

## PROTEINE C

### DEFINITION

La protéine C (PC) est une glycoprotéine de 62 kDa, synthétisée par le foie en présence de vitamine K. Elle est constituée d'une chaîne lourde de 41 kDa et d'une chaîne légère de 21 kDa reliées par un pont disulfure. La protéine C circule dans le plasma sous forme inactive, à une concentration d'environ 4 µg/ml.

### BIOPATHOLOGIE

La PC est au centre d'un système physiologique inhibiteur de la coagulation : le système anticoagulant de la PC. La thrombine se lie à la thrombomoduline, protéine intégrante des cellules endothéliales vasculaires, et perd alors ses propriétés procoagulantes en même temps qu'elle active la PC en protéine C activée (PCa). La PCa en présence de son cofacteur, la protéine S, de calcium et de phospholipides, est capable de cliver les facteurs V activé et VIII activé, véritables catalyseurs de la coagulation, bloquant ainsi la boucle d'amplification de la génération de thrombine.

Le système de la PC contrôle en particulier la coagulation du réseau microvasculaire (thrombose des microvaisseaux) et la coagulation intravasculaire disséminée associée aux chocs septiques.

Les déficits héréditaires en PC sont mis en évidence chez environ 3 % des patients atteints de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).

### INDICATIONS DU DOSAGE

Ce dosage fait partie du bilan de thrombophilie. Il est indiqué dans les situations suivantes :

- Chez un sujet (cas index) âgé de moins de 60 ans ayant fait un premier épisode thrombo-embolique veineux spontané (thrombose veineuse profonde proximale et/ou embolie pulmonaire), ou chez une femme en âge de procréer, que l'épisode soit spontané ou provoqué. Le bilan de thrombophilie est également indiqué en cas de récurrence de TVP proximale et/ou EP, provoquée ou non, après un premier épisode survenu avant l'âge de 60 ans et en cas de récurrence de TVP distale non provoquée dont le premier épisode est survenu avant 60 ans.

- Dans le cadre d'études familiales, ce dosage est indiqué en cas de déficit en PC homozygote ou double hétérozygote, mis en évidence chez le cas index. Il est aussi indiqué avant prescription d'une contraception orale oestroprogestative chez une jeune fille, ou avant

une grossesse, si un déficit en PC est mis en évidence chez le cas index.

Le dosage de la PC doit être effectué à distance de l'événement thrombo-embolique, au moins 2 à 3 semaines après l'arrêt d'un traitement par anti-vitamine K.

### RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

#### ■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

#### ■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Traitements en cours ?

Médicaments entraînant une diminution importante de la protéine C (30 à 60 %) :

- antivitamines K (Sintrom<sup>®</sup>, Préviscan<sup>®</sup>, Coumadine<sup>®</sup>),
- L-asparaginase (Kidrolase<sup>®</sup>), traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques, des lymphomes non hodgkiniens...

Médicaments entraînant une augmentation (modérée) de la protéine C :

- androgènes,
  - oestroprogestatifs.
  - Le dosage de la PC peut être faussé par un traitement par dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>) ou rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>).
- Grossesse ?

### METHODES DE DOSAGE

Trois types de mesure sont habituellement utilisés pour mettre en évidence et classer un déficit en PC :

- la mesure de l'activité de la PC activité par test de coagulation,
  - le dosage immunologique évaluant la concentration plasmatique de la protéine (PC Ag),
  - la mesure de l'activité amidolytique qui évalue les capacités fonctionnelles du site catalytique.
- En première intention, il est recommandé d'explorer les patients par la mesure de l'activité anticoagulante de la protéine C (recommandations françaises du GEHT), car c'est la seule qui soit sensible aux déficits de type IIa<sub>C</sub>. Toutefois, elle est soumise à de plus nombreuses interférences. Dans ce test, préalablement au dosage proprement dit, la PC de l'échantillon à tester est activée par un venin de serpent (*Agkistrodon C. contortrix*), le Protac. Puis, la technique, chronométrique, consiste à mesurer un allongement du TCA lié à la dégradation des facteurs Va et VIIIa par la PCa, la PC ne provenant que du plasma à tester alors que tous les autres facteurs sont apportés en excès par le réactif.

**NB :** interférences avec la technique chronométrique

mesurant l'activité anticoagulante de la PC :

\* PC activité faussement diminuée en cas d'augmentation du taux de facteur VIII.

\* PC activité faussement augmentée en cas de déficit en facteurs de la coagulation responsables d'un allongement du TCA ; interférence possible également en présence d'un anticoagulant circulant de type lupique ou d'un facteur V Leiden, même à l'état hétérozygote, ou d'héparinémies très élevées.

- La mesure de l'activité amidolytique est recommandée en grande Bretagne et aux Etats-Unis car elle est plus simple et plus robuste, bien qu'elle ne permette pas le diagnostic des variants IIA<sub>C</sub> (très rares). Elle consiste, après activation par le Protac, à mesurer l'activité de la PCa sur un substrat chromogène synthétique. L'intensité de la coloration développée par clivage du substrat chromogène est proportionnelle à la concentration en PC.

- Lorsqu'un déficit fonctionnel est mis en évidence par la mesure de l'activité de la PC, le dosage de la PC antigène par méthode immunologique (ELISA ou ELFA) permet de classer le déficit en type I (quantitatif) ou type II (qualitatif).

## VALEURS DE REFERENCE

Unités utilisées : % par rapport aux valeurs normales ou UI/ml (1 U/ml correspond à 100 % d'activité).

PC activité chez l'adulte (> 15 ans) : 70 à 140 %.

PC antigène : 65 à 130 %.

## VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

### ■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

#### ■ Age :

Taux abaissés chez le nouveau-né : environ 35 %

l'enfant de 1 à 5 ans : environ 65 %

l'enfant de 6 à 10 ans : environ 70 %

Taux légèrement augmentés chez l'adulte entre 35 et 44 ans.

### ■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

#### ■ Les déficits acquis en PC s'observent dans les cas suivants :

- insuffisance hépatocellulaire (hépatites, cirrhoses),
- déficits en vitamine K (carence d'apport ou malabsorption),
- CIVD et thromboses étendues,
- présence d'auto-Ac anti-PC,
- traitements par AVK ou L-asparaginase. NB : un délai minimum de 2 à 3 semaines après arrêt des AVK est recommandé avant dosage de la PC.

### ■ Déficits constitutionnels en protéine C :

Ces déficits sont de transmission autosomale dominante et de pénétrance variable. Un déficit en protéine C est retrouvé chez environ 3 % des patients ayant une histoire personnelle de thrombose. La fréquence dans la population générale serait de l'ordre de 0,4 à 1,5 % selon les critères utilisés pour la définition du déficit.

Classification des déficits en protéine C : le type I, le plus fréquent, est défini par la diminution parallèle de l'activité et de l'antigène, tandis que le type II (environ 10 % des cas) correspond aux déficits fonctionnels associés à un taux d'antigène normal. Dans le type IIA<sub>M</sub> (activité amidolytique), le site actif de la protéine est anormal ; dans le type IIA<sub>C</sub> (activité anticoagulante), le site catalytique est intact ; le dosage de l'activité amidolytique permet de les distinguer (cf. tableau ci-dessous).

	Protéine C activité anticoagulante	Protéine C antigène	Protéine C activité amidolytique
<b>Type I</b>	↘	↘	↘
<b>Type II</b>			
<b>A<sub>C</sub></b>	↘	Normale	Normale
<b>A<sub>M</sub></b>	↘	Normale	↘

Chez les patients hétérozygotes (les plus fréquents), les taux de PC sont généralement de l'ordre de 50 %. Mais il existe une zone de recouvrement entre les valeurs normales limites inférieures et les valeurs de certains sujets déficitaires.

De très rares déficits congénitaux majeurs en PC, déficits homozygotes ou hétérozygotes composites, peuvent se révéler dès la naissance et être responsables d'un purpura *fulminans*.

Il est recommandé de ne jamais conclure à un déficit en PC sur une seule détermination : il faut toujours vérifier des taux diminués sur un autre échantillon prélevé ultérieurement avant de conclure formellement.

### ■ Augmentation des taux de PC :

Les taux de protéine C sont augmentés (sans incidence clinique) au cours du diabète, des syndromes inflammatoires et des syndromes néphrotiques, ainsi qu'au cours des traitements par oestroprogestatifs ou par androgènes.

Chez les femmes, les taux de PC peuvent augmenter durant la phase de préménopause ; cette augmentation peut masquer un déficit.

## POUR EN SAVOIR PLUS

■ Le Cahier BIOFORMA N° 20, *Hémostase et thrombose*, (MM Samama, 2000).

■ Samama M.M., Elalamy I., Conard J., Achkar A., Horellou M.H., *Hémorragies et thromboses* : du

*diagnostic au traitement*, Collection «Les abrégés»,  
Édition Masson, Paris 2004.

■ Alhenc-Gelas M, Aillaud MF, Delahousse B *et al.* La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thrombo-embolique veineuse: état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. Sang Thrombose Vaisseaux 2009 ;21, n° spécial :12-39.

---