

Thrombophilie : Déficits en protéine C, en protéine S et en antithrombine



Thrombosis Canada
Thrombose Canada

Objectif :

Aider les praticiens à prendre en charge les patients présentant un déficit soupçonné ou confirmé en protéine C, en protéine S ou en antithrombine (AT), en concertation avec un spécialiste des thromboses.

Contexte :

La protéine C, la protéine S et l'AT sont des anticoagulants endogènes qui participent à l'équilibre hémostatique. Produites en quantité insuffisante, elles peuvent entraîner un état thrombogène qui accroît le risque de thromboembolie veineuse (TEV), surtout de thrombose veineuse profonde (TVP), ou d'embolie pulmonaire (EP). Aucun lien clair n'a été établi entre de tels déficits et une hausse du risque de thrombose artérielle. Des données peu abondantes et de piètre qualité portent à croire que le déficit en protéine C et en protéine S pourrait être associé à une légère augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique, surtout chez les jeunes adultes; la portée clinique de cette observation reste toutefois à préciser. Quoique rare, le déficit en protéine C, en protéine S ou en AT peut être d'origine héréditaire (en tant que caractère autosomique dominant). En effet, ce type de déficit touche de 1 personne sur 300 à 1 personne sur 3000 dans la population générale et moins de 5 % des patients souffrant d'une TVP ou d'une EP non provoquée (ou idiopathique). La forme acquise de ces déficits est plus répandue. Par exemple, les taux de protéine S baissent pendant la grossesse, après l'accouchement et chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. La synthèse de la protéine C et de la protéine S étant tributaire de la vitamine K, tout traitement par un antagoniste de cette dernière, par exemple la warfarine, entraîne une baisse des taux de ces protéines. Un déficit en AT peut apparaître chez des patients atteints d'un syndrome néphrotique et chez ceux soumis à une chimiothérapie à base d'asparaginase-L. Enfin, ces trois protéines sont en quantité insuffisante chez les patients affligés d'une hépatopathie avancée et peuvent l'être aussi chez des patients aux prises avec une thrombose aiguë étendue.

Dans quelles circonstances faut-il vérifier si un patient présente un déficit en protéine C, en protéine S et en AT?

Il faut consulter un spécialiste avant de rechercher une thrombophilie chez les patients atteints d'une TVP ou d'une EP. Cette prudence s'explique du fait que les résultats d'analyse positifs confirmés ont rarement une incidence sur la prise en charge du patient et qu'ils peuvent prolonger indûment son traitement ou mener à la réalisation injustifiée d'analyses chez les membres de sa famille; des résultats négatifs peuvent donner un faux sentiment de sécurité quant au risque de récurrence d'une TVP ou d'une EP, ou au risque d'un premier incident de ce genre chez les proches. La découverte de déficits dénués d'expression clinique chez des proches peut aussi donner à ces derniers une perception déformée de leur santé, perturber leur vie et nuire à leur situation en regard de leur assurance invalidité.

Quels patients ne doivent pas être soumis à des analyses pour dépister un déficit en protéine C, en protéine S ou en AT?

- La plupart des patients atteints d'une TEV, même à des sièges inhabituels, à moins d'une discussion avec des experts en la matière.
- Les patients atteints d'une thrombose qui a pu être reliée à un facteur causal cliniquement reconnaissable (p. ex., une intervention chirurgicale).
- Les patients victimes d'une thrombose artérielle, d'un accident vasculaire cérébral ischémique ou d'un infarctus du myocarde.
- Les patients atteints d'une TVP ou d'une EP aiguë (ou toute autre maladie aiguë), puisque l'acuité de leur état peut avoir entraîné une baisse de leurs taux de protéine C, de protéine S et d'AT, ce qui laisserait présumer, à tort, que le patient est en déficit.
- Les patients qui suivent déjà une anticoagulothérapie :
 - Les taux de protéine C et de protéine S baissent considérablement chez les patients traités par un antagoniste de la vitamine K, tel que la warfarine, ce qui laisserait présumer, à tort, que le patient est en déficit;
 - Les résultats des dosages fonctionnels de la protéine C, de la protéine S et de l'AT peuvent être faussés chez les patients qui prennent des anticoagulants oraux directs (AOD), d'où le manque de précision de ces analyses;
 - Les taux d'antithrombine peuvent être artificiellement faibles chez les patients traités par une héparine non fractionnée (HNF), par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou par du fondaparinux.
- Les femmes enceintes, ayant accouché depuis peu ou prenant des contraceptifs oraux, puisque leur taux de protéine S sera légèrement ou moyennement réduit de toute façon.

Que se passe-t-il quand un patient est en déficit de protéine C, de protéine S ou en AT (mais indemne de thrombose)?

- Un diagnostic de présomption de déficit en protéine C, en protéine S ou en AT doit uniquement être posé après consultation d'un spécialiste en raison du risque d'erreur imputable à des résultats faussement positifs et, par la suite, de la nécessité de prodiguer au patient et à sa famille des conseils fondés sur une médecine factuelle.
- Les patients atteints d'un déficit en protéine C, en protéine S ou en AT confirmé et indemnes de thrombose doivent recevoir des conseils adaptés à leur situation à propos des symptômes de TEV et du risque de TEV associé à une grossesse, de l'emploi de contraceptifs oraux, d'une intervention chirurgicale et d'autres situations comportant un risque élevé de TEV.
- Il convient de consulter un spécialiste au sujet de la thromboprophylaxie pour tout patient atteint d'un déficit en protéine C, en protéine S ou en AT vivant une situation particulièrement risquée, telle qu'un traumatisme, une intervention chirurgicale ou une grossesse.

Comment les patients atteints de thrombose et d'un déficit en protéine C, en protéine S ou en AT doivent-ils être pris en charge?

Il est conseillé de consulter un spécialiste pour tout patient que l'on sait atteint d'un déficit en protéine C, en protéine S ou en AT, qui est victime d'une TVP ou d'une EP aiguë. Normalement, l'anticoagulothérapie d'attaque est semblable à celle utilisée chez les patients exempts d'un tel déficit. Cela dit, il faut tenir

compte des importantes mises en garde énoncées ci-après. Comme c'est le cas pour les autres patients, la durée de l'anticoagulothérapie dépend de la présence ou de l'absence d'un facteur déclenchant. Elle doit durer 3 mois au moins, voire à long terme chez bien des patients présentant ces affections.

- **Déficit en AT** : Comme l'activité anticoagulante de l'HNF, des HBPM et du fondaparinux repose sur l'inhibition de l'AT, il se peut que les patients en déficit de cette protéine soient réfractaires aux doses usuelles de ces anticoagulants et aient donc besoin de doses plus fortes, ce qui serait évident, par exemple, si des doses habituellement suffisantes d'HNF ne parvenaient pas à prolonger le temps de thromboplastine partielle activée (aPTT). L'activité anti-Xa de l'HNF et des HBPM peut être affaiblie chez les patients atteints d'un déficit en antithrombine. Le recours à des anticoagulants qui n'agissent pas sur l'AT (p. ex., l'argatroban ou les anticoagulants oraux directs [OAD]) peut alors être envisageable malgré les données probantes limitées sur cette population.
- **Déficit en protéine C** : Les patients atteints de ce déficit qui sont affligés d'une TVP ou d'une EP aiguë peuvent être pris en charge de la même manière que ceux qui en sont indemnes, à l'aide d'AOD ou d'une anticoagulothérapie par voie parentérale/de warfarine. Toutefois, étant donné que la warfarine abaisse systématiquement les taux de protéine C, elle les réduira rapidement encore plus chez les patients en déficit de cette protéine, d'où la création possible d'un milieu thrombogène pouvant se solder par une nécrose cutanée induite par la warfarine. C'est pourquoi, avant d'y mettre fin, le traitement d'attaque par l'HBPM, l'HNF ou le fondaparinux doit se superposer à celui par la warfarine pendant 5 jours au minimum et jusqu'à ce que le rapport international normalisé (RIN) soit égal ou supérieur à 2,0 pendant au moins deux journées consécutives. Il ne faut pas commencer à administrer de la warfarine aux patients atteints d'un déficit en protéine C sans d'abord s'assurer qu'ils sont protégés par un anticoagulant agissant rapidement tel que l'HBPM, l'HNF ou le fondaparinux. Il faut s'abstenir d'utiliser des doses d'attaque de warfarine.
- **Déficit en protéine S** : Le traitement d'une thrombose aiguë est semblable à celui qui serait administré à un patient en déficit de protéine C.

Compte tenu de la rareté des cas de déficit en protéine C, en protéine S ou en AT dans la population, l'expérience acquise avec les AOD chez de tels patients est mince et la littérature se limite essentiellement à des rapports de cas et à des analyses d'essais cliniques réalisées a posteriori ou à d'études de cohortes. En général, d'après l'avis d'experts, les AOD ou l'anticoagulothérapie par voie parentérale/la warfarine peuvent être utilisés en toute sécurité en cas de déficit en protéine C ou en protéine S. Les données probantes à l'appui de l'utilisation des AOD en cas de déficit en AT sont limitées, mais l'utilisation de ces agents pourrait être envisagée après la consultation d'un expert.

Si les AOD sont utilisés pour le traitement d'un déficit en protéine C, en protéine S ou en AT, il est conseillé d'éviter de réduire la dose pendant la phase du traitement prophylactique à long terme.

Comment les patients atteints d'un déficit en protéine C, en protéine S ou en AT doivent-ils être pris en charge lorsqu'ils doivent subir une opération chirurgicale?

Il se peut que les patients atteints de ce type de déficit soient plus exposés aux TEV périopératoires. Il convient donc de consulter un spécialiste pour les protéger au moyen d'une thromboprophylaxie adaptée à leur cas. Chez certains patients présentant un déficit en AT, il est possible d'utiliser un concentré de cette protéine pour en augmenter les taux peu de temps avant et après l'opération. Il peut aussi être employé pendant une grossesse pour prévenir les TVP et les EP chez certaines patientes atteintes d'un déficit en AT. Il existe aussi un concentré de protéine C, mais pas pour la protéine S.

Enfants :

Dans la mesure du possible, les enfants atteints d'une thromboembolie et ceux en déficit de protéine C, de protéine S ou d'AT doivent être pris en charge par des pédiatres ayant acquis un vaste savoir-faire dans le traitement des thromboembolies. Sinon, il est recommandé de faire appel à un néonatalogiste/pédiatre et à un hématologue pour adultes et de consulter un hématologue pour enfants d'expérience.

Grossesse :

Voir le **Guide clinique** intitulé [Thromboprophylaxie pendant la grossesse](#) pour obtenir des renseignements sur la prévention des TEV pendant la grossesse chez les femmes en déficit de protéine C, de protéine S ou d'AT.

Autres guides cliniques utiles de Thrombose Canada :

- [Thromboprophylaxie pendant la grossesse](#)
- [Thrombophilie : Facteur V de Leiden et mutation du gène de la prothrombine](#)

Références :

Chiasakul T, et al. Inherited thrombophilia and the risk of arterial ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc 2019;8(19):e012877.

Cohoon KP et Heit JA. Inherited and secondary thrombophilia. Circulation, 2014;129(2):254-257.

Croles, FN, et al. Monitoring of heparins in antithrombin-deficient patients. Thromb Res 2019;175:8-12.

Croles FN, et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and Bayesian meta-analysis. BMJ 2017;359:4452.

Crowther MA et Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. Ann Intern Med 2003;138(2):128-134.

Elena Campello, et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Inherited Thrombophilia and Venous Thromboembolism: A Prospective Cohort Study. JAHA 2020;9(23):e018917.

James AH, et al. Management of hereditary antithrombin deficiency in pregnancy. Thromb Res 2017;157:41-45.

Lipe B et Ornstein DL. Deficiencies of natural anticoagulants, protein C, protein S, and antithrombin. Circulation 2011;124(14):e365-e368.

MacCallum P, et al. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. BMJ 2014;349:g4387.

Serrao A, et al. Direct oral anticoagulants in patients affected by major congenital thrombophilia. Mediterr J Hematol Infect Dis 2019;11(1):e2019044.

Skelley JW, et al. The use of direct oral anticoagulants in inherited thrombophilia. J Thromb Thrombolysis 2017;43:24-30.

Date de cette version : 19 février 2024

Veuillez noter que l'information fournie aux présentes ne doit pas remplacer les conseils médicaux de votre médecin ou d'un autre professionnel de la santé. Si vous avez des questions précises à propos d'un problème médical, vous devriez consulter sans attendre votre médecin ou d'autres professionnels de la santé. Il ne faut jamais ignorer un conseil médical ou mettre fin à un traitement sur la foi des renseignements fournis aux présentes.