



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com

PATHOLOGIE
BIOLOGIE

Pathologie Biologie 57 (2009) 483–487

Actualité biologique

Les déficits congénitaux en protéine S ; difficultés diagnostiques Congenital protein S deficiencies; Diagnostic difficulties

S. Guermazi ^{a,*}, J. Conard ^b

^a Laboratoire d'hématologie, hôpital Charles-Nicolle, boulevard du 9-avril-1934, 01006 Tunis, Tunisie

^b Laboratoire d'hématologie, Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75004 Paris, France

Reçu le 13 mars 2008 ; accepté le 16 avril 2008

Disponible sur Internet le 25 juin 2008

Résumé

La protéine S (PS) est un inhibiteur physiologique de la coagulation et son rôle de cofacteur de la protéine C activée (PCa) dans l'inhibition des facteurs Va et VIIIa est bien établi. La PS se lie pour environ 60 % à une protéine du système du complément, la C4bBP, et seule la fraction libre joue le rôle de cofacteur de la PCa. Le diagnostic des déficits congénitaux en PS repose sur le dosage par méthode immunologique de la PS libre, de la PS totale et un dosage fonctionnel de l'activité cofacteur de la PCa. Toutefois, il a été démontré une action anticoagulante directe de la PS libre, indépendante de la PCa, à différents niveaux de la coagulation. La fraction liée à la C4bBP aurait aussi une action anticoagulante. Les dosages fonctionnels disponibles actuellement ne reflètent probablement qu'une des actions anticoagulantes de la PS. De plus, ils peuvent subir des interférences (lupus anticoagulant, facteur V Leiden, excès de facteur VIII...) faussant les résultats. Les dosages immunologiques semblent plus fiables, même si de rares cas de déficits qualitatifs peuvent être méconnus. Le diagnostic d'un déficit n'est pas toujours facile, car il y a un chevauchement entre les zones normale et pathologique, et sa nature congénitale repose surtout sur l'enquête familiale, car les causes de déficits acquis parfois persistants sont nombreuses (atteinte hépatique, avitaminoses K, traitement hormonal chez la femme, déficit auto-immuns en PS). La recherche d'anomalies moléculaires n'est pas de pratique courante, car environ 200 mutations différentes ont été rapportées. Il est recommandé actuellement de doser en première intention la PS libre, si possible en association avec la PS activité cofacteur de la PCa.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Protein S is a physiologic inhibitor of coagulation acting as a cofactor of activated protein C (APC) that inhibits factor Va and VIII. Approximately 60% of PS is bound to C4bBP, a protein of the complement system and only the free PS has a cofactor PCa role. Congenital PS deficiencies are diagnosed by immunologic dosage of free and total PS and functional assay evaluating APC cofactor activity. However, it has been demonstrated a direct anticoagulant activity of free PS, non-dependant of APC on the cascade coagulation and even PS bound to C4bBP seems to have anticoagulant properties. So, it appears that functional assays available estimate only a part of PS anticoagulant activities and, in addition, many interferences are reported with these tests (lupus anticoagulant, factor V Leiden, factor VIII excess...). Immunologic dosages are more reliable in spite of rare qualitative PS deficiencies that could be non-diagnosed. PS deficiencies are often difficult to diagnose because of an overlapping between normal and pathological values. Familial studies are necessary to prove the hereditary origin because there are several causes of acquired and sometimes persistent PS deficiencies (liver insufficiency, vitamin K absence, hormonal therapy in women, PS auto immune deficiency). About 200 different mutations were retrieved and, therefore, molecular studies are not of current practice. It is recommended currently to measure in first intention the free PS, if possible in association with PCa cofactor activity.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Protéine S ; Thrombophilie ; Thrombose ; Antiprotéine S ; Diagnostic

Keywords : Protein S; Thrombophilia; Thrombosis; Antiprotein S; Diagnosis

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sami.guermazi@rns.tn (S. Guermazi).

1. Introduction

La protéine S (PS) est un inhibiteur physiologique de la coagulation découvert à Seattle en 1977. Elle intervient comme cofacteur de la protéine C dans l'inhibition des facteurs V et VIII activés de la coagulation, mais aussi par d'autres mécanismes directs de découverte plus récente. Les premiers cas de thromboses veineuses associés à des déficits congénitaux en PS ont été décrits en 1984 [1,2]. Le risque relatif de thromboses des patients déficitaires en PS par rapport à des sujets normaux non apparentés serait compris entre cinq et dix. Le diagnostic de déficit congénital en PS repose essentiellement sur les dosages fonctionnel et quantitatif de ce paramètre. Cependant, de nombreuses difficultés peuvent être rencontrées en pratique courante malgré l'apparente simplicité des trousses commerciales disponibles actuellement et ce, en raison de la complexité aussi bien de la biochimie que des fonctions anticoagulantes de la PS.

2. Rappel physiologique

La PS est une glycoprotéine de 635 acides aminés dont le poids moléculaire est de 70 690 daltons. Sa concentration plasmatique est d'environ 20 à 25 mg/l, avec une demi-vie plasmatique de 40 heures. Elle est synthétisée essentiellement par le foie, mais aussi par les mégacaryocytes, les cellules endothéliales vasculaires et même les cellules cérébrales et les cellules de Leydig. La PS fait partie des protéines dont la synthèse nécessite la présence de vitamine K qui permet la greffe de résidus γ carboxyglutamiques nécessaires pour la fixation aux phospholipides anioniques via un pont calcique [3]. Le gène de la protéine S est porté par le chromosome 3 et comprend 15 exons. Ce gène actif, *PS α* , coexiste avec un pseudogène *PS β* inactif

La PS existe dans le plasma sous forme libre (environ 40 %) et sous forme liée à une protéine du système du complément ; la *C4b binding protein* (C4bBP). La PS libre est le support d'une activité anticoagulante en s'impliquant comme cofacteur de la protéine C dans l'inhibition des facteurs Va et VIIIa de la coagulation [4,5]. Plus récemment, on a décrit un rôle inhibiteur direct de la PS sans le concours de la protéine C sur les facteurs Va, VIIIa et Xa [6,7]. La fraction liée à la C4bBP aurait même une activité inhibitrice de la prothrombinase et du complexe activateur du facteur X [8,9]. La PS serait également un cofacteur du *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) qui inhibe la voie exogène de la coagulation [10] et cette action de la PS pourrait être d'autant plus intéressante que l'on sait actuellement que la voie extrinsèque de la coagulation est en quelque sorte le démarreur du système.

La liaison de la PS à la C4bBP explique certaines difficultés dans le dosage de la PS ; la C4bBP est une protéine qui augmente en cas d'inflammation (jusqu'à quatre fois la valeur normale), ce qui n'est pas rare au cours des thromboses récentes [11,12]. De plus, il est établi que la C4bBP est une protéine multimérique de 6 ou 7 chaînes α avec présence ou non d'une chaîne β . La fixation de la PS est possible uniquement sur l'isoforme C4bBP β + qui représente environ 10 % de la C4bBP

totale. Ainsi, une augmentation globale de la C4bBP n'est pas forcément associée à une baisse de la PS libre si cette augmentation ne concerne que la forme α +

3. Les déficits congénitaux et acquis en PS

La fréquence des déficits congénitaux en PS serait de 0,03 % à 0,13 % [13] dans la population normale et de 1 à 5 % chez les sujets ayant des antécédents de thrombose veineuse [14]. Il s'agit habituellement de déficits hétérozygotes avec donc des taux de PS le plus souvent compris entre 40 et 60 %. Toutefois, l'expression clinique peut varier chez les sujets porteurs du déficit dans une même famille avec parfois des cas asymptomatiques ou, à l'opposé, des sujets avec des thromboses récurrentes. Ces observations suggèrent l'influence surajoutée de facteurs génétiques aggravant, tel que la mutation Leiden du facteur V, ou au contraire protecteurs non encore identifiés. Quelques cas de déficits homozygotes en PS ont été rapportés [15,16], comme pour la protéine C, chez des nouveau-nés dans le cadre d'un purpura fulminans. De rares cas de thromboses artérielles chez des sujets jeunes avec déficit en PS ont aussi été rapportés [17–19].

Les autres causes de baisse de la PS sont nombreuses et doivent toujours être éliminées avant de conclure à la nature congénitale d'un déficit :

- insuffisance hépatique ;
- déficit en vitamine K, en particulier traitement par les antivitamines K ;
- au cours de la grossesse, des taux voisins de 40 à 50 % de la normale sont fréquents [20] ;
- certains processus inflammatoires lorsqu'ils s'accompagnent d'une augmentation de la C4bBP β +. La notion classique d'une baisse systématique de la PS en cas d'inflammation et, en particulier, à la phase aiguë d'un processus thrombotique est actuellement remise en question [21,22] ;
- diabète ;
- pilule estroprogestative et traitements hormonaux substitutifs de la ménopause [23,24] ;
- lupus érythémateux disséminé et syndrome des antiphospholipides ; un déficit auto-immun a été rapporté par certains auteurs [25,26] ;
- des déficits transitoires parfois sévères et associés à des thromboses, voire à des tableaux de purpura fulminans, ont été rapportés chez des enfants au décours de varicelles, en rapport avec l'apparition d'anticorps anti-PS [27,28].

4. Techniques de dosage de la protéine S

Classiquement, dans le domaine de l'hémostase, on dose d'abord l'activité fonctionnelle d'un facteur, puis, en cas de dépistage d'un déficit, on effectue des dosages immunologiques pour établir sa nature qualitative ou quantitative. Pour la protéine S, toutefois, la mise au point d'un dosage fonctionnel s'est avérée difficile, car elle n'a pas d'activité enzymatique propre mais agit en tant que cofacteur, du moins pour ce qui est de son activité sur la protéine C. Plus récemment, la découverte

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4136673>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4136673>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)