

Déficits en protéine S, C et antithrombine: Association à l'infarctus du myocarde et aux évènements thrombo-emboliques chez le sujet jeune

Neila Ben Romdhane*, Hela Baccouche*, Sonia Ammar**, Sonia Mahjoub*, Sonia Chabrak**

*Service d'hématologie. Hôpital La Rabta. Tunis. Tunisie.

**Service des explorations fonctionnelles et de réanimation cardiologiques. Hôpital La Rabta. Tunis. Tunisie.

Faculté de Médecine de Tunis - Université Tunis El Manar

N. Ben Romdhane, H. Baccouche, S. Ammar, S. Mahjoub, S. Chabrak

N. Ben Romdhane, H. Baccouche, S. Ammar, S. Mahjoub, S. Chabrak

Déficits en protéine S, C et antithrombine: Association à l'infarctus du myocarde et aux évènements thrombo-emboliques chez le sujet jeune

Protein S, C and antithrombin deficiency: Association to myocardial infarction and thromboembolism in young

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°04) : 316-319

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°04) : 316-319

R É S U M É

Prérequis : De nouveaux facteurs de risque cardiovasculaires sont actuellement incriminés dans la pathogénie de l'infarctus du myocarde (IDM) chez le sujet jeune, parmi lesquels les états de thrombophilie constitutionnels ou acquis.

But : Rechercher, chez le sujet de moins de 50 ans, une association entre la présence de déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation, la survenue d'un IDM, ainsi que d'évènements cardiovasculaires dans ses suites.

Méthodes: Les activités de la protéine S (PS), de la protéine C (PC) et de l'antithrombine (AT) ont été mesurées chez 50 patients consécutifs d'âge \leq 50 ans, hospitalisés à la phase aiguë d'un IDM et dans un groupe de sujets témoins. Une analyse uni variée et multi variée a été effectuée au moyen du logiciel SPSS 11.5.

Résultats : Les déficits en PS et en PC étaient significativement liés à l'IDM (respectivement 24% vs 0%, $p=0.001$ et 14% vs 0%, $p=0.016$) et ce de façon indépendante pour le déficit en PC. Aucun déficit en AT n'a été détecté dans les deux groupes. Au cours du suivi, Les déficits en PS et C étaient prédictifs de thrombose veineuse profonde ($p<0.05$) et le déficit en PS d'embolie pulmonaire ($p=0.003$).

Conclusion: Les déficits en protéines C et S semblent jouer un rôle important dans la survenue d'un IDM chez le jeune, mais aussi dans la survenue d'accidents thrombo-emboliques dans les suites de l'IDM. Néanmoins, les implications thérapeutiques restent controversées.

S U M M A R Y

Background: The pathogenesis of myocardial infarction (MI) in young involves new factors including constitutional or acquired thrombophilia.

Aim: To determine in patients \leq 50 years, the association between coagulation factors deficiency, myocardial infarction and cardiovascular events during follow-up.

Methods: Protein C (PC), PS and antithrombin (AT) were screened in 50 patients admitted for acute MI and in a healthy control group. Univariate and multivariate analysis were performed using SPSS 11.5 version.

Results: PS and PC deficiency were associated to MI (respectively 24% vs 0%, $p=0.001$ and 14% vs 0%, $p=0.016$), independently for PC. No AT deficiency was detected in both groups. During follow-up, PS and C deficiency were predictive for venous thrombosis ($p<0.05$) and PS deficiency for pulmonary embolism.

Conclusion: Protein C and S deficiency may play an important role in MI in young and also in thromboembolic complications during follow-up. Nevertheless, therapeutic implications remain controversial.

Mots-clés

Infarctus du myocarde – jeune – protéine S – protéine C – antithrombine.

Key-words

Myocardial infarction – young – protein S – protein C - antithrombin

L'infarctus du myocarde (IDM) chez le sujet jeune (<50 ans) est une entité rare (2 à 6% de l'ensemble des IDM) [1, 2] qui continue à susciter des interrogations quant à son étiologie. En effet, bien qu'on retrouve souvent plusieurs facteurs de risque en particulier le tabac et la dyslipidémie, l'athérosclérose précoce ne peut pas toujours être mise en cause. Ainsi, de nouveaux facteurs de risque cardiovasculaires sont de plus en plus incriminés dans la pathogénie de l'IDM chez le sujet jeune. En effet, les résultats de plusieurs études laissent présager l'intervention de troubles de l'hémostase au sens large, que ce soit au niveau de l'hémostase primaire, secondaire et/ou de la fibrinolyse dans la thrombogénèse.

La responsabilité des déficits des systèmes régulateurs de la coagulation dans la survenue de thromboses veineuses est bien établie, cependant leur rôle dans les thromboses artérielles est controversé [3-5]. En effet, l'activation de la coagulation plasmatique joue avec la stase un rôle majeur dans la formation de thromboses veineuses, alors que les thromboses artérielles relèvent plus d'anomalies vasculaires (l'athérosclérose) et d'activation plaquettaire. Il existe cependant une interaction entre le système de la coagulation, l'environnement et l'athéromatose, puisque le phénomène initiateur de la thrombose est la mise à nu du tissu conjonctif de la paroi suite à la rupture d'une plaque d'athérome [6].

Nous avons mené une étude cas témoin dans le but de rechercher une association entre la présence de déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation (protéine C, protéine S et antithrombine) et la survenue d'un IDM chez le sujet de moins de 50 ans et d'analyser, dans les suites de l'IDM, la relation entre la présence de ces marqueurs et la survenue d'événements cardio-vasculaires.

MATERIEL ET METHODES

Population d'étude

Nous avons inclus dans l'étude 50 patients consécutifs (45 hommes et 5 femmes), âgés de 23 à 50 ans (âge moyen 43 ± 6.5 ans) hospitalisés à la phase aiguë d'un IDM. Les critères de non inclusion étaient: la prise d'anticoagulants oraux, les infections intercurrentes, les néoplasies et les cardiopathies emboligènes. Le groupe témoin était constitué de 40 sujets, apparemment sains, sans antécédents personnels ou familiaux de maladie thromboembolique veineuse ou artérielle et ne prenant aucun traitement. Ces sujets étaient comparables à ceux du groupe IDM pour l'âge et le sexe.

Méthode de dosages

Les prélèvements sanguins ont été effectués sur tube en plastique contenant un anticoagulant type citrate de sodium 3.8% (9 :1). Les prélèvements ont été aliquotés puis congelés à -80°C après une double centrifugation à 2000g pendant 15 minutes. L'activité de la protéine S (PS) et celle de la protéine C (PC) ont été mesurées par méthode chromométrique (respectivement, STACLOT PS ET STACLOT PC, DIAGNOSTICA STAGO). L'activité de l'antithrombine (AT) a été mesurée par méthode chromogénique (STACHROM AT, DIAGNOSTIC STAGO). Tous les tests ont été effectués sur

STA COMPACT DE STAGO. Les seuils au dessous desquels les patients ont été considérés déficients en une protéine étaient de 65% pour la PS, 70% pour la PC et 80% pour l'AT. Un bilan biologique de routine a également été effectué comprenant en particulier un dosage de la glycémie, du cholestérol total, des triglycérides et du high-density lipoprotein (HDL) cholestérol.

Analyse statistique

Les données ont été analysées au moyen du logiciel SPSS version 11.5. La comparaison de moyennes a été effectuée au moyen du test t de Student et en cas de faibles effectifs par le test non paramétrique de Mann et Whitney. La comparaison de pourcentages a été effectuée par le test de Chi-deux de Pearson, et en cas de non-validité, par le test exact bilatéral de Fisher. L'association des facteurs de risque à la survenue d'IDM a été étudiée en analyse univariée puis multivariée en régression logistique, en incluant les facteurs classiques (tabac, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie). Les données de survie (sans événement cardio-vasculaire) ont été étudiées en établissant des courbes de survie selon la méthode de Kaplan Meier. La recherche des facteurs pronostiques de survie a été effectuée en comparant les courbes de survie par le test de Log rank. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0.05.

RESULTATS

Caractéristiques cliniques et biologiques des patients et des témoins

La prévalence du tabagisme était significativement plus élevée dans le groupe IDM (68 vs 38%, $p=0.003$). Un taux bas de HDL cholestérol était significativement plus fréquent en cas d'IDM (68 vs 40%, $p=0.02$), malgré une prévalence comparable de dyslipidémie dans les deux groupes (34 vs 35%, $p=NS$) (tableau I). Le taux de diabète et d'HTA dans le groupe IDM était respectivement de 26% et 12%, ces deux pathologies étaient exclues dans le groupe témoin (tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients et des témoins

Groupe	IDM	Témoin	p
Age (ans)	42.9+6.5	42.5+6.7	0.77
Moyenne + écart type			
Sexe :			
masculin	45 (90%)	37 (92%)	0.73
Féminin	5 (10%)	3 (8%)	
Tabagisme actif	34 (68%)	15 (38%)	0.003
hypercholestérolémie	11 (22%)	9 (22.5%)	0.95
Hypertriglycéridémie	4 (8%)	5 (12.5%)	0.72
Hyperlipidémie mixte	6 (12%)	5 (12.5%)	1
HDL<40g/L	19 (68%)	15 (40%)	0.02

En comparant les moyennes, seule la PC présentait un taux plus bas dans le groupe IDM ($103.94 \pm 31.78\%$ vs $116.05 \pm 24.35\%$, $p=0.05$). En considérant les seuils définis plus haut, deux anomalies étaient significativement associées à l'IDM : le taux bas de PS ($\leq 65\%$) (24% vs 0% , $p=0.001$) et le taux bas de PC ($\leq 70\%$) (14% vs 0% , $p=0.016$) (tableau 2). Aucun déficit en AT n'a été détecté dans les deux groupes.

Tableau 2 : Fréquence des déficits en PS, PC et en AT chez les patients et les témoins

	IDM	Témoin	p
Déficit en PS	24%	0%	0.001
Déficit en PC	14%	0%	0.016
Déficit en AT	0%	0%	

A l'analyse multivariée, le déficit en PC a été identifié comme facteur indépendant de risque d'IDM à côté des 3 facteurs classiques suivants: diabète, HTA et taux bas de HDL cholestérol.

Après un suivi de 10 ± 3.5 mois, aucun facteur n'a été associé à la récurrence d'IDM, ou au décès cardiaque. Les déficits en PS et PC étaient prédictifs de survenue de thrombose veineuse profonde (TVP) ($p<0.05$) et le déficit en protéine S d'embolie pulmonaire ($p=0.003$).

DISCUSSION

Déficits en protéines C et S: prévalence et association à l'IDM du sujet jeune

Notre étude a permis de montrer une association significative entre la présence d'un déficit en PS et PC et la survenue d'un IDM à un âge jeune. La prévalence de ces anomalies était élevée dans le groupe IDM (respectivement 24% et 14%). Les études publiées évaluant la prévalence de ces déficits dans l'IDM rapportent des résultats très variables. Ainsi, elle était de l'ordre de 2% dans deux études chez le sujet jeune [7, 8]. L'étude GISSI 2 a rapporté quant à elle un taux élevé de déficit en PC (20 %) [9]. Certains auteurs ont montré une association entre la présence de déficits en PS et PC et la survenue de thromboses artérielles à un âge plus jeune [10,11, 12]. Dans l'étude de Bakhtawar et al [10], le risque de thrombose artérielle conférée par ces anomalies de thrombophilie était de 4.6 (95% CI, 1.1 to 18.3), 6.9 (95% CI, 2.1 to 22.2), et 1.1 (95% CI, 0.1 to 10.9) plus élevé en cas de déficit en PS, PC et AT respectivement avant 55 ans. Cette association a été infirmée dans d'autres études récentes [13, 14]

A la phase aiguë de l'IDM, le rôle des déficits en inhibiteurs de la coagulation a été évalué dans l'étude TIMI II [15]. Dans cette étude, les taux de PS étaient plus bas dans le groupe IDM que dans le groupe témoin ($p=0.001$), alors que ceux de la PC étaient plus élevés ($p=0.002$). Par ailleurs, si plusieurs études cas-témoins n'ont pas retrouvé de différence significative quant au taux de protéines C et S entre les cas d'IDM et les témoins [16,17], dans une large étude prospective multicentrique

(PLAT), le déficit en PC était un facteur indépendamment associé à la survenue d'IDM en analyse multi variée [18], ce qui concorde avec nos résultats. Les discordances entre ces différents résultats pourraient s'expliquer par des variations de la prévalence dans la population générale en fonction des ethnies, par des variations des méthodes de dosages ou des variations individuelles en fonction du moment du prélèvement ou encore des déficits acquis.

Certains auteurs expliquent l'association du déficit en PS aux thromboses artérielles par le fait que la thrombose résultant d'une lésion endothéliale est favorisée par un déficit local préexistant en PS. La PS étant synthétisée par la cellule endothéliale alors que l'AT est synthétisée par le foie. De plus, un rôle cyto-protecteur a été attribué à la PS et à la PC [19].

Déficits en protéines C et S et risque d'évènements cardio-vasculaires au cours du suivi

Nous avons noté une association significative entre les déficits en protéines C et S et la survenue de TVP et d'embolie pulmonaire au cours du suivi. L'association de thromboses artérielles et veineuses est hautement suggestive de déficits congénitaux des systèmes régulateurs de la coagulation. Deux études ont évalué l'impact des anomalies hémostatiques sur le suivi après infarctus du myocarde. Dans l'étude de Sargento et al. [20], le groupe de sujets ayant présenté un évènement cardio-vasculaire avait un taux de PC à l'admission significativement plus bas que celui qui en était indemne (respectivement $81 \pm 20\%$ vs $101 \pm 19\%$, $p=0.002$). En analyse multivariée, un taux bas de PC était un facteur indépendamment lié aux évènements cardio-vasculaires. Dans l'étude de Pelkonen et al. [21], un taux bas de PC, même dans les limites de la normale, était un facteur prédictif d'évènements cardio-vasculaires au cours du suivi, avec un risque d'évènements multiplié par 2,7.

Déficit en antithrombine: prévalence et association à l'IDM du sujet jeune

Dans notre étude, nous n'avons pas relevé de déficits en AT dans les cas d'IDM âgés de moins de 50 ans. Le taux d'AT était comparable dans les groupes IDM et témoins. Peu d'auteurs ont étudié la prévalence des déficits en AT dans l'IDM, mais celle-ci paraît faible. Elle était de l'ordre de 0 à 1% dans deux études chez le sujet de moins de 50 ans [8, 14, 22].

L'association entre déficits en AT et thromboses artérielles, notamment coronariennes est très controversée. Deux études japonaises ont rapporté des taux d'AT significativement plus bas en cas d'IDM [16, 23].

Néanmoins, la plupart des auteurs ne trouvent pas de différence significative [7, 8, 13, 17] ou même des taux d'AT plus élevés en cas d'IDM [15]. D'autres études à large échelle semblent nécessaires afin de conclure quant au rôle exact des déficits en AT dans l'IDM.

Déficits en antithrombine et risque d'évènements cardio-vasculaires au cours du suivi

Si notre étude ne permet pas de conclure quant à l'impact des déficits en antithrombine sur le suivi des patients ayant présenté un IDM, certains auteurs ont rapporté une association entre des taux bas en AT et la survenue d'évènements cardio-vasculaires. Ainsi, Thompson et al. [24] ayant suivi 209 patients durant 9 ans, ont démontré qu'un taux bas d'AT constituait un important

facteur pronostique, associé à l'IDM et au décès cardiaque avec un risque relatif de 0.75 (IC 95% 0.59-0.95, $p=0.02$). L'étude de Pelkonen et al. [21] concorde avec ce résultat.

Implications thérapeutiques

La question d'une anti-coagulation au long cours après un premier épisode thrombotique artériel chez les sujets ayant un déficit en protéine C, S ou AT avéré reste posée. A défaut d'études prospectives, les bénéfices et les risques d'une telle thérapie doivent être évalués de façon individuelle en fonction de la présence d'autres facteurs pro-thrombotiques héréditaires ou acquis, du type et du degré du déficit, de la récurrence de l'évènement et de l'histoire familiale [25-27]. Ainsi, le suivi des patients s'avère indispensable afin d'évaluer l'impact à long terme de ces anomalies et d'établir, par un contrôle biologique

à distance, les vrais déficits des déficits transitoires, afin d'instituer d'éventuelles mesures thérapeutiques.

CONCLUSION

Les déficits en protéines C et S semblent jouer un rôle important dans la survenue d'un IDM chez le jeune, mais aussi dans la survenue d'accidents thrombo-emboliques dans les suites de l'IDM. La découverte de telles anomalies impose donc un suivi régulier afin de discuter un traitement de prévention secondaire si le déficit congénital est confirmé.

La place des déficits en antithrombine semble plus modeste dans les thromboses artérielles. Néanmoins, elles pourraient avoir un rôle pronostique à long terme.

Références

1. Fournier JA, Cabezon S, Cayuela A, Ballesteros SM, Cortacero JAP, De La Llera LSD. Long-term prognosis of patients having acute myocardial infarction when <40 years of age. *Am J Cardiol* 2004; 94: 989-92.
2. Imazio M, Bobbio M, Bergerone S, Barlera S, Maggioni AP. Clinical and epidemiological characteristics of juvenile myocardial infarction in Italy: the GISSI experience. *Ital Cardiol* 1998; 28: 505-12.
3. Soare A M, Popa C. Deficiencies of Proteins C, S and Antithrombin and activated Protein C resistance – Their involvement in the occurrence of arterial thromboses. *J Med Life* 2010; 3: 412-5.
4. Mohanty D, Ghosh K, Khare A, Kulkarni B. Thrombophilia in coronary artery disease: A double jeopardy. *Indian J Med Res* 2004; 120: 13-23.
5. Reitsma PH. Is hypercoagulability an issue in arterial thrombosis? *No. J Thromb Haemost* 2004; 2: 692.
6. Spronk HMH, Van der Voort D, Cate HT. Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship. *Thromb J*. 2004; 2: 12.
7. Segev A, Ellisb MH, Segeva F et al. High prevalence of thrombophilia among young patients with myocardial infarction and few conventional risk factors. *Int J Cardiol*. 2005; 98: 421-4.
8. Khare A, Ghosh K, Shetty S, Kulkarni B, Mohanty D. Combination of thrombophilia markers in acute myocardial infarction of the young. *Indian J Med Sci*. 2004; 58: 381-8.
9. Iacoviello L, Roncagioni MC, Amore C et al. Hemostatic factors and family history of thrombosis in patients with a myocardial infarct: a case-control study. [The participants in GISSI-2-Efrim. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico]. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 769-76.
10. Bakhtawar K, Jan-Leendert P, NicJ, Van der Meer J. Hereditary deficiency of protein C or protein S confers increased risk of arterial thromboembolic events at a young age. *Circulation* 2008;118: 1659-67.
11. Sakata T, Kario K, Katayama Y et al. Analysis of 45 episodes of arterial occlusive disease in Japanese patients with congenital protein C deficiency. *Thromb Res*.1999; 94: 69-78.
12. Wiesel ML, Borg JY, Grunebaum L et al. Influence of protein S deficiency on the arterial thrombosis risk. *Presse Med*. 1991; 20: 1023-7.
13. Linnemann B, Schindewolf M, Zgouras D, Erbe M, Jarosch-Preusche M, Lindhoff-Last E. Are patients with thrombophilia and previous venous thromboembolism at higher risk to arterial thrombosis? *Tromb Res* 2008; 121: 743-50.
14. Celik M, Altintas A, Celik Y, Karabulut A, Ayyildiz O. Thrombophilia in young patients with acute myocardial infarction. *Saudi Med J*. 2008;29: 48-54.
15. Callas PW, Tracy RP, Bovill EG, Cannon CB, Thompson B, Mann KG. The association of anticoagulant protein concentrations with acute myocardial infarction in the Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II (TIMI II) Trial. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 5: 53-60.
16. Ogawaa M, Abea S, Saigoa M et al. Homocysteine and hemostatic disorder as a risk factor for myocardial infarction at a young age. *Thromb Res*. 2003; 109: 253-8.
17. Rallidis LS, Belesi CI, Manioudaki HS et al. Myocardial infarction under the age of 36: prevalence of thrombophilic disorders. *Thromb Haemost*. 2003; 90: 272-8.
18. Cortellaro M, Boschetti C, Cofrancesco E et al. The PLAT Study: Hemostatic function in relation to atherothrombotic ischemic events in vascular disease patients. Principal results. *Arterioscler Thromb*. 1992; 12: 1063-70.
19. Rezende SM, Simmonds RE, Lane DA. Coagulation, inflammation, and apoptosis: different roles for protein S and the protein S-C4b binding protein complex. *Blood*. 2004; 103:1192-1201.
20. Sargento L, Saldanha C, Monteiro J, Perdigao C, Silva JM. Long-term prognostic value of protein C activity, erythrocyte aggregation and membrane fluidity in transmural myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2005; 94: 380-8.
21. Pelkonen KM, Wartiovaara-Kautto U, Nieminen MS, Ahonen K, Sinisalo J. Low normal level of protein C or of antithrombin increases risk for recurrent cardiovascular events. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16: 275-80.
22. Hayashi K, Sone T, Kondoh J et al. Prevalence of activated protein C resistance in acute myocardial infarction in Japan. *Jpn Heart J*. 1997; 38:769-78.
23. Saigo M, Waters DD, Abe S et al. Soluble Fibrin, C-Reactive Protein, Fibrinogen, Factor VII, Antithrombin, Proteins C and S, Tissue Factor, DDimer, and Prothrombin Fragment 1 + 2 in men with acute myocardial infarction <45 years of age. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1410-3.
24. Thompson SG, Fechtrop C, Squire E, et al. Antithrombin III and fibrinogen as predictors of cardiac events in patients with angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16: 357-62.
25. Jurcut R, Floriann A, Deleanu D. Atherothrombosis in 2 vascular territories in a young woman: Importance of thrombophilia testing. *Clin Appl Thromb/Haemost* 2011 17: 108-13.
26. Baglin TP, Keeling M, Watson HG for the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition-2005 update. *Br J Haematol*. 2006; 132: 277-85.
27. De Stefano V, Finazzi G, Mannuccio PM. Inherited Thrombophilia: Pathogenesis, Clinical Syndromes, and Management. *Blood* 1996; 87: 3531-44.