

# Protéine C

## Gène et structure

La protéine C (PC), inhibiteur physiologique de la coagulation, est une glycoprotéine vitamine K-dépendante d'environ 62 kDa. Elle a été nommée ainsi par Stenflo, qui travaillait sur les protéines vitamine K-dépendantes, car elle correspondait au 3<sup>e</sup> pic chromatographique.

Synthétisée par le foie, la protéine mature de 417 acides aminés est composée de deux chaînes :

- la chaîne légère porte les résidus  $\gamma$ -carboxyglutamiques, permettant la fixation de la protéine sur les phospholipides membranaires par l'intermédiaire d'ions calcium ;
- la chaîne lourde porte le site catalytique caractéristique d'une sérine-protéase.

Sa demi-vie est courte, environ 8 heures.

Le gène de la PC est situé sur le chromosome 2, s'étend sur 11,6 kb et comprend 9 exons.

## Rôle

La PC est un zymogène qui circule dans le plasma sous forme inactive. Elle est activée par la thrombine fixée sur un récepteur à la surface de l'endothélium vasculaire, la thrombomoduline. Sous cette forme, la thrombine perd ses propriétés procoagulantes pour devenir l'activateur d'un mécanisme antithrombotique. La PCa dégrade les cofacteurs de la coagulation, les facteurs VIIIa et Va. Son interaction avec ses substrats requiert sa fixation sur un phospholipide (plaquettaire ou endothélial) et la présence de deux cofacteurs protéiques, la protéine S (PS) et le facteur V (FV). L'action de la PCa dans le plasma est limitée par des inhibiteurs dont les principaux sont la PCI (*Protein C Inhibitor*) et l' $\alpha$  1-antitrypsine.

## Dosage

### — Dosage de l'activité

La mesure de l'activité anticoagulante de la PC évalue son activité catalytique, mais également ses interactions avec les autres partenaires du système de la PC (PS, ions calcium, phospholipides, FV). Pour cette mesure, la PC est activée par un venin de vipère, le Protac<sup>®</sup>. Deux techniques sont disponibles :

- la technique chronométrique consiste à mesurer l'allongement du TCA lié à la dégradation des FVIIIa et Va par la PCa. Dans ce test, tous les autres facteurs

sont présents à concentration constante, à l'exception de la PC qui ne provient que du plasma à tester ;

- la technique chromogénique est fondée sur la mesure de l'activité amydotique de la PCa sur un substrat chromogène.

En principe, les deux techniques donnent des résultats comparables. En règle générale, la méthode amydotique est moins sensible aux interférences que la méthode chronométrique, car cette dernière peut conduire à des résultats faussement abaissés si le taux de FVIII est élevé ou en présence de FV Leiden homozygote. Néanmoins, certains variants (type IIAC) ne sont détectés que par la méthode chronométrique, mais leur risque thrombotique reste discuté.

### — Dosage de l'antigène

Lorsqu'un déficit fonctionnel est mis en évidence, il est indispensable de doser la PC antigène pour déterminer s'il s'agit d'un déficit quantitatif (le plus fréquent) ou qualitatif. Ce dosage immunologique peut être effectué par méthode de Laurell, mais il est le plus souvent effectué par une technique Elisa, plus précise pour les taux bas.

### — Interprétation

Les taux de PC varient de 70 à 130 %. Les dosages doivent être interprétés en connaissance des causes de variations physiologiques ou pharmacologiques et des causes de déficits acquis. Physiologiquement, ils varient en fonction de l'âge et du sexe. Ils sont bas chez le nouveau-né en raison d'une immaturité hépatique et rejoignent les valeurs de l'adulte au cours de la première année, avec de grandes variations d'un enfant à l'autre, ce qui doit faire interpréter avec prudence les dosages chez l'enfant avant 10 ans.

Les taux sont significativement augmentés au cours de la grossesse à partir de la 18<sup>e</sup> semaine, et cette augmentation pourrait masquer un déficit. Ils sont également augmentés dans le diabète et les syndromes néphrotiques, ainsi qu'au cours des traitements par estroprogestatifs ou par androgènes.

Il existe une zone de chevauchement importante entre les sujets normaux et les sujets déficitaires dans les valeurs comprises entre 60–70 et 80 %.

## Déficit

### — Déficits acquis

Ils peuvent être observés dans différentes situations :

- atteintes hépatiques (hépatite, cirrhose) ;
- néoplasies ;

- choc septique ;
- coagulopathie de consommation ;
- traitement AVK ;
- traitement par L-Asparaginase.

#### – Déficiets constitutionnels

Décrits depuis le début des années 1980, leur prévalence est d'environ 0,3 % dans la population générale et d'environ 3 % chez les patients qui présentent des antécédents de thrombose veineuse. Ils se transmettent sur le mode autosomique dominant. Chez les hétérozygotes, le risque de thrombose veineuse apparaît 10 fois plus élevé que dans la population générale. Les thromboses artérielles sont rares.

#### • Déficiets quantitatifs (type I)

Les exceptionnels sujets homozygotes ou hétérozygotes composites ont un taux de PC bas (0 à 30 %). Les déficiets profonds peuvent causer des complications thrombotiques sévères dès la naissance avec, fréquemment, un purpura fulminans néonatal. Les patients conservent des séquelles neurologiques et/ou des amputations consécutives aux nécroses tissulaires. En l'absence de traitement par des concentrés de PC, l'issue est rapidement fatale. Les patients doivent être maintenus sous anticoagulant à vie.

Quand une faible concentration de PC persiste, les complications sont moins sévères et se limitent à des thromboses veineuses profondes apparaissant plus tardivement.

La forme hétérozygote du déficiet est beaucoup plus fréquente. Les taux de PC sont de l'ordre de 50 %. Elle se traduit par une maladie thromboembolique récidivante débutant, dans la moitié des cas, entre 15 et 45 ans. Une fois sur deux, les thromboses surviennent spontanément. Dans les autres cas, on retrouve un facteur déclenchant (prise d'estroprogestatifs, immobilisation, grossesse).

La nature des anomalies génétiques en cause dans ces déficiets est variée, avec une majorité de mutation faux-sens responsables d'un défaut d'expression du gène. L'ensemble des données est regroupé sur une base de données de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis).

#### • Déficiets qualitatifs (type II)

Ils sont beaucoup plus rares que les précédents. On distingue deux types de déficiets suivant que l'anomalie est associée à une activité protéasique diminuée (type II<sub>AC</sub>) ou à une activité procoagulante diminuée (type II<sub>AM</sub>).

Le diagnostic biologique des déficiets héréditaires en PC est difficile, car des concentrations de PC comprises entre 60 et 80 % sont observées aussi bien chez des

sujets normaux que des sujets hétérozygotes, et les concentrations de PC évoluent avec l'âge.

La méthode de dosage qui doit être utilisée en première intention pour dépister les déficiets est celle qui mesure l'activité anticoagulante de la PC. Lorsque le taux mesuré est bas et fait suspecter un déficiet, il faut systématiquement pratiquer un dosage de la PC antigène. La méthode amidolytique permet de différencier les déficiets qualitatifs affectant seulement l'activité enzymatique (type II<sub>AM</sub>) et les déficiets qualitatifs affectant la reconnaissance des protéines PS, FVa, FVIIIa (type II<sub>AC</sub>).

Le diagnostic de déficiet ne peut se faire qu'en dehors de tout traitement par les AVK, au besoin lors d'une fenêtre thérapeutique après relais par l'héparine pendant le mois qui précède le prélèvement. Il est essentiel de contrôler l'anomalie sur un second prélèvement et d'en rechercher le caractère héréditaire par une enquête familiale. Toutefois, l'existence de mutations *de novo* ne permet pas d'exclure le diagnostic dans les cas sporadiques.

Le recours au diagnostic par l'analyse du gène en biologie moléculaire est réservé à certaines situations :

- identification d'hétérozygotes dont les taux de PC sont mesurés entre 60 et 80 % ;
- résolution de phénotypes complexes dus à l'association de plusieurs mutations ;
- identification des mutations chez les homozygotes ou les hétérozygotes composites ayant présenté des complications thrombotiques sévères à la naissance. Cela peut permettre de répondre à une demande de diagnostic prénatal en cas de nouvelle grossesse.

## Traitement des thromboses veineuses

### – Traitement curatif

Le traitement curatif classique de la maladie thromboembolique veineuse par héparine puis par AVK est généralement efficace. Le traitement AVK ne doit jamais être débuté d'emblée sans couverture héparinique chez un patient porteur d'un déficiet en PC. En effet, la chute rapide de la PC déclenchée par la prise d'AVK induit un déséquilibre de la balance hémostatique qui a été rendu responsable de nécroses cutanées.

Chez les enfants porteurs d'un déficiet profond en PC présentant un purpura fulminans à la naissance, l'administration de concentrés de PC purifiés est une thérapeutique efficace. Ces concentrés sont également utilisés lors du relais héparine-AVK chez les adultes déficiétaires ayant des antécédents de nécroses cutanées.

## — Traitement préventif

Chez les porteurs asymptomatiques mis en évidence lors de l'enquête familiale, il n'est pas institué de traitement préventif systématique. La prévention est instaurée dans les situations à risque (chirurgie, immobilisation prolongée, grossesse, *post-partum*). Le port d'une contention élastique est souvent conseillé. Les contraceptifs estroprogestatifs et le traitement hormonal substitutif sont contre-indiqués chez les femmes déficitaires. On peut avoir recours aux progestatifs purs.

 *Protéine S, Résistance à la protéine C activée, Thrombose (bilan de)*



Dahlbäck B, Villoutreix BO.

Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway. Novel insights into structure-function relationships and molecular recognition.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005 ; 25 : 1311-1320.

Sampol J, Arnoux D, Boutière B.

Manuel d'hémostase.

Paris : Elsevier, 1995 ; pp. 474-478.