

THROMBOSE ET DÉFICIENCE EN PROTÉINES C ET S

Marie-Josée Champagne, PhD, CSPQ

Hôpital Santa Cabrini
Service de biochimie
5655, rue St-Zotique est
Montréal, Qc, Canada, H1T 1P7
marie.josee.champagne@ssss.gouv.qc.ca

Ce texte a été rédigé à partir d'une dissertation présentée dans le cadre d'un cours universitaire.

INTRODUCTION

La coagulation sanguine est une arme à double tranchant. Elle est essentielle à la survie en colmatant les lésions vasculaires. Mais mal régulée, elle peut menacer la vie si le caillot formé obstrue le passage du sang ou s'il est instable et se déplace dans la circulation systémique. De même, la rapidité avec laquelle la coagulation est induite, bien qu'elle soit nécessaire à l'efficacité du système, peut représenter un danger si les enzymes activées localement atteignent la circulation générale. La voie de la protéine C constitue une voie majeure d'autorégulation. La régulation du processus de coagulation est cependant loin d'être parfaite puisque la thrombose constitue une cause majeure de mortalité aux États-Unis. La thrombose peut être une complication du lupus érythémateux disséminé (SLE), du cancer ou du syndrome néphrotique mais, dans plus de 50% des cas, elle est due à une déficience génétique ou acquise au niveau des plaquettes ou des facteurs de coagulation. Cette revue présente les principaux défauts affectant la voie de la protéine C de même que les recommandations présentées à la XXXVI^e conférence consensus du CAP (College of American Pathologists) concernant le diagnostic des déficiences affectant le système APC (protéine C activée).

RÉGULATION DE LA COAGULATION PAR LA VOIE DE LA PROTÉINE C

La coagulation sanguine peut être induite par une voie intrinsèque, une voie extrinsèque ou une voie intermédiaire. La voie intrinsèque est induite par l'activation du facteur XII (Hageman) au contact de surfaces activées lors de lésion vasculaire, c'est-à-dire exposant des phospholipides chargés négativement (Figure 1). L'activation du F IX est la première étape nécessitant du calcium. Le F IXa formé active à son tour le F X en présence de son cofacteur, le F VIIIa, de calcium et de phospholipides. Par la suite, le F Xa s'associe au F Va en présence de calcium et de phospholipides pour former le complexe prothrombinase impliqué dans l'activation de la thrombine. La thrombine est une protéase à sérine qui transforme le fibrinogène en fibrine qui servira à stabiliser le caillot formé par l'agrégation des plaquettes au site lésé. Toutes les étapes se déroulent à la surface de membranes activées, plaquettes ou autres, qui fournissent les phospholipides nécessaires aux différentes réactions.

La thrombine formée amplifie l'activation du système en augmentant la production des F Va et F VIIIa et en stimulant les plaquettes et les cellules endothéliales à exposer des phospholipides chargés négativement ce qui maintient le signal d'activation. Toutefois, la thrombine formée est aussi impliquée dans un processus de rétro-inhibition lorsqu'elle s'associe à la thrombomoduline, un protéoglycane présent à la surface des cellules endothéliales.

Elle perd alors sa capacité de transformer le fibrinogène en fibrine et sa fonction devient alors l'activation de la protéine C.

La protéine C activée migre alors vers un autre site de l'endothélium ou sur une plaquette et forme un deuxième complexe avec la protéine S en présence de Ca^{2+} et de phospholipides membranaires. Le complexe protéine C activée (APC) peut alors inactiver les facteurs Va et VIIIa par protéolyse (Figure 1). Une fonction inhibitrice indépendante du complexe APC a également été décrite pour la protéine S. Celle-ci peut s'associer directement aux facteurs Va, VIIIa et Xa pour les inactiver mais l'importance physiologique de cette interaction demeure inconnue. L'APC favorise aussi la fibrinolyse en neutralisant le PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), principal inactivateur de t-PA (activateur tissulaire du plasminogène) sécrété par les cellules endothéliales. L'inactivation de PAI-1 permet donc l'action de la plasmine activée par le t-PA dont le rôle est d'hydrolyser la fibrine dans le caillot lorsque la plaie est guérie.

La voie de la protéine C est elle-même régulée à différents niveaux. L'expression de la thrombomoduline, impliquée dans l'activation de la protéine C, peut être diminuée par l'endotoxine, le TNF α et l'IL-1 produits lors de la réponse inflammatoire. L'activité de la thrombine est quant à elle inhibée par l'antithrombine. La protéine C est inactivée par l' α 2-macroglobuline, mais son principal inhibiteur est l'inhibiteur de la protéine C activée (PCI) aussi appelé PAI-3 (plasminogen activator inhibitor-3).

PROTÉINE C

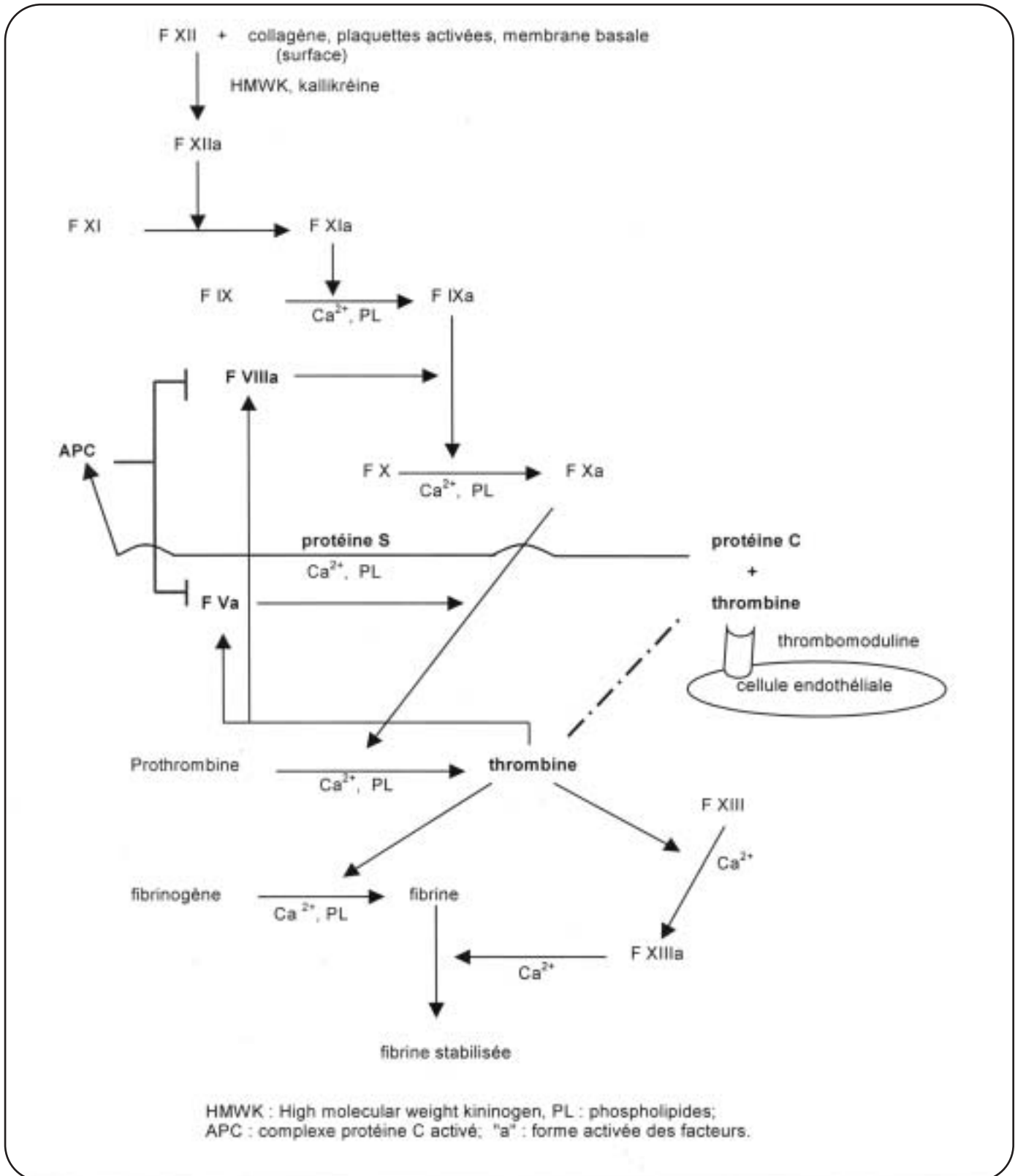
Synthèse

La protéine C découverte en 1976 par Stenflo s'est avérée être l'autoprothrombine-II découverte en 1960 par Mammen. La protéine C est un zymogène de protéase à sérine synthétisé par le foie sous la dépendance de la vitamine K. C'est une glycoprotéine constituée de deux chaînes polypeptidiques reliées par un pont disulfure. Sa masse moléculaire est d'environ 60 kDa et les sucres représentent 23% de sa masse. Sa concentration plasmatique normale est d'environ 65 nmol/L bien qu'une grande variabilité soit observée étant donné le polymorphisme du promoteur affectant le degré d'expression de la protéine. La demi-vie plasmatique de la protéine C est de 8-10 h. Une fois activée cependant, sa demi-vie n'est plus que de 15 minutes environ.

Le gène de la protéine C est localisé sur le chromosome 2, région 2 q13-14. Il s'étend sur une longueur d'environ 10 kb et sa région codante est constituée de 9 exons et de 8 introns.

Figure 1

Voie intrinsèque de coagulation (1, 4).



Le gène renferme un contenu élevé en CG et les régions riches en CG sont reconnues comme étant plus vulnérables aux mutations (*hot spot*).

Structure

La protéine C est synthétisée sous la forme d'un précurseur constitué d'une seule chaîne polypeptidique renfermant une séquence prépropeptide en N-terminal qui contient le signal hydrophobe ciblant la protéine vers la sécrétion et une séquence propeptide renfermant le signal reconnu par la carboxylase dépendante de la vitamine K effectuant la γ -carboxylation de certains résidus d'acide glutamique (Glu). Cette séquence propeptide est clivée lors de la maturation de la protéine C. La maturation requiert également le clivage du précurseur en deux chaînes au niveau d'un di- ou tripeptide basique.

Neuf résidus Glu γ -carboxylés en N-terminal constituent un domaine Gla important pour l'activité de la protéine C. Des modèles 3D suggèrent que la liaison de Ca^{2+} à ce domaine induit un changement de conformation permettant la liaison de la protéine à des membranes phospholipidiques chargées négativement et non pas la formation de ponts calciques avec les phospholipides membranaires comme on l'a longtemps cru. Ce domaine Gla est également important pour la sécrétion de la protéine. En effet, l'inhibition de la vitamine K par les anticoagulants oraux (warfarine, dicoumarol) entraîne non seulement une perte d'activité due à l'absence de γ -carboxylation, une protéine C non γ -carboxylée est effectivement observée dans le plasma, mais aussi une diminution de la concentration plasmatique de protéine C. La protéine C possède aussi deux domaines EGF-like. L'un de ces domaines constitue un autre site de liaison du Ca^{2+} alors que le second domaine, EGF2, serait plutôt impliqué dans l'interaction avec la protéine S.

Déficience héréditaire

Une association entre la déficience héréditaire en protéine C et la thrombose veineuse a été rapportée pour la première fois en 1981. La déficience hétérozygote en protéine C a été identifiée chez 1,5% à 11,5% des patients avec thrombose veineuse et seulement chez 0,2% à 0,4% des sujets sains.

Plus de 160 mutations de la protéine C ont été rapportées. C'est pourquoi le diagnostic moléculaire n'est généralement pas offert de routine. D'après la mise à jour de la banque de données de la protéine C de 1995, environ 30% des mutations se retrouvent dans la région riche en CG. La déficience génétique en protéine C est divisée en deux types, la déficience quantitative (type I) et la déficience fonctionnelle (type II). La déficience de type I, la plus fréquente, est généralement due à des mutations ponctuelles bien que des délétions et des insertions ont aussi été rapportées. Certaines mutations affectent le promoteur du gène expliquant la diminution de synthèse. Une plus faible sécrétion de la protéine peut être due à des mutations ponctuelles affectant la translocation du polypeptide dans le RER ou encore l'enroulement adéquat de la protéine causant sa rétention dans le RER. Toutes les mutations décrites associées à la déficience de type II sont des mutations ponctuelles. Elles affectent l'activation de la protéine C, son domaine Gla ou son site actif.

La déficience en protéine C a tout d'abord été décrite comme un désordre autosomique dominant. Toutefois, seulement 30% environ des hétérozygotes vont développer une thromboembolie. Une classification de désordre dominant avec pénétrance variable a donc été proposée. Le développement de la thrombose chez les hétérozygotes semble dépendre de l'association avec un autre

facteur de risque dont la grossesse, les contraceptifs oraux, l'immobilisation, les chirurgies ou la présence du facteur V de Leiden. Ce facteur V de Leiden est un F Va résistant à la protéolyse par l'APC suite, dans environ 90% des cas, à une mutation ponctuelle résultant en une substitution de la glutamine en position 506 par une arginine.

Les homozygotes ou les doubles hétérozygotes pour une mutation de type I et de type II présentent un purpura néonatal fulminant incompatible avec la vie. Ce syndrome devient apparent dès le premier jour de vie avec l'apparition d'ecchymoses sur la tête, le tronc et les extrémités qui sont souvent accompagnées de thrombose cérébrale avec infarctus. Cette condition est réfractaire à une thérapie avec l'héparine ou avec des agents anti-plaquettaires. La protéine C doit être remplacée à partir de plasma congelé ou de concentrés de protéine C. Une greffe du foie a permis de traiter un patient avec succès avec normalisation des taux de protéine C.

La conséquence clinique prédominante chez l'adulte hétérozygote est la thromboembolie veineuse. L'avortement spontané a également été associé à une déficience en protéine C. Les hétérozygotes sont à risque de nécrose de la peau induite par la warfarine. Cette nécrose peut survenir lors de l'utilisation d'une forte dose de warfarine au début d'un traitement en absence d'héparine thérapeutique. Cette nécrose est due à une thrombose capillaire qui s'explique par une inhibition plus rapide de la synthèse de la protéine C que de celle des facteurs pro-coagulants dépendants de la vitamine K qui ont en général une demi-vie plus longue que celle de la protéine C.

PROTÉINE S

Synthèse

La protéine S tient son nom du fait qu'elle a été découverte à Seattle. Elle est principalement synthétisée par les hépatocytes mais aussi par les mégacaryocytes, l'endothélium, le cerveau et les cellules de Leydig. Le taux de sécrétion de protéine S par l'endothélium peut influencer l'activité du complexe APC. La protéine S est constituée d'une seule chaîne peptidique et sa masse moléculaire est d'environ 70 kDa. Comme la protéine C, la protéine S est glycosylée et les sucres représentent 7% de sa masse. La concentration plasmatique normale de la protéine S est de 290-360 nmol/L et sa demi-vie est de 42 h.

Deux gènes homologues ont été identifiés sur le chromosome 3: PROS1 et PROS2. Ce dernier n'a cependant pas de cadre de lecture ouvert et est donc un pseudogène. Le gène actif PROS1 comprend 15 exons, couvre une région de 80 kb et est inducible par les cytokines.

Structure

La protéine S est synthétisée, γ -carboxylée et sécrétée par les hépatocytes d'une façon similaire à la protéine C. Une boucle formée par un pont disulfure entre les cystéines 47 et 72 forme un domaine de sensibilité à la thrombine. Le clivage de cette boucle par la thrombine inactive la protéine mais la présence de phospholipides rend ce site inaccessible. Ce clivage représente donc un mécanisme de régulation possible mais son importance in vivo n'est pas connue. Ce domaine est toutefois important pour la liaison à la protéine C. La protéine S possède 4 domaines EGF-like. Comme pour la protéine C, le domaine EGF1 serait impliqué dans la liaison au Ca^{2+} alors que EGF2 serait impliqué dans l'interaction entre les protéines C et S. La région C-terminale de la protéine renferme un domaine homologue à la SHBG (steroid

hormone binding globulin). Ce domaine serait impliqué dans l'association avec la C4b-BP, la protéine liant le facteur C4b du complément. Environ 60% de la protéine S plasmatique est liée à la C4b-BP en équilibre avec la forme libre qui est biologiquement active. La fraction libre de la protéine S est peu modifiée dans l'inflammation puisque la protéine S et la C4b-BP sont alors toutes deux augmentées. Cependant leur degré d'induction par les cytokines est déterminé génétiquement et pourrait donc influencer les niveaux de protéine S libre dans la circulation.

Déficiência héréditaire

Un lien entre la déficiencia héréditaire en protéine S et la thrombose veineuse a été établi en 1984. La déficiencia en protéine S est rare dans la population en général (0,2 – 0,5%) et la prévalence de la déficiencia hétérozygote chez des patients avec thrombose veineuse est de l'ordre de 1 à 3%. Le facteur V de Leiden est le défaut génétique le plus fréquemment associé à la thrombose mais il n'a été reconnu comme entité médicale qu'en 1993. La découverte récente de ce phénotype fréquent explique que plusieurs familles chez lesquelles on avait identifié une déficiencia en protéine S avant 1993 avaient plutôt une résistance à la protéine C activée due au facteur V de Leiden. L'extraction de la protéine S par immunoabsorption, avant le dosage de son activité, a permis de démontrer une activité normale de la protéine S dans ces familles. Un diagnostic moléculaire du facteur V de Leiden est aujourd'hui possible et permet d'éviter les faux diagnostics de déficiencia en protéine S.

Étant donné que la protéine S est présente sous une forme libre active et une forme complexée à C4b-BP, la déficiencia génétique en protéine S a été classifiée en trois types. Le type I, le plus fréquent, décrit une diminution des fractions libre et totale. Le type II, très rare, décrit une quantité de protéine S libre et totale normale mais avec une diminution d'activité du complexe APC alors que le type III décrit une diminution de protéine S libre, une augmentation de la fraction liée en présence d'une protéine S totale normale ou diminuée. De multiples mutations ont été décrites. C'est pourquoi le diagnostic moléculaire n'est pas offert de routine. Une analyse par PCR a permis d'identifier 69 mutations candidates pour la déficiencia de type I mais il n'est pas clair si elles sont responsables de la maladie. Les mutations observées dans la déficiencia de type I sont distribuées à travers la région codante. Au contraire, les 5 mutations connues dans la déficiencia de type II sont toutes dans la région N-terminale qui interagit avec la protéine C activée. De même, les mutations associées au type III se retrouvent exclusivement dans le domaine homologue à la SHBG. On suppose que ces mutations augmenteraient la liaison de la protéine S à la C4b-BP.

Comme pour la protéine C, cette déficiencia se transmet selon un mode autosomique dominant et montre une pénétrance variable. Une étude a rapporté un risque de 50% de développer une thrombose avant l'âge de 45 ans pour les hétérozygotes. Le risque est augmenté par la présence concomitante d'un second facteur de risque tel que le facteur V de Leiden. La possibilité que la déficiencia en protéine S favorise aussi la thrombose artérielle a été soulevée mais demeure incertaine. Comme pour la déficiencia en protéine C, l'avortement spontané a été associé à une déficiencia en protéine S et les hétérozygotes sont à risque de développer une nécrose induite par la warfarine. De même, les homozygotes présentent un purpura néonatal fulminant incompatible avec la vie qui nécessite une thérapie de remplacement.

DÉFICIENCIA ACQUISE EN PROTÉINE C OU S

Avant de poser un diagnostic de déficiencia génétique en protéine C ou S, le CAP recommande d'exclure les causes de déficiencia acquise. La maladie hépatique sévère entraîne une diminution importante du taux de protéine C et une diminution moins marquée du taux de protéine S puisque celle-ci est également synthétisée par l'endothélium et les mégacaryocytes. Les niveaux de protéine C sont également diminués lors de la prise de contraceptifs oraux, lors de la pré-éclampsie ou suite à une intervention chirurgicale. Le lupus érythémateux disséminé peut entraîner une activité abaissée de protéine C de même que le syndrome néphrotique mais des résultats très variables ont été obtenus relativement à l'expression des protéines C et S dans ce syndrome. La protéine S est diminuée dans le diabète de type 1 alors qu'elle est augmentée dans le diabète de type 2. Les protéines C et S sont abaissées en cas de coagulation intravasculaire disséminée (DIC), en partie suite à leur consommation par l'activation du système de coagulation, mais la protéine S semble également être dégradée par le système fibrinolytique. Une déficiencia en protéine C ou S ne devrait donc pas être diagnostiquée pendant un épisode thrombotique aigu.

TESTS DIAGNOSTIQUES D'UNE DÉFICIENCIA EN PROTÉINE C OU S

Essais fonctionnels

La plupart des essais fonctionnels sont des dérivés de l'essai aPTT dans lequel on mesure la prolongation du temps de coagulation après activation du complexe APC. Les patients ayant une déficiencia en l'un des composants du système APC vont montrer une plus faible prolongation du temps de coagulation par rapport aux sujets sains. Les premiers essais fonctionnels développés pour la protéine C impliquaient l'activation de celle-ci par la thrombine. L'activation par la thrombine étant lente dans des extraits cellulaires, la protéine C devait être purifiée par adsorption sur hydroxyde d'aluminium, citrate de baryum ou par immunoabsorption. Ces techniques ne permettaient toutefois pas d'extraire 100% de la protéine C plasmatique particulièrement lorsqu'une forme non γ -carboxylée était présente chez les patients sous anticoagulation orale. La plupart des techniques utilisées aujourd'hui sont basées sur l'activation de la protéine C directement dans le plasma par le Protac, un venin de serpent qui est un activateur rapide de la protéine C.

La plupart de ces essais fonctionnels nécessitent la pré-dilution du plasma avec un plasma déficient en protéine C de façon à pallier à tout autre défaut affectant le système APC telle que la déficiencia en protéine S. De même, les essais fonctionnels développés pour la protéine S sont des tests aPTT dans lesquels la protéine C est activée par le Protac et le plasma pré-dilué avec un plasma déficient en protéine S. Certains essais ont toutefois été développés comme test de dépistage pour tout le système APC. Ainsi le test *ProC Global* est un dérivé du test aPTT basé sur l'activation du complexe APC par le Protac et qui ne nécessite pas la pré-dilution du plasma. Une autre variante est le test *ProC Pathway* qui utilise le Protac en combinaison avec un système RVV (*Russell viper venom*). Ce venin de vipère est capable d'activer directement le F X permettant d'éviter l'interférence due au F VIIIa. En effet, l'élévation du facteur VIII lors de la phase aiguë de l'inflammation pourrait donner des résultats faussement abaissés d'activité des protéines C et S.

Le réactif du test *ProC Pathway* est également riche en phospholipides ce qui le rend insensible aux anticoagulants lupiques. Les anticoagulants lupiques sont des anticorps anti-phospholipides qui prolongent l'aPTT et sont donc susceptibles de masquer une déficience en protéine C ou S. Cette prolongation de l'aPTT est due à la liaison des anticorps aux phospholipides de la thromboplastine interférant dans l'assemblage du complexe prothrombinase *in vitro*. L'interférence due à ces anticorps varie selon la source de thromboplastine et la nature de la surface activatrice utilisées dans l'aPTT. Bien que l'activité de la protéine C puisse être faible, en dépit d'une concentration plasmatique normale, dans le lupus érythémateux, il est important d'exclure la possibilité que la thrombose soit due aux anticoagulants lupiques. *In vivo*, ces anticorps sont plus souvent associés à la thrombose qu'à l'hémorragie et peuvent être rencontrés en absence de lupus. Cette thrombose serait due à l'activation des plaquettes provoquée par la liaison des anticorps anti-phospholipides à leur récepteur Fc.

Ces essais fonctionnels globaux présentent cependant une faible sensibilité pour la déficience en protéine S (63 – 80%) et une faible spécificité. Ils ne sont donc pas recommandés par le CAP comme tests de dépistage. Le CAP recommande comme test de dépistage pour la déficience en protéine C une variante colorimétrique de l'essai fonctionnel dans laquelle on mesure la capacité de la protéine C activée à cliver un substrat synthétique similaire au substrat naturel libérant ainsi un composé chromogène. Bien que l'essai colorimétrique ne détecte pas toutes les mutations de la protéine C, il est plus reproductible et moins sensible aux interférences. Ainsi le clivage d'un substrat synthétique ne sera pas affecté par l'augmentation du F VIIIa en cas d'inflammation et ce au contraire du temps de coagulation mesuré dans les tests dérivés de l'aPTT puisque ce dernier dépend indirectement du clivage du F VIIIa. De même, l'essai colorimétrique ne sera pas affecté par l'inhibition de la thrombine par l'héparine contrairement aux tests fonctionnels mesurant le temps de coagulation.

ESSAIS IMMUNOLOGIQUES

Dosage de la protéine C

La protéine C peut être dosée par ELISA, RIA ou immunoelectrophorèse en fusée Laurell. Comme pour plusieurs protéines pro-coagulantes et anticoagulantes, les niveaux de protéine C sont très faibles chez le nouveau-né. Ils atteignent ceux de l'adulte vers l'adolescence. Les niveaux de protéine C chez l'adulte sont indépendants de l'âge et du sexe mais pourraient être augmentés chez les femmes ménopausées. Une déficience en protéine C peut être masquée par l'augmentation de la protéine pendant la grossesse, l'utilisation d'oestrogènes, dans le diabète et la maladie cardiaque ischémique. L'intervalle de valeurs de référence étant très large pour la population saine, le diagnostic d'une déficience hétérozygote en protéine C peut être difficile. Les experts réunis à la XXXVIe conférence consensus du CAP reconnaissent que si le niveau mesuré est inférieur aux valeurs de référence par plus de 3 écarts-types, la déficience en protéine C est probable. Le diagnostic est toutefois moins certain si la différence n'est que de 2-3 écarts-types. Le CAP recommande donc de n'utiliser ces essais immunologiques que pour confirmer une diminution d'activité de la protéine C observée dans un essai fonctionnel ou pour déterminer si la mutation est de type I ou II. Cette distinction n'a toutefois pas d'impact clinique puisque le traitement sera le même.

Dosage de la protéine S

La protéine S totale peut être dosée par différentes méthodes ELISA. La fraction libre de la protéine S peut être dosée après

précipitation des complexes C4b-BP/protéine S avec du polyéthylène glycol (PEG) dans des conditions standardisées car la forme libre peut également précipiter si le temps de précipitation n'est pas respecté. Cette méthode est considérée le *gold standard* auquel sont comparées les nouvelles méthodes malgré la mauvaise reproductibilité de la précipitation au PEG.

Un immunoessai a récemment été développé et est disponible commercialement dans lequel deux anticorps monoclonaux reconnaissent des épitopes distincts qui ne sont exposés que sur la protéine S libre. Les niveaux de protéine S libre sont un meilleur marqueur du risque de thrombose que ceux de la protéine S totale. Toutefois cette fraction libre, particulièrement chez les patients montrant une déficience en protéine S, est très sensible au temps, à la température et aux conditions de dilution des essais ce qui rend difficile l'utilisation et la comparaison des différents essais antigéniques. Les experts réunis à la XXXVIe conférence consensus du CAP ont soulevé la nécessité de standardiser les essais disponibles.

Les nouveau-nés présentent une protéine S totale abaissée qui représente environ 35% des valeurs adultes. La fraction complexée est virtuellement absente car C4b-BP n'est pratiquement pas détectée chez les nouveau-nés. Les niveaux adultes sont atteints avant l'âge d'un an. Les niveaux de protéine S chez l'adulte varient en fonction de l'âge et du sexe. Ils sont plus faibles chez les femmes surtout avant la ménopause.

Les formes libre et complexée sont abaissées pendant la grossesse ou lors de la prise de contraceptifs oraux suggérant une influence des hormones bien qu'aucun effet direct n'ait été démontré. Les patientes ne devraient pas avoir reçu d'oestrogènes ni avoir été enceintes dans les 1-2 mois précédant un dosage de la protéine S. Les hétérozygotes présentent des niveaux de protéine S totale à 20 - 64% de la valeur normale. Comme pour la protéine C, le CAP ne recommande le dosage immunologique de la protéine S qu'en complément au dosage fonctionnel.

TRAITEMENT DE LA DÉFICIENCE EN PROTÉINE C OU S

Le traitement prophylactique n'est pas recommandé chez les patients hétérozygotes asymptomatiques sauf s'ils doivent subir une chirurgie car le risque de thrombose est alors augmenté. Les patients symptomatiques devraient être anticoagulés avec de l'héparine puis avec de la warfarine. La warfarine devrait être commencée à petites doses en conjonction avec de l'héparine pour éviter la nécrose induite par la warfarine. Le traitement des bébés homozygotes requiert le remplacement de la protéine C ou S par des extraits purifiés.

CONCLUSION

Le facteur V de Leiden est le défaut génétique le plus fréquemment associé à la thrombose mais présent seul, il ne constitue pas un facteur de risque très important. Le risque de thrombose est augmenté par la présence concomitante de déficience en protéine C ou S démontrant l'importance de rechercher ces défauts. Étant donné la faible prévalence des mutations des protéines C et S, les déficiences en ces protéines ne devraient pas être recherchées dans la population en générale. Le CAP recommande plutôt que ces recherches fassent partie du bilan de tests qui seront utilisés dans l'investigation des patients avec histoire de thromboembolie veineuse. Le dépistage des déficiences en protéine C et S ne doit pas être fait en phase réactionnelle aiguë (thrombose, inflammation, chirurgie...) et le traitement à la warfarine doit être interrompu au moins 30 jours avant de procéder au dépistage.

RÉFÉRENCES

1. Greenberg CS, Orthner CL. Blood coagulation and fibrinolysis. Dans: Williams et Wilkins éditeurs. Wintrobe's Clinical Hematology, 10e ed. Baltimore; 1999. p. 684-733.
2. Bick RL, Kaplan H. Syndromes of thrombosis and hypercoagulability. Congenital and acquired causes of thrombosis. Dans: Current concepts of thrombosis. Med Clin North Am 1998; 82: 409-58.
3. Van Cott EM, Laposata M. Laboratory evaluation of hypercoagulable states. Hematol Oncol Clin North Am 1998; 12: 1141-66.
4. Bockenstedt PL. Laboratory methods in hemostases. Dans: Williams et Wilkins éditeurs. Thrombosis and Haemorrhage, second ed. Baltimore; 1998: 517-80.
5. Jobin F. Physiologie de la protection contre la thrombose. Dans: La thrombose, Édition Maloine. Les Presses de l'Université Laval; 1995: 3-61.
6. Reitsma PH. Protein C deficiency: from gene defects to disease. Thromb Haemost 1997; 78: 344-50.
7. Goodwin AJ, Rosendaal FR, Kottke-Marchant K, Bovill EG. A review of the technical, diagnostic, and epidemiologic considerations for protein S assays. Arch Pathol Lab Med 2002; 126: 1349-66.
8. Kottke-Marchant K, Comp P. Laboratory issues in diagnosing abnormalities of protein C, thrombomodulin, and endothelial cell protein C receptor. Arch Pathol Lab Med 2002; 126: 1337-48.
9. Rodgers GM. Thrombosis and antithrombotic therapy. Dans: Williams et Wilkins éditeurs. Wintrobe's Clinical Hematology, 10e ed. Baltimore; 1999: 1781-811.
10. Borgel D, Gandrille S, Aiach M. Protein S deficiency. Thromb Haemost 1997; 78: 351-6.
11. Faioni EM, Franchi F, Asti D, Sacchi E, Bernardi F, Manucci PM. Resistance to activated protein C in nine thrombophilic families: interference in a protein S functional assay. Thromb Haemost 1993; 70: 1067-71.

Abréviations

APC :	complexe protéine C activée
aPTT	temps de céphaline activée
C4b-BP :	protéine liant le facteur C4b du complément
DIC :	coagulation intravasculaire disséminée
EGF-like :	domaine homologue à celui du facteur de croissance de l'épiderme (epidermal growth factor)
F :	facteur
Gla :	résidu d'acide glutamique γ -carboxylé
Glu :	résidu d'acide glutamique
IL-1 :	interleukine-1
PAI-1 :	inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1
PAI-3 :	inhibiteur de l'activateur du plasminogène-3
PCI :	inhibiteur de la protéine C activée
PEG :	polyéthylène glycol
RER :	réticulum endoplasmique rugueux
SHBG :	globuline spécifique (sex hormone binding globulin)
TNF α :	facteur de nécrose tumorale alpha
t-PA :	activateur tissulaire du plasminogène