

PROTEINE S

DEFINITION

La protéine S (PS), découverte à Seattle, d'où son nom, est une glycoprotéine vitamine K-dépendante de 69 kDa, synthétisée par les hépatocytes, les cellules endothéliales, les mégacaryocytes et les ostéoblastes. Sa synthèse requiert la présence de vitamine K. Sa demi-vie est de 42 heures et sa concentration plasmatique de 25 mg/l (0,33 µm).

BIOPATHOLOGIE

La protéine S est un inhibiteur physiologique de la coagulation. Elle agit comme cofacteur de la protéine C activée (PCa) en favorisant l'inactivation par protéolyse des facteurs Va et VIIIa. Elle inhibe l'activation de la prothrombine et la formation du complexe prothrombinase sur les phospholipides ainsi que l'activation du facteur X.

La protéine S circule dans le sang sous deux formes : 40 % sous forme libre biologiquement active, et 60 % sous forme liée à une protéine de transport du système du complément, la C4bBP (C4b *Binding Protein*), inactive.

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 PS 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 PS est mis en évidence chez le cas index.

Le dosage de la PS doit être effectué à distance de l'événement thrombo-embolique, au moins 2 à 3 semaines après l'arrêt d'un traitement par antivitamine K et en dehors de la grossesse.

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

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 S :

- antivitamines K (Sintrom[®], Préviscan[®], Coumadine[®]),
 - L-asparaginase (Kidrolase[®]) prescrite pour traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques, des lymphomes non hodgkiniens...
 - Œstroprogestatifs (contraception orale et traitement hormonal substitutif de la ménopause).
 - Le dosage de la PS peut être faussé par un traitement par dabigatran (Pradaxa[®]) ou rivaroxaban (Xarelto[®]).
- Grossesse ?

METHODES DE DOSAGE

Mesure de l'activité (cofacteur de la protéine C activée) **de la protéine S** : technique chromométrique.

Dosage de la protéine S libre antigène ou de la protéine S totale (libre + liée à la C_{4b}BP) antigène : méthodes immunologiques.

Seule la mesure de l'activité fonctionnelle de la protéine S permet de dépister tous les types de déficits ; c'est pourquoi elle est recommandée en première intention, ce qui n'était pas le cas auparavant, compte tenu de sa mauvaise spécificité, mais les réactifs ont été améliorés.

La mesure de l'activité consiste à mesurer l'allongement du temps de coagulation d'un mélange du plasma à tester et d'un plasma réactif dépleté en PS, en présence de PCa (exogène ou produite dans le mélange à l'aide du Protac). La coagulation est étudiée dans un test de type TQ ou TCA après activation par du FXa ajouté ou produit par activation endogène du FX par le venin de vipère Russell.

Ce dosage est soumis à des interférences : facteur V Leiden, taux très élevés de facteur VIII, présence d'héparines, de certains anticoagulants lupiques. Leur influence est plus ou moins grande en fonction du réactif utilisé, mais peut conduire à de faux diagnostics.

En cas d'activité (même modérément) diminuée, les dosages immunologiques de la PS libre et de la PS totale doivent être pratiqués conjointement. Les

techniques commercialisées sont de type Elisa ou immunoturbidimétrique.

Examens complémentaires :

Dosage de la C_{4b}BP : ce dosage peut être utile lorsqu'une diminution de la protéine S libre par augmentation de la C_{4b}BP est soupçonnée (syndromes inflammatoires essentiellement), mais il ne doit pas être systématique.

Biologie moléculaire : l'étude du gène de la protéine S (PROS1) par biologie moléculaire n'est pas réalisée en routine. Ce gène, qui comporte un pseudogène inactif (PROS2), s'étend sur 80Kb, comporte 15 exons et 14 introns ; de plus les mutations identifiées jusqu'à présent sont réparties sur l'ensemble du gène. Seuls quelques laboratoires hospitaliers spécialisés analysent le gène dans le cadre d'enquêtes familiales.

VALEURS DE REFERENCE

Les unités habituellement utilisées sont en % par rapport aux valeurs normales. On trouve aussi dans la littérature des valeurs exprimées en UI/ml (100 % correspond à 1 UI/ml).

- PS anticoagulante (activité) : 65 à 140 %.
- PS libre antigène : 65 à 140 %.
- PS totale antigène : 65 à 140 %.

Il est à retenir que, quelle que soit la technique utilisée pour le dosage de la protéine S, il existe une zone de recouvrement entre sujets normaux et sujets atteints de déficit en protéine S. Les résultats sont à interpréter en fonction de l'âge et du sexe ainsi qu'en fonction du contexte clinique et thérapeutique (*voir ci-après*).

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

■ Age :

Taux abaissés chez le nouveau-né à terme (12 à 60 %) ; les valeurs de l'adulte ne sont atteintes qu'à partir de l'âge de six mois à un an. Ces valeurs sont aussi abaissées chez le nouveau-né prématuré chez lequel il y a lieu de tenir compte de l'âge gestationnel.

Jusqu'à l'âge de 3 mois, la quasi totalité de la protéine S est sous forme libre, en raison du faible taux de C_{4b}BP, lié à l'immaturation hépatique du nouveau-né.

Chez l'adulte les taux de protéine S augmentent légèrement avec l'âge.

■ Sexe :

Les taux de protéine S sont légèrement plus élevés chez l'homme que chez la femme (influence du statut hormonal) ; les valeurs retrouvées chez les femmes ménopausées ne prenant pas de traitement hormonal substitutif de la ménopause rejoignent les valeurs de l'homme au même âge.

■ Grossesse :

Chez la femme enceinte, les taux de protéine S diminuent dès la 10^e semaine de grossesse. Les valeurs des taux de protéine S activité et de protéine S libre antigène au cours de la grossesse et du *post-partum* sont présentées ci-dessous (d'après Conard J., *Manuel d'hémostase*, Elsevier, Paris, 1995). Après une grossesse, il est conseillé de pratiquer le dosage 6 à 8 semaines après l'accouchement.

Variations des taux de protéine S au cours de la grossesse et du post-partum

	10 à 20 semaines de grossesse	20 à 30 semaines de grossesse	30 à 40 semaines de grossesse	6 heures à 4 jours après l'accouchement	2 semaines à 12 mois après l'accouchement
PS libre antigène	67 - 102 %	52 - 96 %	41 - 59 %	55 - 79 %	65 - 95 %
PS activité	62 - 112 %	43 - 70 %	34 - 60 %	22 - 45 %	80 - 93 %

Une augmentation du taux de PS n'a pas d'incidence clinique.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

■ En cas de syndrome inflammatoire, plusieurs situations peuvent être observées en fonction des médiateurs de l'inflammation impliqués : augmentation des PS totale, PS libre et PS activité ou diminution de la PS libre et de la PS activité, pouvant conduire à de faux diagnostics de déficits.

■ Les déficits acquis en protéine S s'observent dans les cas suivants :

- insuffisance hépatocellulaire.
- déficits en vitamine K (carence d'apport ou malabsorption).

- certains syndromes inflammatoires (par augmentation de la concentration en C_{4b}BP entraînant une diminution de la fraction libre de la protéine S).

- anticorps anti-protéine S, au décours de la varicelle ou du lupus érythémateux systémique.

- traitements par anti-vitamines K, L-asparaginase, oestrogénostatifs (contraception orale et traitement hormonal substitutif de la ménopause). NB : un délai minimum de 2 à 3 semaines après arrêt des AVK est recommandé avant dosage de la PS. En ce qui concerne les oestrogénostatifs, il convient d'attendre deux cycles après l'arrêt du traitement avant d'effectuer les dosages.

■ Déficits constitutionnels en protéine S :

Selon les études, la prévalence du déficit hétérozygote en protéine S parmi les patients ayant une histoire personnelle de thrombose se situe entre 4 et 8 %. Le risque thrombotique est deux fois plus élevé en cas de déficit en protéine S.

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

Classification des déficits constitutionnels en protéine S :

Les déficits quantitatifs (type I) sont les plus fréquents et sont caractérisés par une diminution parallèle de l'antigène libre et de l'activité. Les déficits congénitaux qualitatifs (type II) sont rares.

Classification des déficits congénitaux en protéine S :

	Protéine S Activité (%)	Protéine S libre antigène (%)	Protéine S totale (%)
Type I : déficit quantitatif	< 65	< 65	< 65
Type II : déficit qualitatif			
Ila : déficit de la fraction libre (ou déficit « sélectif »)	< 60	< 60	65 - 130
Ilb : déficit fonctionnel	< 60	65 - 130	65 - 130

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

POUR EN SAVOIR PLUS

- Gandrille S., Borgel D., Sala N., EspinosaParrilla Y., Simmonds R., Rezende S., Lind B., Mannhalter C., Pabinger I., Reitsma P.H., Formstone C., Cooper D.N., Saito H., Suzuki K., Bernardi F., Aiach M., *Scientific and standardization committee communication protein S deficiency : A database of mutations-First Update*. Thromb Haemost 2000;84(5): 918.
- 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.
- Borgel D., Alhenc-Gelas M., Aiach M., Gandrille S. Diagnostic du déficit en protéine S. Immuno-analyse et biologie spécialisée 2007 ;22, 366-372.
- 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.