 31 janv 2019;133(5):415-24
- Kohler HP, Ichinose A, Seitz R, Ariens R a. S, Muszbek L. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 1 juill 2011;9(7):1404-6.
- Cini M, Legnani C, Frascaro M, Pancani C, Cappelli C, Rodorigo G, et al. Measurement of factor XIII (FXIII) activity by an automatic ammonia release assay using iodoacetamide blank-procedure: no more overestimation in the low activity range and better detection of severe FXIII deficiencies. Clin Chem Lab Med. mai 2016;54(5):805-9.
- Iodoacetamide blank compensation in FXIII functional assays: Is it still necessary? - Savard - 2023 - International Journal of Laboratory Hematology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijlh.14111>

MERCI !!

Annexe 1

Principe des 2 types de tests fonctionnels d'activité du FXIII



(ECAT, 2017: Clinical and Laboratory Aspects)

Annexe 2

Tests fonctionnels de l'activité du FXIII sur le marché

Company	Reagent	Link to information	Remarks
Hyphen BioMed	BIOPHEN FXIII	Hyphen Biophen FXIII	Method: Chromogenic Interferences: Heparin > 2 IU/mL. Bilirubin > 60 mg/dL. Hemoglobin > 250 mg/dL. Intralipids > 250 mg/dL. Ammonia > 0.5mM. Fibrinogen < 0.8 and >6 g/L.
Siemens Healthineers	Berichrom Factor XIII	Siemens Berichrom Factor XIII	Method: Chromogenic Interferences: Ammonia > 0,5 mmol/L. Fibrinogen < 0.8 or > 6.0 g/L
Stago	Factor XIII	Stago Factor XIII	Method: Clot
Technoclone	Technochrom FXIII	Technoclone Technochrom FXIII	Method: Enzymatic Interferences: Bilirubin > 200 µmol/L. Triglycerides > 7.5 mmol/L. Ammonia > 200 µmol/L)
Technoclone	Technofluor FXIII	Technoclone Technofluor FXIII	Method: Quenching Interferences: Hemoglobin > 500 mg/dL. Bilirubin > 18 mg/dL. Lipemia > 1800 mg/dL intralipid. Rheumatoid factor > 600 mg/dL. Fibrinogen > 6.0 g/L. Ammonia > 2M

Limitation du test Berichrom de Siemens

Etude Michela Cini (2015)

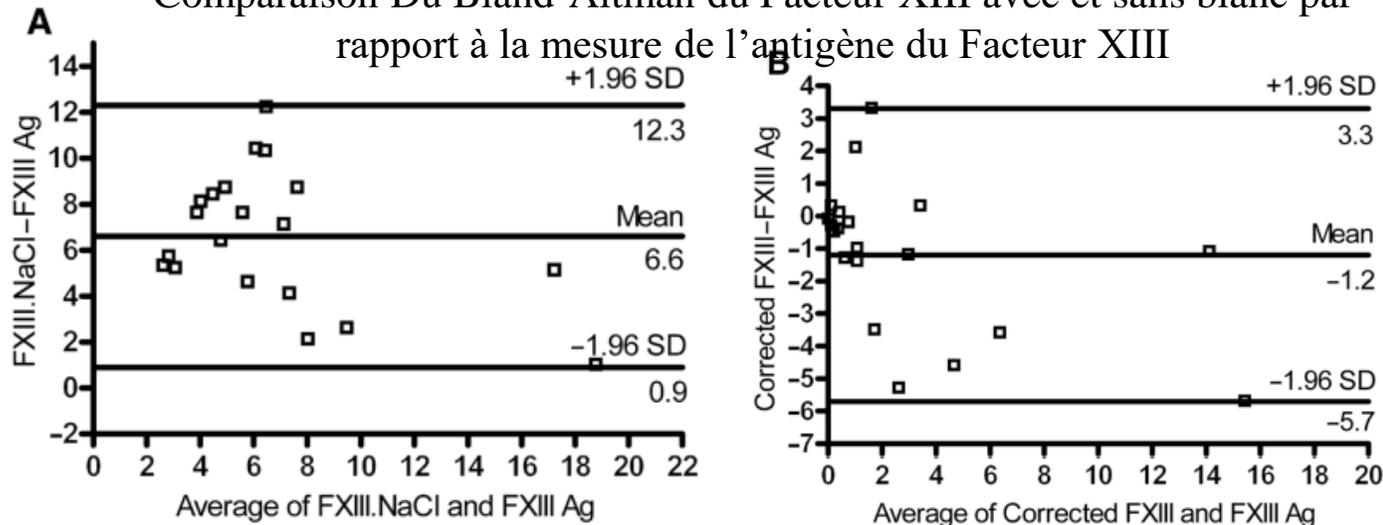
Table 1: Results of Factor XIII activity without iodoacetamide (FXIII.NaCl), blank value (FXIII.IOD) and corresponding corrected FXIII activity in three sample groups according to the FXIII.NaCl assay result. FXIII concentration for each group is also shown.

Sample groups	FXIII activity %, mean (SD)				FXIII antigen %, mean (SD)
	FXIII.NaCl (without blank)	FXIII.IOD (blank)	Corrected FXIII activity ^a	p-Value ^b	
Group 1 n=20 (FXIII.NaCl<20%)	10.1 (3.8)	8.0 (2.5)	2.4 (3.9)	<0.0001	3.6 (5.1)
Group 2 n=35 (FXIII.NaCl=20%–70%)	56.4 (11.2)	8.9 (2.1)	47.5 (11.1)	0.001	54.6 (16.0)
Group 3 n=45 (FXIII.NaCl>70%)	99.0 (16.6)	9.8 (1.7)	89.2 (16.9)	0.007	108.4 (27.3)

SD, Standard deviation. ^aCorrected FXIII activity = FXIII.NaCl – FXIII.IOD; ^bp-value: FXIII.NaCl vs. corrected FXIII activity.

Statistiquement significatif dans les 3 groupes mais surtout le 1^{er} groupe (Facteur XIII <20%)

Comparaison Du Bland-Altman du Facteur XIII avec et sans blanc par rapport à la mesure de l'antigène du Facteur XIII



Statistiquement significatif dans le 1^{er} groupe (Facteur XIII <20%) mais non dans le 2^{ème} et 3^{ème} groupe

- Pour des patients >5% de facteur XIII, 18 personnes sur 20 se sont révélées <5% après correction par le blanc