

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2011

THESE N°: 145

**DEFICIT EN PROTEINE C
ET THROMBOSES ARTERIELLES**
A PROPOS D'UN CAS AVEC REVUE DE LA LITTERATURE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr Ismaïl EL ANTRI

Né le 23 Février 1985 à Taza

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Déficit - Protéine C - Thrombose - Artérielle.

JURY

Mr. A. BAITE

Professeur Agrégé de Réanimation Anesthésie

Mr. A. BELMEKKI

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

Mr. A. ABOUZAHIR

Professeur Agrégé de Médecine Interne

Mr. T. AMEZYANE

Professeur Agrégé de Médecine Interne

PRESIDENT &
RAPPORTEUR

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*
12. Pr. BENOMAR M'hammed
13. Pr. BENSOUA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek *
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSALIM Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain *
31. Pr. IRAQI Ghali
32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor*
43. Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- 48. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 49. Pr. ADNAOUI Mohamed
- 50. Pr. AOUNI Mohamed
- 51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 53. Pr. CHAD Bouziane
- 54. Pr. CHKOFF Rachid
- 55. Pr. KHARBACH Aïcha
- 56. Pr. MANSOURI Fatima
- 57. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 58. Pr. SEDRATI Omar*
- 59. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 61. Pr. ATMANI Mohamed*
- 62. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
- 64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
- 67. Pr. BENSOUDA Yahia
- 68. Pr. BERRAHO Amina
- 69. Pr. BEZZAD Rachid
- 70. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 71. Pr. CHANA El Houssaine*
- 72. Pr. CHERRAH Yahia
- 73. Pr. CHOKAIRI Omar
- 74. Pr. FAJRI Ahmed*
- 75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
- 76. Pr. KHATTAB Mohamed
- 77. Pr. NEJMI Maati
- 78. Pr. OUAALINE Mohammed*
- 79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
- 80. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

81. Pr. AHALLAT Mohamed
82. Pr. BENOUDA Amina
83. Pr. BENSOUA Adil
84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
85. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
86. Pr. CHRAIBI Chafiq
87. Pr. DAOUDI Rajae
88. Pr. DEHAYNI Mohamed*
89. Pr. EL HADDOURY Mohamed
90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
91. Pr. FELLAT Rokaya
92. Pr. GHAFIR Driss*
93. Pr. JIDDANE Mohamed
94. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
95. Pr. TAGHY Ahmed
96. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

97. Pr. AGNAOU Lahcen
98. Pr. AL BAROUDI Saad
99. Pr. BENCHERIFA Fatiha
100. Pr. BENJAAFAR Nouredine
101. Pr. BENJELLOUN Samir
102. Pr. BEN RAIS Nozha
103. Pr. CAOUI Malika
104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
106. Pr. EL AOUAD Rajae
107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
108. Pr. EL HASSANI My Rachid
109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
111. Pr. ERROUGANI Abdelkader
112. Pr. ESSAKALI Malika
113. Pr. ETTAYEBI Fouad
114. Pr. HADRI Larbi*
115. Pr. HASSAM Badredine
116. Pr. IFRINE Lahssan
117. Pr. JELTHI Ahmed
118. Pr. MAHFOUD Mustapha
119. Pr. MOUDENE Ahmed*
120. Pr. OULBACHA Said
121. Pr. RHRAB Brahim
122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
123. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

124. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
125. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
126. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
127. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
131. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
132. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
133. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
134. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
135. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
136. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
137. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

138. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
139. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
140. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
141. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
142. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
143. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
144. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
145. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
146. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
147. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
149. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
150. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
151. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
152. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
153. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
154. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
155. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
156. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
157. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
158. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

159. Décembre 1996

160. Pr. AMIL Touriya*
161. Pr. BELKACEM Rachid
162. Pr. BELMAHI Amin
163. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
164. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
165. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
166. Pr. GAOUZI Ahmed
167. Pr. MAHFOUDI M'barek*
168. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
169. Pr. MOHAMMADI Mohamed
170. Pr. MOULINE Soumaya
171. Pr. OUADGHIRI Mohamed
172. Pr. OUZEDDOUN Naima
173. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

174. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
175. Pr. BEN AMAR Abdesselem
176. Pr. BEN SLIMANE Lounis
177. Pr. BIROUK Nazha
178. Pr. BOULAICH Mohamed
179. Pr. CHAOUIR Souad*
180. Pr. DERRAZ Said
181. Pr. ERREIMI Naima
182. Pr. FELLAT Nadia
183. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
184. Pr. HAIMEUR Charki*
185. Pr. KANOUNI NAWAL
186. Pr. KOUTANI Abdellatif
187. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
188. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
189. Pr. NAZI M'barek*
190. Pr. OUAHABI Hamid*
191. Pr. SAFI Lahcen*
192. Pr. TAOUFIQ Jallal
193. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

194. Pr. AFIFI RAJAA
195. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
196. Pr. ALOUANE Mohammed*
197. Pr. BENOMAR ALI
198. Pr. BOUGTAB Abdesslam

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale

199. Pr. ER RIHANI Hassan
200. Pr. EZZAITOUNI Fatima
201. Pr. KABBAJ Najat
202. Pr. LAZRAK Khalid (M)
Novembre 1998
203. Pr. BENKIRANE Majid*
204. Pr. KHATOURI ALI*
205. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

206. Pr. ABID Ahmed*
207. Pr. AIT OUMAR Hassan
208. Pr. BENCHERIF My Zahid
209. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
210. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
211. Pr. CHAOUI Zineb
212. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
213. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
214. Pr. EL FTOUH Mustapha
215. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
216. Pr. EL OTMANY Azzedine
217. Pr. GHANNAM Rachid
218. Pr. HAMMANI Lahcen
219. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
220. Pr. ISMAILI Hassane*
221. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
222. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
223. Pr. TACHINANTE Rajae
224. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

225. Pr. AIDI Saadia
226. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
227. Pr. AJANA Fatima Zohra
228. Pr. BENAMR Said
229. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
230. Pr. CHERTI Mohammed
231. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
232. Pr. EL HASSANI Amine
233. Pr. EL IDGHIRI Hassan
234. Pr. EL KHADER Khalid
235. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
236. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
237. Pr. HSSAIDA Rachid*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation

238. Pr. LACHKAR Azzouz
 239. Pr. LAHLOU Abdou
 240. Pr. MAFTAH Mohamed*
 241. Pr. MAHASSINI Najat
 242. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 243. Pr. NASSIH Mohamed*
 244. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

245. Pr. ABABOU Adil
 246. Pr. AOUAD Aicha
 247. Pr. BALKHI Hicham*
 248. Pr. BELMEKKI Mohammed
 249. Pr. BENABDELJLIL Maria
 250. Pr. BENAMAR Loubna
 251. Pr. BENAMOR Jouda
 252. Pr. BENELBARHDADI Imane
 253. Pr. BENNANI Rajae
 254. Pr. BENOUACHANE Thami
 255. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 256. Pr. BERRADA Rachid
 257. Pr. BEZZA Ahmed*
 258. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 259. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 260. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 261. Pr. CHAT Latifa
 262. Pr. CHELLAOUI Mounia
 263. Pr. DAALI Mustapha*
 264. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 265. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 266. Pr. EL HIJRI Ahmed
 267. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 268. Pr. EL MADHI Tarik
 269. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 270. Pr. EL OUNANI Mohamed
 271. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 272. Pr. ETTAIR Said
 273. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 274. Pr. GOURINDA Hassan
 275. Pr. HRORA Abdelmalek
 276. Pr. KABBAJ Saad
 277. Pr. KABIRI EL Hassane*
 278. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 279. Pr. LEKEHAL Brahim

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique

280. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
281. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
282. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
283. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
284. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
285. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
286. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
287. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
288. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
289. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
290. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

291. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
292. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
293. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
294. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
295. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
296. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
297. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
298. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
299. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
300. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
301. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
302. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
303. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
304. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
305. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
306. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
307. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
308. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
309. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
310. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
311. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
312. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
313. Pr. IKEN Ali	Urologie
314. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
315. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
316. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
317. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
318. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
319. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
320. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
321. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie

322. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 323. Pr. OUJILAL Abdelilah
 324. Pr. RACHID Khalid *
 325. Pr. RAISS Mohamed
 326. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 327. Pr. RHOU Hakima
 328. Pr. SIAH Samir *
 329. Pr. THIMOU Amal
 330. Pr. ZENTAR Aziz*
 331. Pr. ZRARA Ibtisam*

Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

332. Pr. ABDELLAH El Hassan
 333. Pr. AMRANI Mariam
 334. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 335. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 336. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 337. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 338. Pr. BOULAADAS Malik
 339. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 340. Pr. CHAGAR Belkacem*
 341. Pr. CHERRADI Nadia
 342. Pr. EL FENNI Jamal*
 343. Pr. EL HANCI ZAKI
 344. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 345. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 346. Pr. HACHI Hafid
 347. Pr. JABOUIRIK Fatima
 348. Pr. KARMANE Abdelouahed
 349. Pr. KHABOUZE Samira
 350. Pr. KHARMAZ Mohamed
 351. Pr. LEZREK Mohammed*
 352. Pr. MOUGHIL Said
 353. Pr. NAOUMI Asmae*
 354. Pr. SAADI Nozha
 355. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 356. Pr. TARIB Abdelilah*
 357. Pr. TIJAMI Fouad
358. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

359. Janvier 2005

360. Pr. ABBASSI Abdellah
361. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
362. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
363. Pr. ALLALI Fadoua
364. Pr. AMAR Yamama
365. Pr. AMAZOUZI Abdellah
366. Pr. AZIZ Nouredine*
367. Pr. BAHIRI Rachid
368. Pr. BARKAT Amina
369. Pr. BENHALIMA Hanane
370. Pr. BENHARBIT Mohamed
371. Pr. BENYASS Aatif
372. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
373. Pr. BOUKLATA Salwa
374. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
375. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
376. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
377. Pr. HAJJI Leila
378. Pr. HESSISSEN Leila
379. Pr. JIDAL Mohamed*
380. Pr. KARIM Abdelouahed
381. Pr. KENDOUISSI Mohamed*
382. Pr. LAAROUSSI Mohamed
383. Pr. LYAGOUBI Mohammed
384. Pr. NIAMANE Radouane*
385. Pr. RAGALA Abdelhak
386. Pr. SBIHI Souad
387. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
388. Pr. ZERAIDI Najia

- Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
424. Pr. AFIFI Yasser
425. Pr. AKJOUJ Said*
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
428. Pr. BENCHEIKH Razika
429. Pr. BIYI Abdelhamid*
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas

- Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique

434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique

474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussein *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUIFI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*



Dédicaces

A Allah
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenu
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde

A
FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A
SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI



Chef suprême et chef d'état major général
des forces armées royales.
Que dieu le glorifie et préserve son royaume.

A
SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN



Que dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A Monsieur le Médecin Général de Brigade

ALI ABROUQ :

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMMED HACHIM :

Professeur de médecine interne.

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération

A Monsieur le Médecin Colonel Major

KHALID LAZRAK:

Professeur de Traumatologie Orthopédie.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMMED JANATI IDRISSE:

Professeur de Chirurgie viscérale.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

HDA ABDELHAMID:

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A mon très cher père Abdellah

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites.

Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études.

L'intérêt que tu m'as accordé depuis mon enfance, ta compétence dans le domaine d'éducation et de formation, ton suivi depuis mes premiers mots jusqu'à mon doctorat m'ont permis de devenir qui je suis grâce à tes efforts .

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma gratitude, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et mon bien être.

Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et j'espère avoir été digne de ta confiance.

Puisse Dieu te garder et te procurer santé et longue vie.

A ma merveilleuse mère Fatima.

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et mon affection.

A toi maman, je dédie ce travail, que sans ton soutien, ton amour, n'aurait pu voir le jour.

Les efforts que tu as fournis ne seront jamais récompensés par quoi que ce soit, je ne pourrai te devoir que le plus grand amour et la plus grande gratitude

Tes prières ont été pour moi un grand soutien moral au long de mes études.

Veillez trouver, chère mère, dans ce travail le fruit de ton dévouement et de tes sacrifices ainsi que l'expression de ma gratitude et mon profond amour.

Puisse Dieu te préserver des malheurs de la vie, te guérir et te procurer longue vie heureuse et pleine de joie.

*A mon très cher frère Mohammed
et sa femme Hanane*

*Les mots ne sauraient exprimer l'étendue de l'affection
et l'amour que j'ai pour vous.*

Votre m'avez soutenu énormément, j'en suis très reconnaissant

*Je vous souhaite un avenir plein de joie,
de réussite et surtout de santé.*

*Je vous dédie ce travail en vous souhaitant
beaucoup de bonheur et de succès pour vous et vos enfants*

A mon cher frère Khalid et son épouse

A notre fraternité qui m'est très chère.

*Avec mon grand amour, ma reconnaissance et toute ma tendresse,
je vous souhaite un avenir plein de joie,
de réussite et surtout de santé.*

*Je vous dédie ce travail en vous souhaitant
beaucoup de bonheur et de succès pour vous et vos enfants*

A ma sœur Aouatef et son époux

A notre fraternité qui m'est très chère.

*Avec mon grand amour et toute ma tendresse,
je vous souhaite un avenir plein de joie,
de réussite et surtout de santé.*

*Je vous dédie ce travail en vous souhaitant
beaucoup de bonheur et de succès pour vous et vos enfants*

A mes chers frères et soeurs

A notre fraternité qui m'est très chère.

*Avec mon grand amour et toute ma tendresse,
je vous souhaite un avenir plein de joie,
de réussite et surtout de santé.*

*Je vous dédie ce travail en vous souhaitant
beaucoup de bonheur et de succès,*

A tous mes amis et camarades de promotion

Achraf, Youssef, Ismail, Abdalkrim....

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur,
de santé et de réussite.*

A mes Amis d'enfance et de toujours

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis citer

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin
à l'élaboration de ce travail.*

*A tous ceux qui ont pour mission cette pénible
tâche de soulager l'être humain et d'essayer de lui procurer
le bien-être physique, psychique et social.*



Remerciements

A notre Maître Président et Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur A. BAYTE

Professeur agrégé de Réanimation

Votre sérieux, votre compétence, votre implication, votre dévouement et votre sens du devoir nous ont énormément marqué.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur A.BELMEKKI
Professeur agrégé d'Hématologie Biologique

Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous vous remercions ce grand honneur que vous nous faites.

Veillez accepter, cher maître, ce travail avec toute notre estime et haute considération.

A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur T.AMEZYANE
Professeur agrégé en Médecine Interne

Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres de notre jury.

Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos qualités d'enseignant et votre compétence.

A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur A.ABOUZAHIR
Professeur agrégé en Médecine Interne

Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et une simplicité émouvante.

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de cette thèse.

Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et profond respect.

Liste des abreviations

AC : anticorps.

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

APL : antiphospholipide.

AVCH : accident vasculaire cérébral hémorragique.

AVCI : accident vasculaire cérébral ischémique.

AVK : antivitamine-k.

C4BP : C4 binding protein.

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.

Da : dalton.

DPC : déficit en protéine C.

ECG : électrocardiogramme.

Elisa : enzyme linked immuno-sorbent assay.

GLA : acide gammacarboxyglutamique

HBPM : héparine de bas poids moléculaire.

HIV : virus de l'immunodéficience humaine..

HMIMV : hôpital militaire d'instruction Mohammed V.

IDM : infarctus du myocarde.

Kb : kilobits.

LDL : low density lipoprotein.

LEAD: lupus érythémateux aigu disséminé.

MTEV: maladie thromboembolique veineuse.

PAI1: plasminogen activator inhibitor 1.

PC : protéine C.

PCa : protéine C activée.

PS : protéine S.

TCA : temps de céphaline + activateur.

TDM : tomodensitométrie.

TM : thrombomoduline.

TP : taux de prothrombine.

tPAI : inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène.

PPSB : prothrombine, proconvertine, Stewart et facteur antihémophilique B.

RPCA : résistance à la protéine C activée.

VDRL : veneral disq research laboratory.

Sommaire

INTRODUCTION	1
OBSERVATION CLINIQUE	3
RAPPELS GENERAUX	14
I. RAPPEL DE L'HEMOSTASE	14
II. LE SYSTEME DE LA PROTEINE C	17
1. Structure et gène:	17
1/1 La protéine C	17
Structure	17
Gène de la PC	20
1/2 La Protéine S.....	20
Structure	20
Gène de la PS	22
1/3 La Thrombomoduline	23
Structure	23
Gène de la TM.....	23
2. Activation de la Protéine C :	25
3. Action anticoagulante de la PCa :	27
4. Action profibrinolytique de la PCa	28
III. REGULATION DU SYSTEME DE LA PC	29
IV. DOSAGE DES ELEMENTS DU SYSTEME DE LA PC	32
1. Dosage de la protéine C.....	32
1/1 Dosage du taux antigénique	32
1/2 Dosage de l'activité biologique	33
a. Les méthodes de référence	33

b. Méthode actuelle	33
1/3- Résultats et variations physiologiques	34
2. Dosage de la protéine S	34
2/1 Dosage du taux antigénique	34
2/2- Dosage de l'activité biologique	34
3. Dosage de la thrombomoduline.....	35
4. Dosage de la C4BP	35
DISCUSSION.....	38
I.DIAGNOSTIC DU DEFICIT CONSTITUTIONNEL EN PROTEINE C	39
1. Manifestations cliniques du déficit en protéine C	39
1/1 Définitions	39
1/2 Prévalence du déficit en protéine C	41
1/3 déficit en PC et maladie thromboembolique veineus.....	41
1/4 Déficit en PC et infarctus du myocarde	44
1/5 Déficit en PC et accidents vasculaires cérébraux ischémiques	45
1/6 Déficit en PC et autres accidents artériels	50
1/7 Déficit en PC et plusieurs accidents thrombotiques artériels à la fois ...	51
2. L'enquête familiale	52
3. Diagnostic biologique du déficit en PC	53
3/1 Les limites du dosage de la PC	54
a. L'activité antigénique	54
b. L'activité biologique	56
3/2 Modalités du dosage	57
3/3 Bases moléculaires du déficit en PC	58
3/4 Critères diagnostiques du déficit en PC	58

3/5 En pratique	59
4. Déficits acquis en protéine C	60
4/1 Atteintes hépatiques	60
4/2 CIVD	61
4/3 Période postopératoire.....	61
4/4 Hémopathies et cancers	62
4/5 Diabète	62
4/6 Atteinte rénale	63
a. Insuffisance rénale	63
b. Syndrome néphrotique	64
4/7 Anticorps anti-phospholipides	64
4/8 Grossesse.....	65
II. DIAGNOSTIC DU DEFICIT EN PROTEINE S	66
1.Types du déficit	66
2. Prévalence.....	67
3. Manifestations cliniques du déficit en PS	67
4. bases moléculaires	68
5. Diagnostic biologique du déficit en PS	68
III. BILAN DE THROMBOPHILIE.....	70
1. Indications d'un bilan de thrombophilie	70
2. Résistance à la PC activée:	72
2/1 Définition.....	72
2/2 risque thromboembolique veineux	72
2/3 risque thrombotique artériel	73
2/4 Diagnostic biologique	73

a. Mesure plasmatique	73
b. Recherche de la mutation Arg 506 Gln du facteur V	74
3. Mutation 20210 G > A du gène de la prothrombine	74
3/1 Définition	74
3/2 Risque thromboembolique veineux	75
3/3 Risque thrombotique artériel	75
3/4 Diagnostic biologique	75
IV. TRAITEMENT DU DEFICIT EN PC	76
1. Traitement curatif	76
2. Traitement préventif	79
CONCLUSION	80
RESUMES	80
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	80



Introduction

La protéine C (PC) est un inhibiteur physiologique de la coagulation, vitamine-K dépendante, synthétisée dans le foie. Elle circule à l'état inactif dans le plasma, et se trouve activée au niveau de la cellule endothéliale par la thrombine, en présence de deux cofacteurs : la protéine S et la thrombomoduline. Il est établi que son déficit constitutionnel est à l'origine de 5% environ des thromboses veineuses récidivantes, touchant surtout les sujets jeunes[1]. Mais, depuis quelques années, certains cas de thromboses artérielles cérébrales ou périphériques, chez des patients déficitaires en PC ont été rapportés. Il nous est apparu intéressant de préciser, à partir d'une observation clinique et de la revue de la littérature, si un déficit constitutionnel en PC représente un véritable facteur de risque d'accidents thromboemboliques artériels. Nous mettons le point aussi dans ce travail sur les difficultés du diagnostic biologique, les principales étiologies du déficit acquis et les causes les plus fréquentes de la thrombophilie constitutionnelle. Nous discutons également les modalités thérapeutiques et la place de la génétique dans ce type de déficit.



Nous rapportons l'observation clinique d'une femme âgée de 59ans. Admise le 19/11/2010 au service de réanimation chirurgicale de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat(HMIMV) pour prise en charge d'un trouble de conscience suite à une séance de thrombolyse d'un syndrome coronarien aigu. C'est une femme ménopausée, ayant présenté à l'âge de 49 ans un accident vasculaire cérébral ischémique compliqué d'une hémiparésie droite, avec bonne récupération après traitement et rééducation fonctionnelle. Par ailleurs il n'y a pas de notion de diabète ni d'hypertension artérielle documentée dans ses antécédents personnels. L'enquête familiale n'a pas pu être réalisée. La patiente a présenté deux jours avant son admission un syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST en antéro-septo-apical (voir tracé ECG : **Figure1et2**) thrombolysé à la cinquième heure (H5) du début de la douleur à l'hôpital militaire de Laayoune.

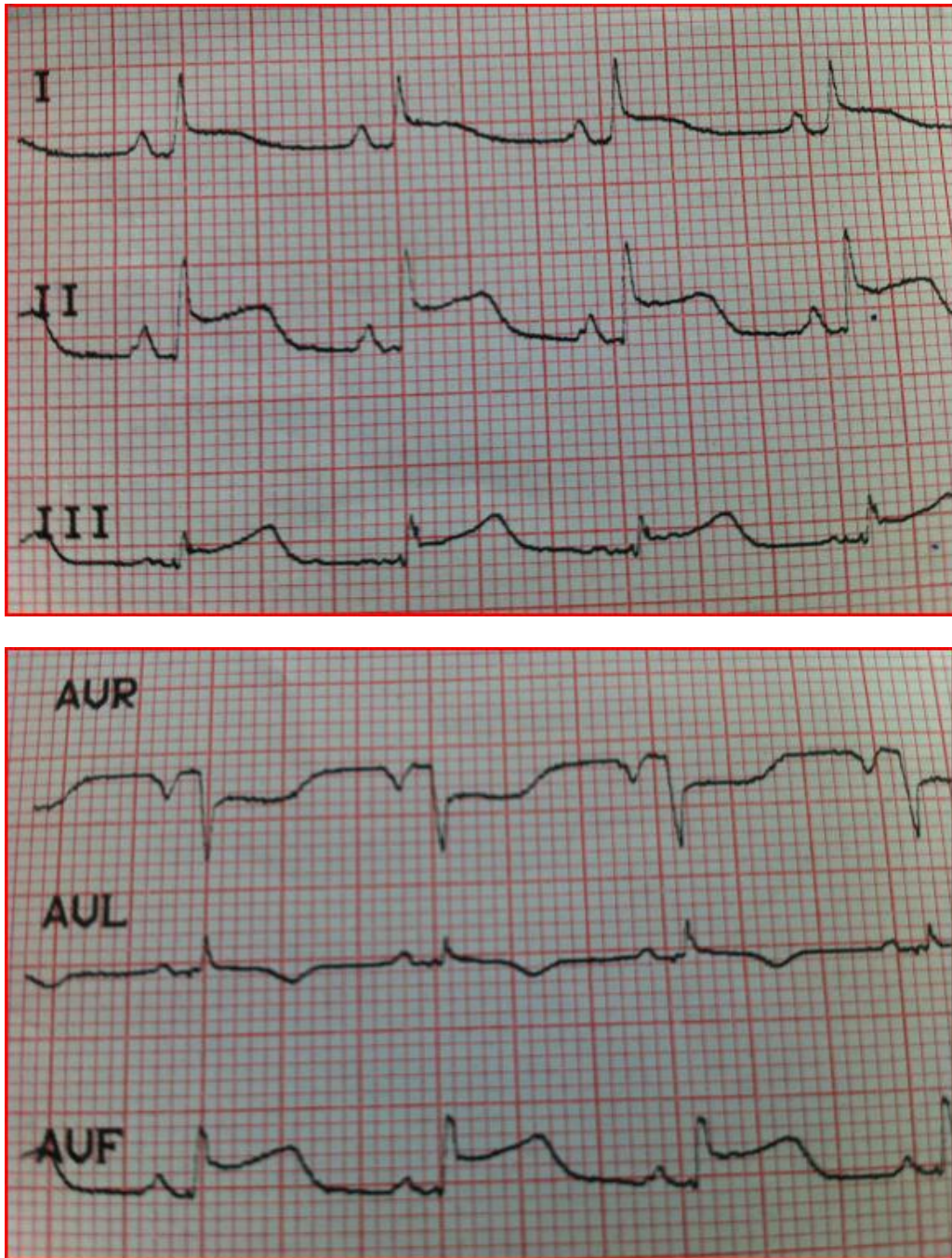


Figure 1 : Tracé ECG: dérivation périphériques

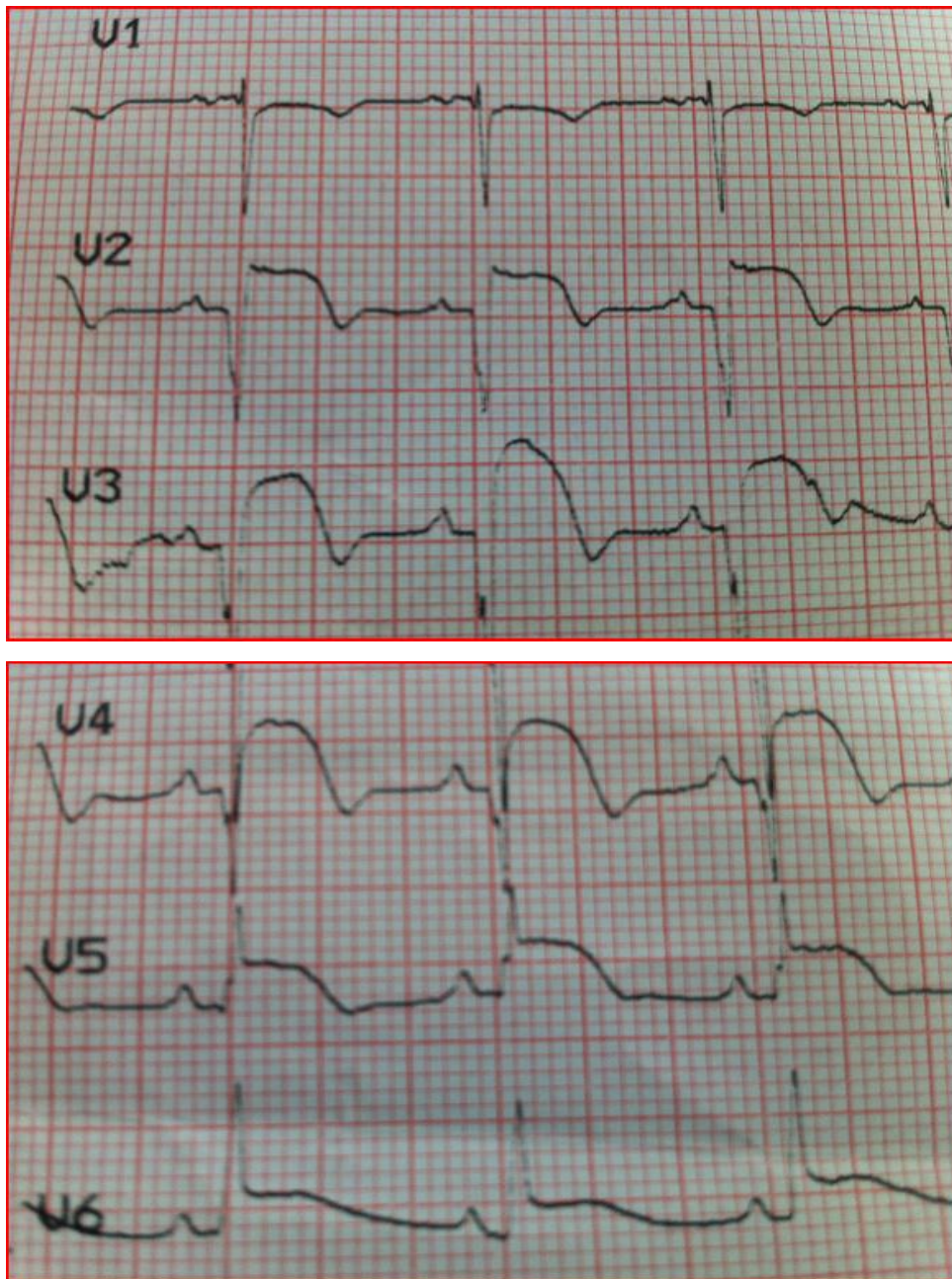


Figure 2 : Tracé ECG : dérivations Précordiales

Au cours de la thrombolyse la patiente a présenté une altération de l'état de conscience avec un score de Glasgow à 11/15 (GCS à 11) et une hémiparésie droite avec participation faciale. Une tomodensitométrie réalisée en urgence a objectivé un hématome frontal gauche sous cortical de 3cm de diamètre sans effet de masse, associé à des lésions ischémiques séquellaires (voir TDM cérébrale : **Figure3**).

L'indication chirurgicale n'a pas été retenue. Il a été proscrit tout traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire. Patiente mise sous bêtabloqueur, statine et inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

La patiente a été transférée par voie aérienne au service de réanimation chirurgicale de l'HMIMV le 19/11/2010 pour prise en charge.

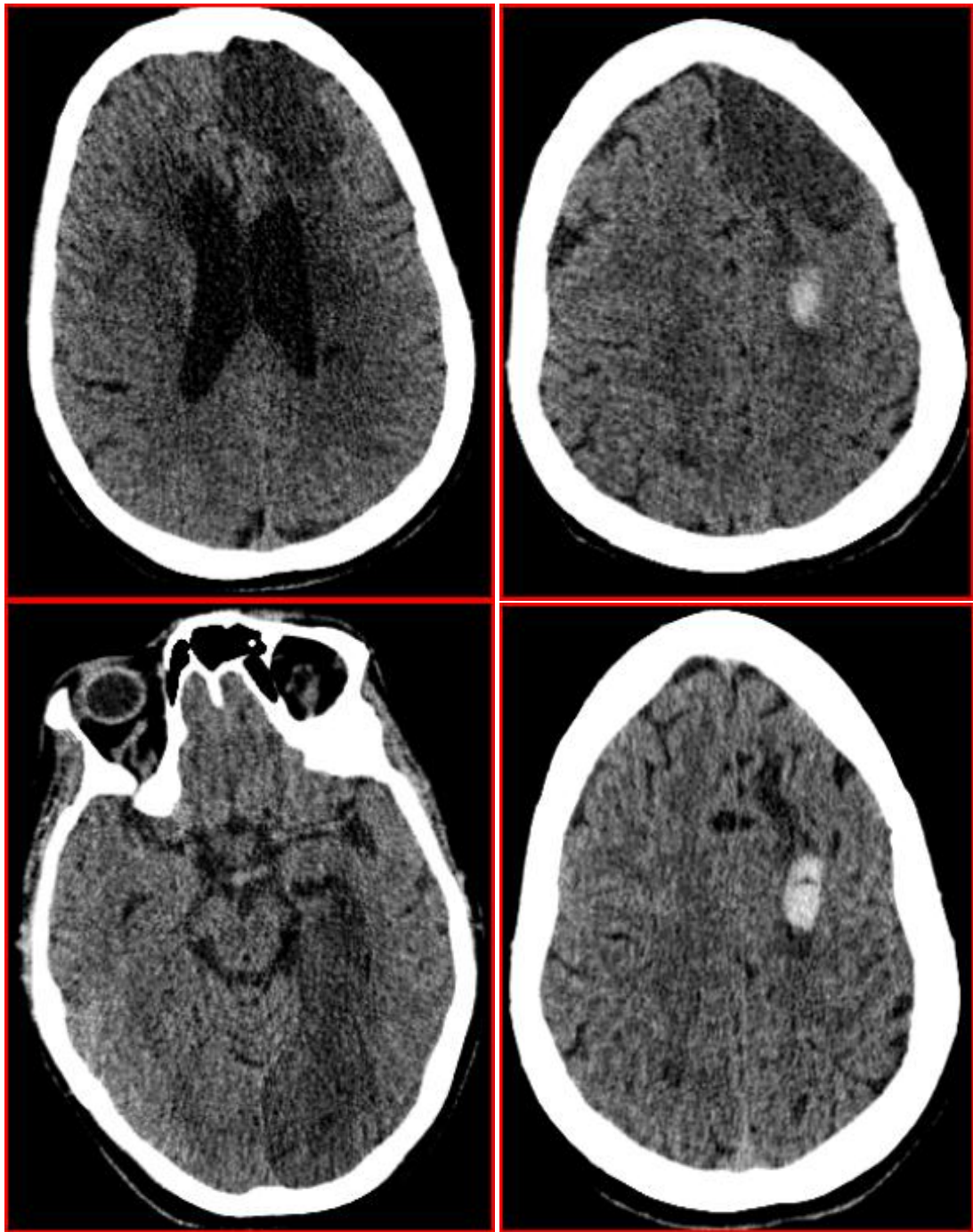


Figure 3 : Images TDM cérébrale

L'examen à l'admission trouvait une patiente d'apparence maigre, obnubilée avec GCS à 13, hémiparalysée du côté droit, stable sur le plan hémodynamique avec une tension artérielle à 115 mm hg de systolique et 75 mm hg de diastolique et une fréquence cardiaque à 70 battements par minute. L'examen pleuro-pulmonaire trouvait une patiente eupnéique avec une saturation artérielle de l'oxygène à 96% (SaO₂) sous 3 litre d'oxygène par minute, sans anomalies à l'auscultation pleuro-pulmonaire. L'électrocardiogramme montrait la persistance du sus-décalage dans le même territoire avec poussée d'une onde q de nécrose. Alors que l'échographie transthoracique objectivait une fraction d'éjection à 25%, une akinésie septale et une hypokinésie apicale sans thrombus intra-cavitaire. Par ailleurs un épanchement péricardique minime a été signalé (voir images : échographie cardiaque transthoracique : **Figure4**).

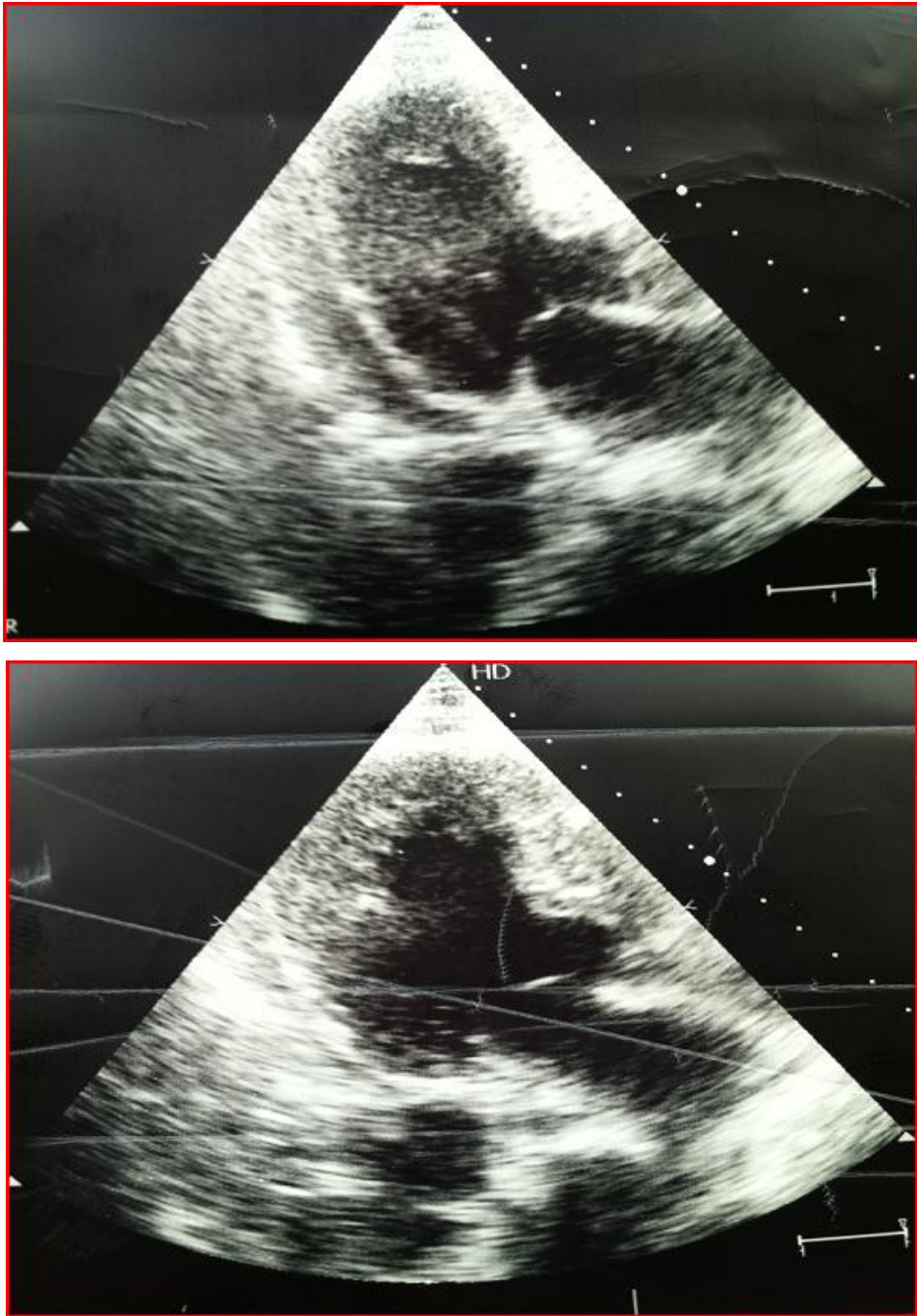


Figure 4 : Images: Echographie cardiaque transthoracique

Le bilan biologique initial montrait : - Une élévation du taux des enzymes cardiaques :(voir tableau bilan biologique). - Un bilan lipidique normal en dehors d'une baisse modérée du taux d'HDL cholestérol à 0.30g/l- Absence de signes biologiques de coagulation intra-vasculaire disséminée.

Tableau 1 : BILAN BIOLOGIQUE (ENZYMES CARDIAQUES + HEMOSTASE)

Elément	Troponine	ASAT	CPK	LDH	PLQ	TCA	TP
biologique	Ng/ml	UI/l	UI/l	UI/l	Elm/mm³	(s)	%
Valeurs							
Dosage1	28	137	313	1577	197000	31/31	60
Dosage2	25	135	216	1420	174000	31/31	73
Dosage3	15.04	195	74	1188	168000	43/31	87

L'évolution a été marquée par l'installation brutale au troisième jour de l'hospitalisation d'une détresse respiratoire secondaire à une thrombose massive de l'artère pulmonaire droite et ses branches de division objectivée à l'angio-scanner thoracique. (Voir images radiologiques : **Figure5**)

Devant ces accidents artériels thrombotiques multiples, un bilan de thrombophilie a été demandé montrant :- Un taux d'activité de protéine C à 45 % (70à130%)- Un taux d'antithrombine III à 103%- Un taux de protéine S à 141% Malgré les mesures de réanimation la patiente est décédée dans un tableau de détresse respiratoire et d'instabilité hémodynamique

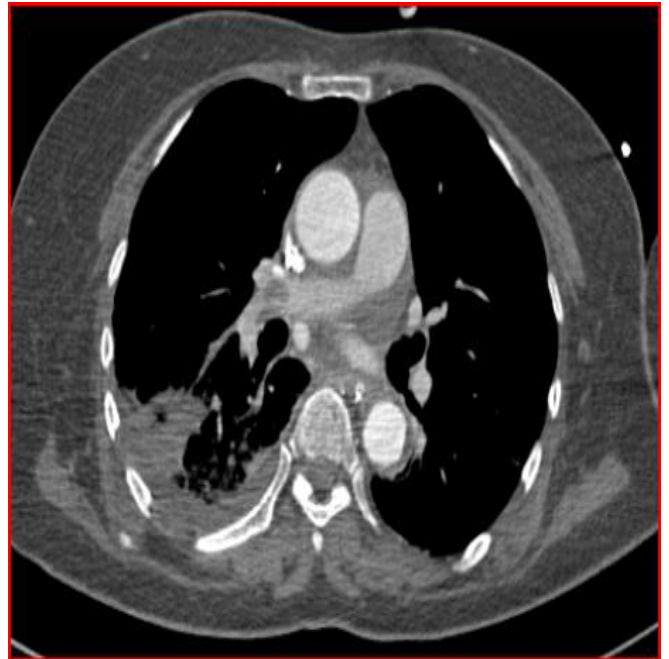
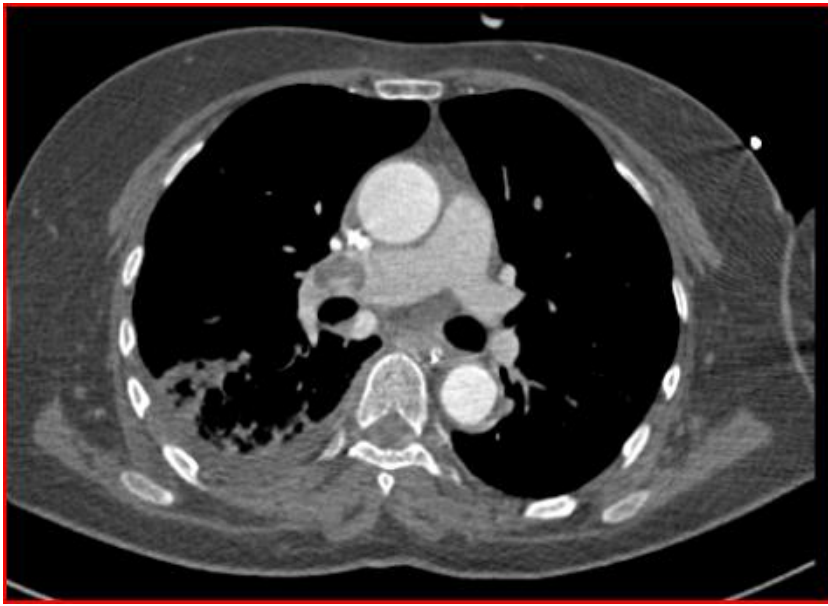


Figure 5 : Images: Angioscanner thoracique

Au total nous rapportons ici le cas clinique d'une femme âgée de 59 ans, ayant présenté à un âge jeune un accident vasculaire cérébral ischémique sans facteurs de risques cardiovasculaires. Dix ans après, la patiente développe deux autres accidents artériels thrombotiques à la fois : le premier intéresse les coronaires et le deuxième affecte l'artère pulmonaire droite et ses branches. Le déficit en protéine C était à l'origine de ces accidents. L'absence d'une cause acquise montre qu'il s'agit d'un déficit constitutionnel. Le décès rapide de la patiente n'a pas permis de compléter le bilan de thrombophilie et de typer le déficit en protéine C.

Avant de voir les données de la littérature et de discuter la relation causale entre accidents thromboemboliques artériels et déficit en protéine C, nous rappellerons la structure du système de la protéine C et ses différents dosages biologiques.



I. RAPPEL DE L'HEMOSTASE (Figure 6)[2]

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes physiologiques qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux, c'est un système complexe faisant appel aux plaquettes, aux cellules endothéliales vasculaires et à un réseau de protéines plasmatiques. Ce mécanisme est normalement déclenché dans le secteur extravasculaire pour colmater une blessure et arrêter une hémorragie. Initié par la mise à disposition du facteur tissulaire (FT), la cascade d'activation enzymatique mise en jeu aboutit à la formation de thrombine qui est l'enzyme clé du système. Générée localement et à forte concentration à la surface des plaquettes activées, elle recrute d'autres plaquettes, coagule le fibrinogène et accélère sa propre formation en activant le facteur V et VIII. Le caillot de fibrine est ensuite éliminé au cours du processus de fibrinolyse qui comporte deux étapes : la transformation du plasminogène en plasmine par l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et la dégradation du substrat par la plasmine.

Coagulation et fibrinolyse sont étroitement régulées. La thrombine, diluée dans le flux circulatoire, est maintenue au-dessous d'un seuil critique par plusieurs mécanismes inhibiteurs, dont l'antithrombine et le système de la protéine C sont les principaux acteurs. La régulation de la fibrinolyse fait intervenir l'inhibiteur rapide et spécifique du tPA (PAI1) et l'alpha2-antiplasmine. Les thromboses résultent d'une activation anormale de l'hémostase au sein du système vasculaire. La défaillance des systèmes inhibiteurs de la coagulation, un excès de facteurs procoagulants, et au sein du système fibrinolytique, l'excès de PAI1 peuvent théoriquement favoriser leur survenue. Les thromboses peuvent se développer dans les veines ou dans les artères. Dans la plupart des cas de thrombose artérielle, il existe une maladie sous-jacente de la paroi vasculaire (l'athérosclérose) ce qui n'est pas le cas dans la thrombose veineuse. Ceci peut expliquer pourquoi les facteurs de risque génétiques de la coagulation ont un rôle plus prononcé dans la survenue des thromboses veineuses qu'artérielles [2].

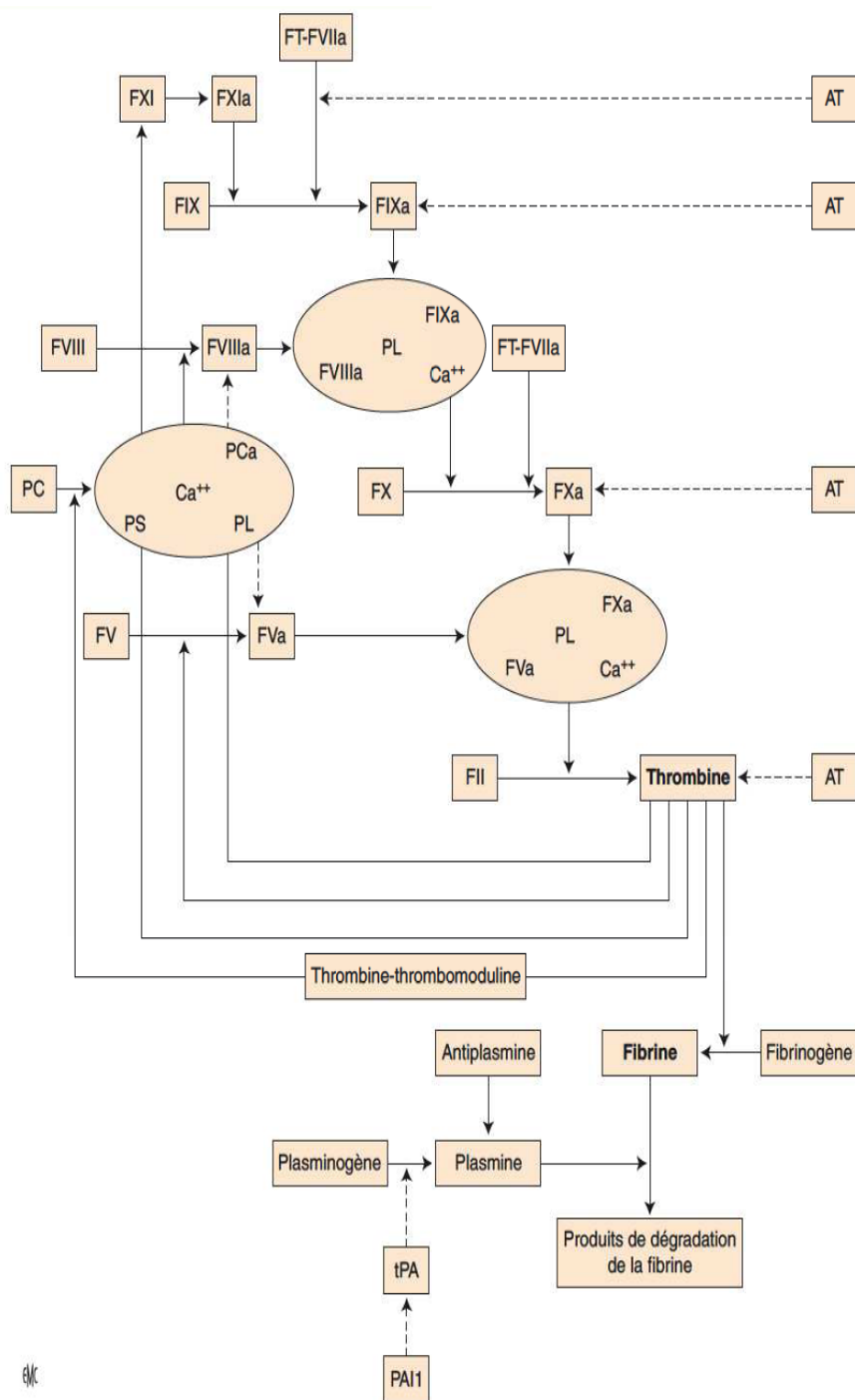


Figure 6 : schéma de la coagulation et fibrinolyse [1]

AT : antithrombine.
 PL : phospholipides.
 FT : facteur tissulaire

II. LE SYSTEME DE LA PROTEINE C

La PC fonctionne grâce à la présence d'une protéine membranaire : la thrombomoduline(TM) et d'une autre protéine plasmatique: la Protéine S(PS).

Ces trois molécules sont regroupées sous le nom de "SYSTEME DE LA PC", doué d'une activité à la fois anticoagulante et profibrinolytique. Leur structure chimique est actuellement bien établie, ainsi que les méthodes de dosages qui permettent d'établir le diagnostic précis d'un déficit quantitatif ou qualitatif.

1. Structure et gène:

1/1 La protéine C

Structure : (figure 7 et 7 bis)

Décrite pour la première fois en 1976 par Stenflo [3], la PC est une glycoprotéine plasmatique synthétisée par l'hépatocyte.

Sa masse moléculaire est de 62000 Da. Il s'agit en fait d'une pro-enzyme, sous forme d'un polypeptide composé d'une chaîne unique [4] qui va subir une glycolisation et une carboxylation (10 à 15% circulent sous cette forme).

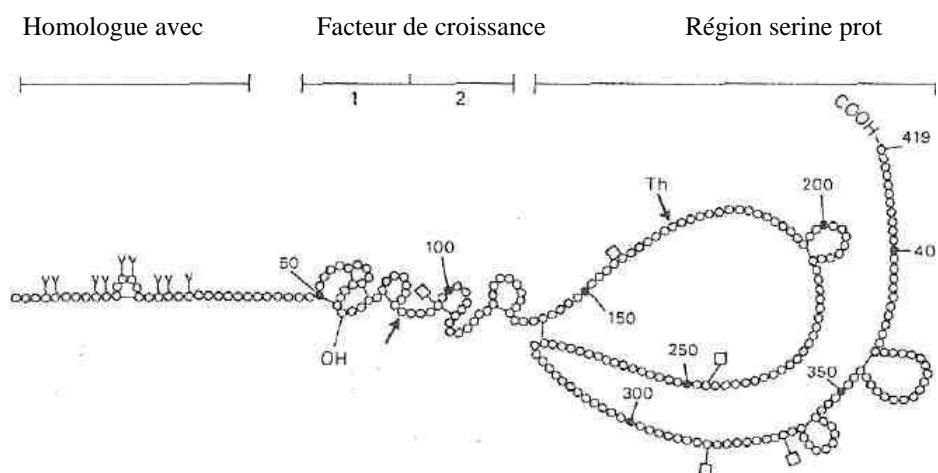
La glycoprotéine est alors sécrétée dans le plasma sous forme mature, constituée de 417 acides aminés, répartis en deux chaînes polypeptidiques : une chaîne légère (21000 Da) et une chaîne lourde (41000 Da) unies par un pont disulfure.

La chaîne légère porte dans sa région N-terminale (1-35) 11 résidus gammacarboxyglutamiques (Gla), caractéristique des protéines vitamine K dépendantes et un résidu d'acide bêtahydroxyaspartique, également identifié dans la structure des facteurs IX, X, les protéines S et Z, tous vitamine-K dépendants [5]. La fonction exacte de ce résidu n'est cependant pas clairement établie. Il existe le même résidu dans le facteur de croissance épidermique [6]. La région 1-44 de la PC présente une grande analogie structurale avec les régions correspondantes des autres protéines vitamine-K dépendantes. Après le résidu 44, l'analogie persiste entre PC, facteur IX et X.

La chaîne lourde porte le site actif de la molécule, démasqué par la Thrombine.

Cette structure de la PC humaine a été élucidée par microchimie des protéines [1] et caractérisation du gène [7], et la rend très proche de celle des facteurs VII, IX, X, et dans une moindre mesure, du facteur II.

~~~~~

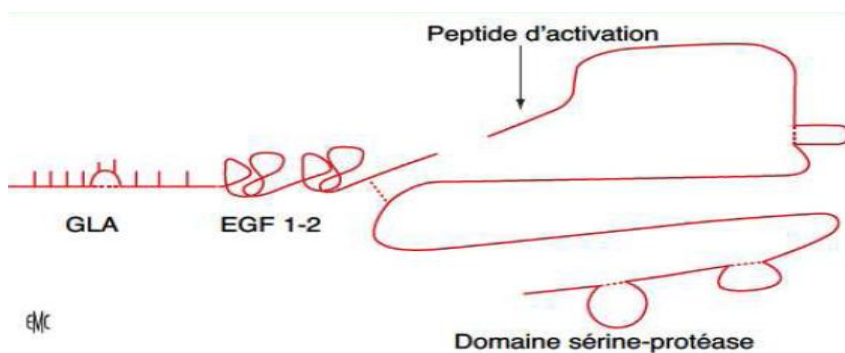


**Figure 7:** structure de la protéine C d'après Stenflo

Stenflo J. A new vitamin k- dependant protein. J Biolchem, 1976, 251 355-363

□ : Résidus hydrates de carbone

Y : Résidus glutamiques



**figure 7 bis:** schéma de la molécule de la protéine C[2]

GLA : acide gamma carboxy-glutamique.

EGF : epidermal growt factor

### **Gène de la PC :**

Le gène de la PC, situé sur le chromosome 2, s'étend sur 11.6 kb et comprend neuf exons [8]. Chacune des régions codantes correspond à un domaine fonctionnel, sauf l'exon I qui n'est pas traduit. Deux polymorphismes de la région promotrice du gène qui influencent sur le taux de PC ont été identifiés (-1654 C>T, -1641 A>G). Le génotype CC/GG, associé aux taux de PC les plus bas, est facteur de risque de thrombose [9].

### **1/2 La Protéine S**

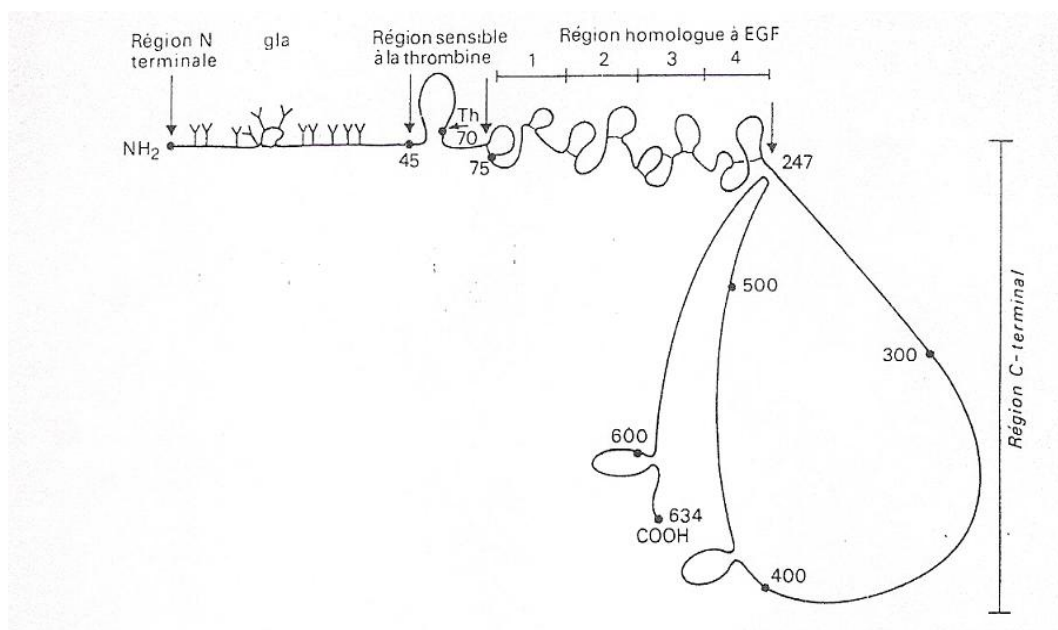
#### **Structure :** (figure 8 et 8 bis)

C'est une glycoprotéine de 84000 Da de poids moléculaire, vitamine-K dépendante, isolée en 1979, composée d'une seule chaîne polypeptidique de 634 acides amines, portant 10 résidus Gla dans sa portion N-terminale [1].

Son homologie de structure avec les autres protéines vitamine-k dépendantes est grande [10].

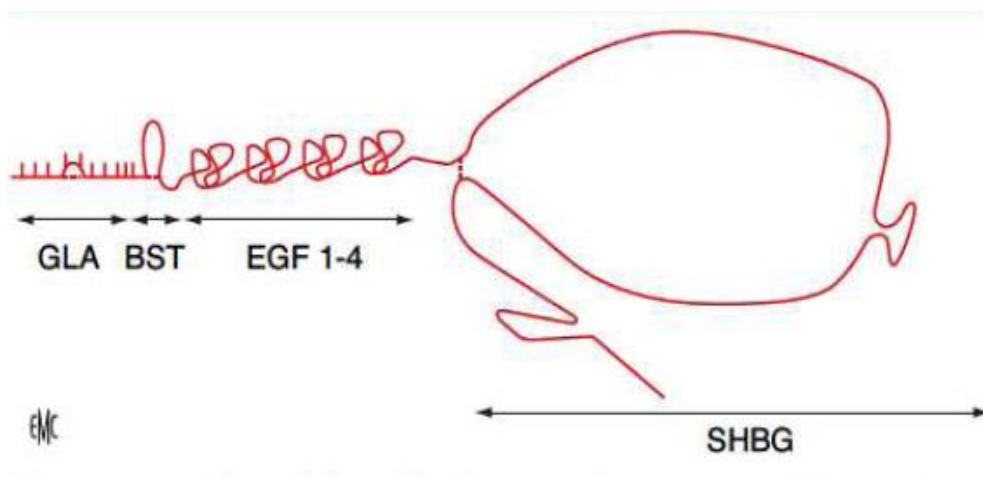
Il s'agit d'un cofacteur synthétisé dans l'hépatocyte, mais aussi dans la cellule endothéliale.

Elle est présente dans le plasma sous forme libre (40%) et liée (60%) à la protéine porteuse du C4b (C4BP), ou C4 binding protein, appartenant au système du complément.



**Figure 8 :** Structure de la protéine S (d'après Dahl back).

Schéma d'après M. Samama dans : Physiologie et exploration de l'hémostase.



**Figure 8 bis :** schéma de la molécule de la protéine S[2]

BST : Boucle sensible à la thrombine

SHBG : Sex hormone-binding globuline

Les fonctions de la C4BP ne sont pas altérées par cette association, alors que la PS complexée n'est plus active aussi longtemps comme cofacteur de la PC activée [11]. Par contre, ce ratio entre la PS libre et associée avec la C4BP n'est pas constant, car la concentration de la C4BP augmente en cas d'inflammation, de pathologie infectieuse.

La PS existe également sous forme libre dans les plaquettes.

Elle est capable de fixer les ions calcium et se lie aux phospholipides chargés négativement en présence de calcium avec une affinité supérieure à celle des autres protéines vitamine-K dépendantes.

La PS est indispensable pour que la PC puisse exercer son action anticoagulante. Elle agit alors comme un cofacteur, et non pas comme le zymogène d'une serine protéase.

### **Gène de la PS :**

Le gène codant la protéine S a été localisé sur le chromosome 3. Il existe deux gènes présentant 98% d'homologie : un gène actif alpha comportant 15 exons s'étendant sur plus de 80 kb et un pseudogène bêta non codant, très proche du gène alpha [12].

### **1/3 La Thrombomoduline**

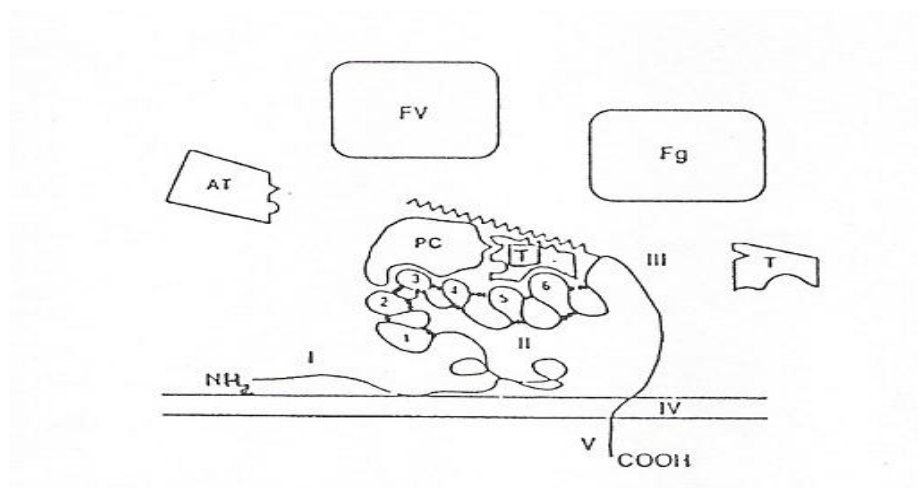
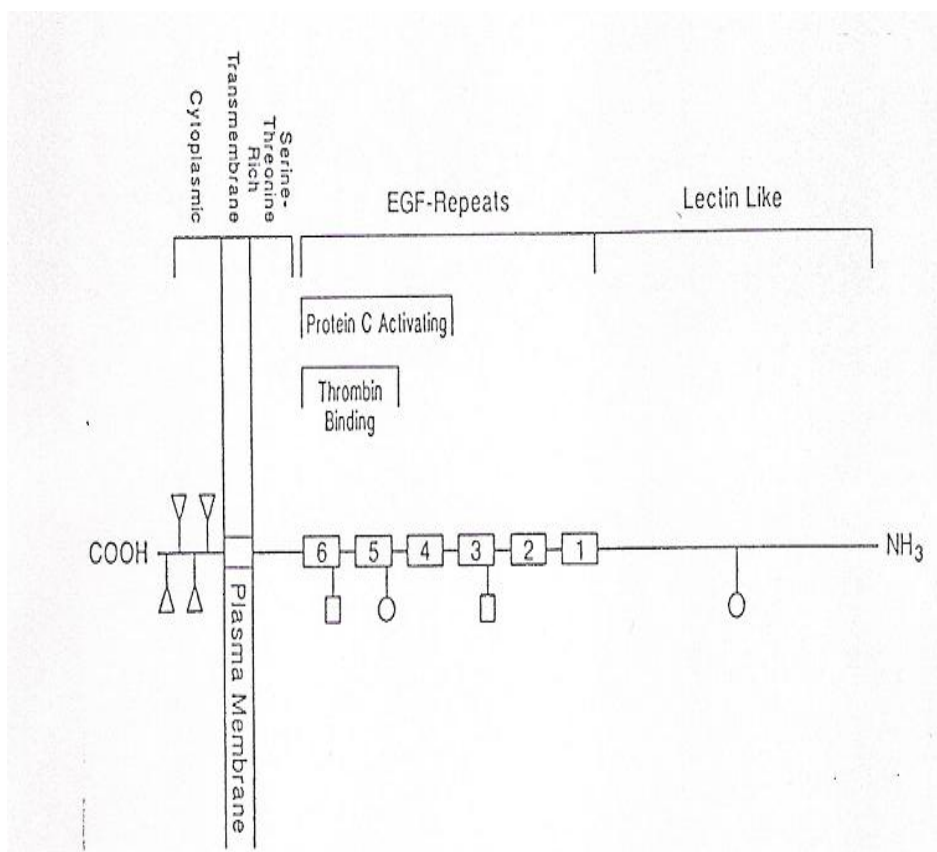
#### **Structure : (figure 9)**

C'est une glycoprotéine membranaire de 74000 Da de poids moléculaire [13], isolée à partir de poumons de lapin [14], présente à la surface des cellules endothéliales des artères, des veines, des capillaires, des lymphatiques et également sur les syncytiotrophoblastes du placenta. Elle est peu soluble. Sa structure est mal connue. On la trouve dans la majorité des organes à l'exception du cerveau [15]. La TM contient un site porteur pour la thrombine, contenu dans les six premiers domaines de la molécule [16].

Elle présente une analogie structurale avec le LDL récepteur.

#### **Gène de la TM :**

Le gène de la TM est un gène sans intron situé sur le chromosome 20, sa région codante comporte 1.7 kb, l'implication des régions codantes et du promoteur du gène de la TM dans la survenue des thromboses veineuses et artérielles a été étudiée par plusieurs groupes, plusieurs variations de séquence ont été mises en évidence. Aucune de ces mutations n'est facteur de risque établi de thrombose [17].



**Figure 9:** Structure de la Thrombomoduline

D'après: Structure and function of thrombomodulin, natural anticoagulant. Blood, 1990, 75,329-338.

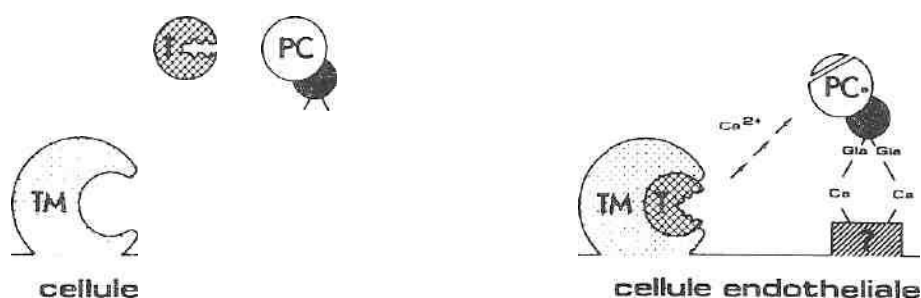
## **2. Activation de la Protéine C :**

C'est une étape essentielle, puisque seule la PC activée possède une action anticoagulante et profibrinolytique.

Le site actif de la PC est démasqué par scission, sur la chaîne lourde, d'une seule liaison peptidique (au niveau Arginine 12-Leucine 13) par la thrombine, la trypsine ou le venin de vipère Russell. La thrombine est le seul activateur physiologique de la PC.

Mais la vitesse d'activation de la PC par la thrombine est faible [18], si bien que très peu de PC activée se forme lors de la coagulation *in vitro* [19]. *In vivo*, la réaction est beaucoup plus rapide, grâce à l'existence d'un récepteur de haute affinité pour la thrombine appelé la thrombomoduline et que l'on trouve à la surface de l'endothélium vasculaire.

En présence de la TM, la thrombine va démasquer le site actif de la PC par protéolyse limitée. L'activation catalysée par le complexe thrombine-TM est 20.000 fois plus actif que la thrombine seule [20]. (Figure 10).



**Figure 10:** Activation de la PC à la surface de l'endothélium vasculaire  
d'après Guillin et Bezeaud

La Thrombine circulante forme avec la TM un complexe qui augmente l'activité protéolytique de la thrombine vis-à-vis de la PC. Le complexe détache sur la chaîne lourde de la PC un peptide, ceci d'autant mieux que la PC est fixée par l'intermédiaire de ponts calciques sur une structure endothéliale non identifiée (phospholipide).

Ce complexe est équimolaire, réversible et nécessite la présence d'ions calcium pour activer la PC. Le calcium intervient de deux façons différentes:

D'une part, il se fixe sur un site indépendant des Gla [21] permettant une activation optimale de la PC par le complexe

Thrombine-TM en solution.

D'autre part, il peut se fixer également sur le domaine porteur des Gla ce qui est indispensable pour que l'activation soit optimale à la surface de la cellule endothéliale.

Ceci tend à prouver qu'il existerait, sur la surface endothéliale, un composant autre que la TM, participant à l'activation de la PC.

Il s'agirait probablement de phospholipides, qui seraient capables de fixer la région vitamine-k dépendante de la PC par l'intermédiaire de ponts calciques, favorisant la rencontre de la thrombine (l'enzyme) et du substrat (la PC), à la surface de la membrane endothéliale. Cette association modifie certaines propriétés de la thrombine qui devient alors incapable de coaguler le fibrinogène [14] et d'activer les plaquettes ou le facteur V alors qu'elle continue à être efficacement inhibée par l'antithrombine III, assurant ainsi un contrôle de l'activation de la PC [22].

Le facteur Va est également un cofacteur d'activation de la thrombine, mais bien moins efficace que la TM. Ces deux facteurs pourraient intervenir simultanément à la surface endothéliale [23]. Il est moins efficace que la TM en milieu soluble [24].

### **3. Action anticoagulante de la PCa :**

Elle a été identifiée par Seegers en 1960 [25]. La PS libre favorise la fixation de la PC sur les phospholipides synthétiques, les plaquettes ou les cellules endothéliales vasculaires (par l'intermédiaires des ponts calciques), en formant un complexe équimolaire et permettant alors seulement à la PCa d'exercer son action anticoagulante.

La PCa va alors exercer son action anticoagulante en dégradant par protéolyse limitée les chaînes lourdes des facteurs Va et VIIIa (plasmatiques ou plaquettaires) de la coagulation, eux-mêmes fixés sur les phospholipides.

Ces deux facteurs désactivés ne possèdent plus leur pouvoir amplificateur de la formation de thrombine, et leur pouvoir d'activation du facteur X, ce qui ralentit considérablement le processus de coagulation. Ce complexe PC-PS permet une fixation plus importante de la PCa sur les phospholipides qu'en l'absence de PS, et la vitesse d'inactivation du facteur Va est proportionnelle à la quantité de PC liée aux phospholipides.

La formation de ce complexe n'a pas lieu en phase soluble, et serait responsable d'une spécificité d'espèce. L'activité anticoagulante de la PC est mise en évidence, in vitro, par des tests de coagulation : temps de Céphaline et temps de Céphaline plus activateur.

#### **4. Action profibrinolytique de la PCa [1]**

In vitro, on a démontré que l'injection de PCa (chez le chien) augmentait la fibrinolyse en neutralisant directement l'inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA I).

In vivo, il semblerait que cette activité ne pourrait s'exercer que localement.

### **III. REGULATION DU SYSTEME DE LA PC (Figure 11)**

L'activation de la PC par le complexe thrombine-TM est contrôlée par l'antithrombine III, inhibiteur irréversible de la thrombine.

Cette inhibition est rapide (1/2 vie de 37 secondes dans un système purifié) [26] et identique à celle des autres sérines protéases : formation d'un complexe équimoléculaire, très stable, au sein duquel l'enzyme est inactive [27].

L'activité elle-même de la PC est régulée directement par un inhibiteur spécifique, découvert dans le plasma en 1980 [28].

C'est une protéine composée d'une seule chaîne polypeptidique, d'une masse moléculaire de 57000 Da environ. Son degré d'analogie structurale avec les autres inhibiteurs plasmatiques de sérines protéases est très faible.

Il serait identique à l'inhibiteur 3 de l'activateur du plasminogène (PAI3) [29].

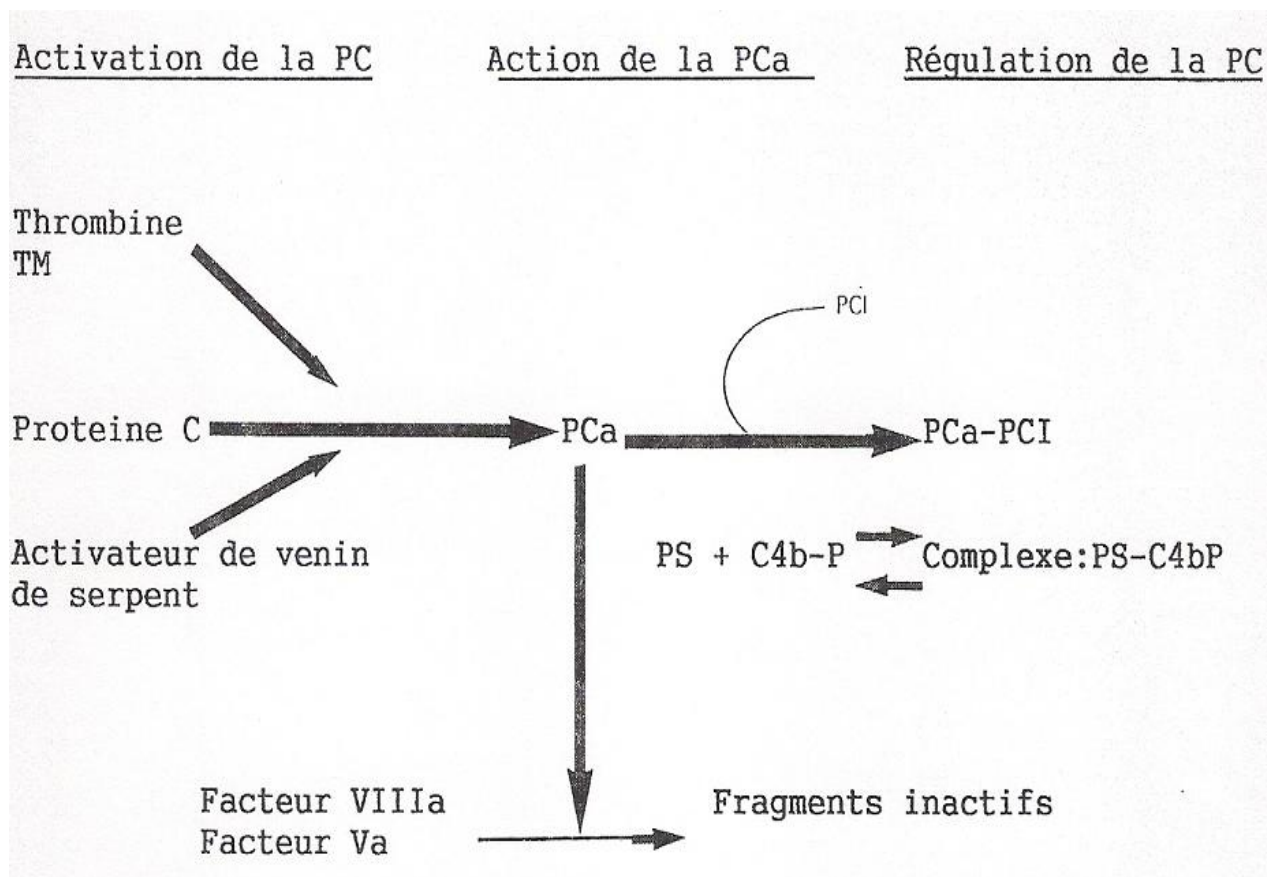
Il agit assez lentement ( $T_{1/2}=10\text{mn}$ ), et inhibe progressivement l'activité amidolytique, estérasique et anticoagulante de la PC. L'inhibiteur forme un complexe inactif avec la PC. Cette réaction est fortement accélérée par l'héparine [30]. La 1/2 vie de la PC dans le plasma est d'environ 10 à 20 minutes à 37°.

L'inhibiteur est également capable d'inhiber la thrombine, le facteur Xa, la trypsine, la chymotrypsine et la kallikréine.

La thrombine régule indirectement la vitesse d'action de la PCa en dégradant la PS, qui perd alors sa propriété de fixation du calcium et des phospholipides, ce qui provoque la dissociation du complexe PCa-Phospholipides [31] et la perte d'activité de cofacteur de la PCa [32].

Il semble exister aussi un mécanisme cellulaire de régulation : le complexe thrombine-TM est internalisée dans la cellule endothéliale, la thrombine est dégradée dans la cellule, et la TM réapparaît à la surface cellulaire.

Le facteur Xa régule également l'activité anticoagulante de la PCa en protégeant le facteur Va de la dégradation [29].



**Figure 11:** Regulation Du Systeme De La Pc

1. Activation de la PC par la thrombine associée à la TM, à la surface vasculaire.
2. Mise en action de la PCa avec la PS pour limiter la formation de thrombine.
3. Inhibition de la PCa par l'inhibiteur de la PC (PCI) et régulation de l'activité anticoagulante de la PS par la C4bP.

## **IV. DOSAGE DES ELEMENTS DU SYSTEME DE LA PC**

### **1. Dosage de la protéine C:**

Il en existe deux types : quantitatif, immunologiques, déterminant l'activité antigénique de la PC et qualitatif ou fonctionnel.

#### **1/1 Dosage du taux antigénique :**

Il s'agit de méthodes immunologiques, faisant appel à des anticorps (AC) spécifiques [33] :

- Electro-immunologie (méthode de Laurell). Elle fait appel à l'électrophorèse et à l'immunodiffusion.
- Immuno-enzymologie (Elisa) qui comporte des risques de réactions croisées en cas de présence du facteur rhumatoïde.
- Radio-immunologie.

Ces 3 méthodes déterminent un taux de PC exprimé en pourcentage d'un taux normal, déterminé à partir d'une courbe standard. Il peut exister des variations inter-laboratoires, et une référence standard internationale a été proposée.

Elles ont une bonne spécificité et précision. La reproductibilité est meilleure pour les deux premières et leur sensibilité est variable. Ainsi, la limite inférieure de détection est de 5 à 10% de PC pour la méthode de Laurell, alors que les 2 autres techniques sont sensibles pour des taux inférieurs à 5%.

## **1/2 Dosage de l'activité biologique [34]:**

### *a. Les méthodes de référence :*

La plupart d'entre elles ont en commun 3 étapes préliminaires au dosage lui-même:

- La phase d'extraction de la PC qui se fait par absorption, ce qui permet d'éliminer de la PC plasmatique, le fibrinogène et l'inhibiteur de la PCa.
- La phase d'activation de la PC par la thrombine. Elle pourrait être supprimée en cas d'utilisation de certains venins de serpent comme activateurs permettant une grande rapidité d'action et une bonne spécificité.
- La phase de neutralisation de la thrombine.

Ces étapes sont souvent longues, interdisant l'automatisation du dosage et nuisent à sa reproductibilité.

Le dosage lui-même de la PCa est effectué alors, soit directement dans un système amidolytique, soit indirectement dans un système de coagulation.

### *b. Méthode actuelle :*

On utilise le Protac, technique plus simple qui permet d'activer la PC par un venin de serpent [35], avant dosage.

### **1/3- Résultats et variations physiologiques:**

La concentration plasmatique moyenne de PC est de 4 à 5microgramme/ml. Les valeurs physiologiques habituelles sont comprises entre 0,65 et 1,35 U/ml (norme standard à 0,82U), soit 65 à 135%, pour le taux antigénique et l'activité biologique.

Le nouveau-né à un taux d'environ 30% de la normale adulte.

Ce taux se normalise entre le 3<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois.

Il n'y a aucune variation au-delà selon l'âge et le sexe [36].

## **2. Dosage de la protéine S:**

Comme pour la PC, on peut déterminer un taux antigénique et une activité biologique pour la PS.

### **2/1 Dosage du taux antigénique :**

Elle est plus difficile que pour la PC, du fait de la coexistence de PS libre et de PS complexée à la C4BP, cette dernière pouvant varier dans sa concentration, en fonction des situations cliniques (inflammation, infection..).

L'activité antigénique de la PS libre est quantifiable par radio-immunologie [37] ou méthode Elisa [38], après avoir préalablement prétraité le plasma par PEG (polyéthylène- glycol) afin d'éliminer la forme complexée [11]. L'activité antigénique normale se situe entre 65 et 130 % [6].

### **2/2- Dosage de l'activité biologique :**

On peut le réaliser comme pour la PC [37].

### **3. Dosage de la thrombomoduline:**

Une petite quantité de TM modifiée par protéolyse est présente dans le plasma et l'urine [39], et peut être quantifiée par méthode d'Elisa avec AC monoclonaux.

### **4. Dosage de la C4BP:**

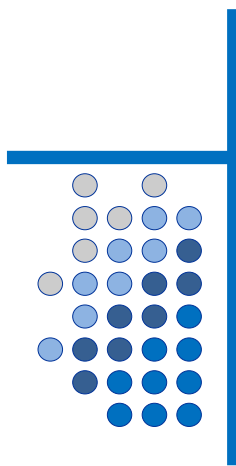
Son activité antigénique peut être déterminée par électro- immunologie conventionnelle, Elisa [37] ou radio- immunologie [40].

Les différentes caractéristiques des éléments du système de la PC sont résumées dans la **figure 12**.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>PC.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Concentration antigénique normale (60 à 130%).</li><li>- Présence de résidus Gla se liant au Calcium.</li><li>- Activation par le complexe Thrombine-TM.</li><li>- Interaction avec la PS et les phospholipides.</li><li>- Reconnaissance et inhibition des facteurs Va et VIIIa.</li><li>- Inhibition par l'inhibiteur de la PC.</li><li>-</li></ul> |
| <p><b>PS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Activité antigénique normale (65 a 130%).</li><li>- Répartition entre forme libre plasmatique et complexée.</li><li>- Présence de résidus Gla se liant au calcium.</li><li>- Liaison possible avec les phospholipides.</li><li>- Accélération de l'inactivation des facteurs Va-VIIIa par la PCa.</li></ul>                                           |
| <p><b>INHIBITEUR DE LA PC.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Activité antigénique normale (49-150%).</li><li>- Réaction distincte avec la PCa ou la kallicreine et le facteur XIa.</li><li>- Présente à la surface de la paroi vasculaire.</li><li>- Reconnaissance de la Thrombine et de la PC.</li><li>- Mode d'action comme cofacteur de l'activation de la PC par la thrombine.</li></ul>     |
| <p><b>C4BP.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Activité antigénique normale (68 à 140%).</li><li>- Formation d'un complexe en partie avec la PS.</li><li>- Réactivité avec les fragments C3b ou C4b du complément.</li></ul>                                                                                                                                                                       |

**Figure 12** : Caractéristiques du système de la PC

En pathologie, on peut mettre en évidence un déficit en PC (ou en PS), comme dans le cas de notre patiente, en se basant sur les dosages biologiques que nous avons détaillés, ainsi que sur une enquête familiale, ce qui permet de distinguer les déficits acquis (dont nous rappellerons les principales causes), des déficits constitutionnels. Ces derniers se transmettent selon un mode autosomique dominant à pénétrance variable dont l'expression clinique n'est pas univoque. Elle est variable chez les hétérozygotes et les homozygotes, et se traduit par la survenue d'accidents thromboemboliques veineux, mais aussi artériels, ou de nécrose cutanée lors de l'utilisation des AVK.



# Discussion

## I. DIAGNOSTIC DU DÉFICIT CONSTITUTIONNEL EN PROTEINE C:

### 1. Manifestations cliniques du déficit en protéine C:

#### 1/1 Définitions :

Le développement des dosages immunologiques et fonctionnels de la PC a permis d'identifier deux types de déficits constitutionnels en PC (Bertina [41]) :

- **Le déficit du type I** : avec une diminution concordante du taux antigénique et de l'activité en PC. Il s'agit d'un défaut de sécrétion de la protéine.
- **Le déficit du type II** : avec baisse de l'activité, mais un taux antigénique normal. C'est une forme plus rare, dans laquelle la protéine est sécrétée normalement, mais présente une anomalie fonctionnelle [2].

On distingue les déficits en protéine C de type IIAM (activité amidolytique diminuée) et de type IIAC (activité anticoagulante diminuée bien que le site catalytique soit intact). Voir **tableau 2**:

**Tableau 2 : les différents types du déficit constitutionnel en PC [2]**

| Protéine C                  | Type I | Type II |        |
|-----------------------------|--------|---------|--------|
|                             |        | AC      | AM     |
| Antigène (%)                | <70    | 70-130  | 70-130 |
| Activité amidolytique (%)   | <70    | 70-130  | <70    |
| Activité anticoagulante (%) | <70    | <70     | <70    |

Ces différents types déficitaires correspondent à une transmission héréditaire autosomique dominante.

Le décès rapide de notre patiente n'a pas permis de typer le déficit en protéine C, car le dosage a porté uniquement sur le taux d'activité.

**-Sujets homozygotes** : sujets ayant un taux d'activité de protéine C indétectable.

**-Sujets hétérozygotes** : sujets ayant un taux d'activité de protéine C d'environ 50% de la normale.

C'est le cas de notre patiente avec un taux d'activité de 45%.

Sur la base des manifestations cliniques, on peut dégager deux phénotypes :

**-Déficit en PC cliniquement dominant** : ce déficit s'accompagne d'accidents thromboemboliques veineux surtout et rarement artériels chez des patients hétérozygotes le plus souvent.

**-Déficit en PC cliniquement récessif** : dans ce type de déficit, les parents hétérozygotes sont asymptomatiques, alors que les homozygotes ont des manifestations majeures dans la période néonatale.

La difficulté vient du fait que, dans les deux types, le déficit peut être biologiquement de type I ou II.

**-Les hétérozygotes composites** : ce sont des patients ayant un taux moyen en PC entre 5 et 20%.

Ils présentent les mêmes signes cliniques que les hétérozygotes du type I dominant [42].

### **1/2 Prévalence du déficit en protéine C :**

-Il ressort d'études de cohortes de patients thrombophiliques que la prévalence du déficit en PC associé à des thromboses est comprise entre 1/16000 et 1/36000 [43].

Cette prévalence est variable en fonction des régions du monde : 1/15000 habitants dans la région de Leyden selon Broekmans[44] et 1/36000 dans la région de Francfort[45].

- une prévalence beaucoup plus forte de déficits en protéine C asymptomatiques a été mise en évidence dans une population saine de donneurs de sang (1/200 à 1/700) [46].

Ce qui représente une prévalence très supérieure à celle estimée à partir des cas symptomatique (80 fois environ).

Cette discordance s'expliquerait par la présence de déficits hétérozygotes en PC qui restent asymptomatiques [47].

### **1/3 déficit en PC et maladie thromboembolique veineuse :**

-La maladie thromboembolique veineuse est une pathologie fréquente 1 à 1.5 cas/1000 sujets. Cette fréquence augmente avec l'âge : 1/10000/an chez l'adulte jeune et atteint 1%/an chez les sujets de plus de 75 ans [48].

-chez les patients hospitalisés en milieu de cardiologie la prévalence de la MTEV varie de 1 à 5% [49, 50].

-Le déficit en protéine C est retrouvé en général chez 3% des patients atteints de maladie thromboembolique veineuse primitive [2].

-Bertina [41] retrouve un déficit en PC chez 8% des sujets de moins de 40 ans hospitalisés pour accident thromboembolique et dans près de 20% des cas pour les sujets de plus de 40 ans.

-Une étude prospective en 2007 concernant 54 patients noirs africains vivant à Cotonou hospitalisés pour MTEV a montré que 9.3% des patients ont un déficit constitutionnel en protéine C selon un dosage quantitatif avec un deuxième prélèvement et en dehors du traitement par les AVK.

Ce pourcentage augmente si critère de thrombophilie clinique à 12.5% [51].

-Si on considère, cette fois, les patients porteurs du déficit en PC : dans 75% des cas, ce déficit s'accompagne de manifestations thromboemboliques veineuses à type de phlébites superficielles, profondes ou d'embolie pulmonaire.

Dans sa série, Bertina [41] rapportait les pourcentages suivants:

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| Thrombophlébites superficielles : | 41% |
| Embolies pulmonaires :            | 34% |
| Thromboses veineuses profondes :  | 61% |
| Thromboses veineuse cérébrales :  | 04% |

80% des patients ont leur premier épisode thrombotique avant 40 ans et généralement après l'âge de 15 ans. Dans la série de Bertina, il n'y a aucun épisode avant 16 ans.

Mais pour Pabinger [52], 1/3 de ses patients avaient moins de 15 ans lors de leur premier accident thromboembolique.

Ces accidents thromboemboliques veineux peuvent survenir spontanément, mais dans 60% des cas, ils surviennent après un traumatisme, une intervention chirurgicale, un accouchement ou lors d'une contraception orale.

Les récurrences sont fréquentes (55% dans la série de Bertina).

On considère qu'environ 5% des maladies thromboemboliques récidivantes du sujet jeune correspondent à un déficit en PC.

Les déficits en PC et en PS expliquent les manifestations cliniques d'environ 12% des sujets présentant des thromboses idiopathiques. En considérant uniquement les sujets avec une histoire familiale de thromboses veineuses, ce pourcentage passe à 20% [41].

-Une étude réalisée par Horellou et son équipe [53] vient confirmer ces données :

Les sujets hétérozygotes déficitaires en protéine C ont 8 à 10 fois plus de risque de thrombose veineuse que les sujets non porteurs.

L'association du déficit en PC et autre anomalie génétique prédisposant à la thrombose (facteur V Leiden par exemple: anomalie la plus fréquente), augmente le risque thromboembolique. Ainsi : un accident thromboembolique est présent chez 36% des patients porteurs du déficit en PC, 10% des patients porteurs de la mutation V Leiden, et 73% des patients porteurs des deux anomalies combinées [54].

A travers ces données on peut affirmer qu'il existe une relation étroite entre déficit en PC et maladie thromboembolique veineuse. Reste à savoir si le déficit en PC constitue un véritable facteur de risque de survenue d'une pathologie thromboembolique artérielle.

Certes, l'observation clinique que nous avons rapportée, illustre certaines complications artérielles de ce déficit : AVCI, IDM, et thrombose de l'artère pulmonaire. Toutefois une revue de la littérature s'impose pour confirmer ou infirmer notre constatation clinique.

#### **1/4 Déficit en PC et infarctus du myocarde :**

L'infarctus du myocarde (IDM) constitue un problème majeur de santé publique par sa fréquence, sa létalité et ses répercussions socio-économiques.

Le rôle primordial de l'athérosclérose dans cet accident coronaire aigu est maintenant bien démontré. Elle met en jeu des facteurs de risque majeurs tels que le tabac, l'âge, le diabète et l'hypertension artérielle.

Cependant y a-t-il un rôle des anomalies constitutionnelles de l'hémostase, en l'occurrence le déficit en PC, dans la survenue d'infarctus du myocarde ?

Selon les données de la littérature ce sujet reste encore débattu :

Certains auteurs incriminent de plus en plus ces anomalies dans la survenue d'IDM sur coronaires saines [55, 56, 57, 58, 59, 60].

D'autres pensent que les IDM sont peu fréquents chez les porteurs hétérozygotes d'un déficit en PC. Les travaux publiés dans la littérature sur ce sujet s'accordent que l'IDM dans le déficit en PC pourrait apparaître chez des adultes jeunes de moins de 30 ans [57, 61].

L'étude ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) [62] menée entre 1987 et 2005 montre qu'il n'y a pas d'association entre la protéine C et l'incidence des maladies cardiaques coronaires.

Malgré que l'IDM sur déficit en PC reste un événement rare influencé par l'association d'autres facteurs de risque cardiovasculaires, comme le cas de notre patiente, l'intérêt de l'étude de l'hémostase et de la thrombose en pathologie coronaire est avéré, la découverte du déficit en PC et des autres anomalies (déficit en PS, déficit en antithrombine et facteur V Leiden )a permis d'évoquer leur implication dans la survenue d'IDM à coronaires normales. Il semble raisonnable de chercher ces anomalies devant un IDM sur coronaires saines, surtout lorsqu'il s'agit de malades jeunes et/ou sans facteurs de risques cardio-vasculaires majeurs.

#### **1/5 Déficit en PC et accidents vasculaires cérébraux ischémiques :**

La patiente, dont nous rapportons l'observation clinique, a présenté à un âge jeune (49 ans) et en l'absence de facteurs de risque cardiovasculaires un accident vasculaire cérébral dont l'évolution a été favorable.

Dix ans après, à l'occasion de son admission dans le service de réanimation chirurgicale pour troubles de conscience suite à une séance de thrombolyse, on découvre à la TDM, à côté d'un AVCH, des accidents ischémiques cérébraux séquellaires concernant plusieurs territoires.

L'enquête étiologique a permis d'éliminer les causes habituellement incriminées dans cette pathologie.

Il existait par contre un état d'hypercoagulabilité primaire, ou thrombophilie, caractérisé par un déficit en PC, sans déficit associé en PS. Ce déficit est de type constitutionnel, cliniquement dominant de type hétérozygote.

Cela nous incite à se poser la question suivante : le déficit en PC est-il un véritable facteur de risque de survenue d'accident vasculaire cérébral ischémique ?

Pour répondre à cette question, il existe un certain nombre de cas cliniques publiés dans la littérature, des études rétrospectives et prospectives :

**Le tableau 3** résume un certain nombre d'AVCI associé à un déficit en PC :

Tableau 3 : Déficit en PC et AVC

| Patients        |                   |     |      |     |         |           | Famille  |       |
|-----------------|-------------------|-----|------|-----|---------|-----------|----------|-------|
| Auteur          | Type              | PC  | Sexe | Age | FDR     | TV        | Déficits | Sympt |
| Griffin         | Hémiparésie       | 34% | H    | 43  | ?       | TVP-EP    | 3        | 2     |
| Velasco         | Hémiplégie        | 50% | F    | 34  | pilule  | -         | 2        | 0     |
| Israels         | Hémiparésie       | 40% | F    | 1.5 | -       | -         | 0        | 0     |
| Smith           | Amaurose          | 46% | H    | 45  | Tabac   | TVP       | 5        | 2     |
| De Stefano      | Monoparésie       | 40% | H    | 64  | -       | TVP+<br>+ | 5        | 0     |
| Nelson          | Hémiplégie        | 7   | F    | 34  | Pilule  | -         | 1        | 1     |
| Kemkes-Matthted | Hémiparésie       | 48  | H    | 33  | Post-Op | -         | 16       | 1     |
| Kohler          | Hémiparésie       | 36  | H    | 32  | Tabac   | -         | 7        | 0     |
| Madigand        | Hémiparésie       | -   | H    | 57  | Tabac   | -         | 4        | 2     |
| -               | Paralysie faciale | -   | F    | 46  | -       | -         | 4        | 0     |
| -               | Hémianopsie       | -   | H    | 43  | -       | -         | 2        | 0     |
| De Stefano      | Hémiparésie       |     | H    | 49  | -       | +         | 2        | 1     |
| -               | Hémiparésie       |     | H    | 43  | Tabac   | -         | 4        | 2     |

Plusieurs éléments peuvent être soulignés:

- ✧ Le déficit en PC a été constaté à au moins deux prélèvements successifs, dont un à distance de l'AVC, pour s'assurer de la stabilité du taux. Dans notre observation, le taux était de 45%, sans contrôle après, vu le décès de la malade.
- ✧ Le taux moyen relevé dans ces cas cliniques est de 44%, il avoisine le taux observé chez notre malade. L'ensemble de ces observations correspond à un déficit "quantitatif" ou de type I, portant sur le taux antigénique et le taux d'activité.
- ✧ L'âge moyen des sujets est de 37,5 ans (du nouveau-né à 64 ans), ce qui correspond à des patients jeunes pour ce type de pathologie. Ceci pourrait être dû au fait, comme le souligne Sie [47], que seuls ces patients jeunes sont explorés, compte tenu précisément du caractère insolite de survenue d'un AVC à leur âge.
- ✧ Il existe une certaine prédominance masculine (10 hommes pour 7 femmes).
- ✧ On retrouve souvent un facteur de risque cardio-vasculaire associé et notamment le tabagisme dans 23% des cas (par ailleurs dyslipidémie ou prise de contraceptifs oraux). Dans un certain nombre d'observations, il n'est pas nettement précisé, la présence ou non de ces facteurs de risque classiques.

- ✧ Dans 18% des cas, on relève la notion de thromboses veineuses soit associées, soit antérieures à l'accident cérébral. Ce n'était pas le cas pour notre patiente.
- ✧ L'étude des familles de ces patients permet de retrouver 59 sujets porteurs d'un déficit biologique, avec 11 sujets symptomatiques. Aucun n'avait présenté d'accident artériel mais veineux avec au moins 4 embolies pulmonaires.

La signification de ces résultats et leur implication directe dans la relation causale entre le déficit en PC et la survenue d'un AVC est bien sûr limitée par leur caractère rétrospectif.

Il existe cependant des enquêtes prospectives, mais elles sont rares et contradictoires :

Des études sur des cas d'AVCI survenant à tout âge et chez des sujets jeunes montrent une fréquence entre 4 et 6% de déficit en PC [63].

En cas de déficit en protéine C des thromboses artérielles cérébrales sont notées dans 11 à 21% [64].

Récemment l'étude ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) [62] menée entre 1987 et 2005 confirme l'association entre un taux diminué de PC plasmatique et l'incidence d'AVCI avec un risque relatif à 1.6.

En revanche, d'autres études n'ont pas établi de relation causale entre le déficit en PC et la survenue d'AVCI : Bertina [41], Adams [65], Chancellor [66] et Carmelingo [67].

Les résultats de ces études prospectives sont contradictoires, mais il faut souligner qu'elles portent souvent sur de faibles effectifs, ce qui devrait conduire à mettre en place des enquêtes portant sur des populations plus larges.

### **1/6 Déficit en PC et autres accidents artériels**

#### **• Déficit en PC et artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) :**

L'AOMI est une pathologie fréquente, liée le plus souvent aux facteurs de risque cardiovasculaires classiques comme le diabète, le tabagisme, les dyslipidémies et l'hypertension artérielle.

La fréquence du déficit en PC en cas d'AOMI est tiré d'après l'article [68] de six études de petite taille (n=20-95), dont deux prospectives seulement [69, 70], elle est de l'ordre de 0 à 15.7%. A noter que les fréquences les plus élevées concernent les deux études prospectives.

Ainsi, on peut dire que : malgré la dominance des facteurs de risque classiques, le déficit en PC et d'autres causes de thrombophilie peuvent être évoquées devant certaines formes cliniques :

- ✧ MTEV associée à l'artériopathie.
- ✧ Début précoce de l'artériopathie.
- ✧ Maladie évoluée (ischémie chronique) ou évolutive
- ✧ Echec de revascularisation en l'absence d'explication technique.

• **Déficit en PC et thromboses artérielles à localisations particulières :**

Bahloul [71] rapporte un cas de thrombose post-traumatique de **l'artère rénale** avec déficit en protéine C.

Hamadé [72] rapporte quant-à lui un cas de thrombose aiguë de **l'artère sous-clavière** chez une patiente HIV positif avec déficit en PC.

Ces cas rapportés, bien qu'ils soient rares, constituent un argument positif en faveur de l'implication du déficit en PC dans la thrombose artérielle.

**1/7 Déficit en PC et plusieurs accidents thrombotiques artériels à la fois :**

A notre connaissance, le cas de cette observation est le premier qui décrit plusieurs accidents thromboemboliques artériels à la fois chez le même malade avec installation d'un AVCI à l'âge de 49 ans, sans facteurs de risque cardiovasculaires puis récurrences asymptomatiques d'AVCI objectivées par des images séquellaires à la TDM, avant l'installation à l'âge de 59 ans d'un IDM et d'une thrombose massive de l'artère pulmonaire.

La thrombose massive de l'artère pulmonaire chez cette patiente suscite quelques remarques : s'agit-il d'un accident thromboembolique veineux ou d'une localisation thrombotique artérielle indépendante ?

La fréquence d'accidents thromboemboliques veineux en cas de déficit en PC, l'alitement sans anticoagulation préventive et l'absence d'exploration du réseau veineux : sont des éléments en faveur de l'embolie pulmonaire.

Toutefois l'absence d'antécédents thromboemboliques veineux, la normalité de l'examen clinique des mollets tout au long de l'hospitalisation et l'aspect de l'angioscanner thoracique penchent plutôt vers l'hypothèse d'une thrombose développée au sein de l'artère pulmonaire.

Dans ce cas notre patiente avait une tendance surtout à développer des accidents thrombotiques artérielles à la différence des cas rapportés par la littérature. Ce qui nous incite à réfléchir sur le **rôle des anomalies génétiques** dans l'explication des différents tableaux cliniques associés au déficit en PC.

## **2. L'enquête familiale :**

Elle doit être systématiquement effectuée, car il s'agit d'une **pathologie autosomique dominante**.

De nombreuses études de familles déficitaires en PC ont été rapportées dans la littérature :

Kemkes-Matthes [42] souligne que la pénétrance de cette pathologie est supérieure à celle que l'on serait en droit d'attendre d'une atteinte autosomique dominante "classique". En effet, dans ce cas, 50% des enfants doivent présenter le déficit si l'un des parents est atteint. Or, dans son enquête, ce pourcentage atteignait 90%, et cette notion semblait être confirmée, d'après cet auteur, par les autres enquêtes familiales rapportées dans la littérature, en dehors de celle de Broekmans [73].

L'enquête familiale dans le déficit en protéine C est basée sur l'interrogatoire qui doit renseigner sur les antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques veineux et ou artériels, elle est basée aussi sur le dosage biologique du taux d'activité de la PC chez les membres de la famille les plus proches.

Une **enquête familiale positive** constitue un argument solide en faveur d'un **déficit constitutionnel** en PC. Malheureusement chez notre patiente l'interrogatoire avec son neveu n'était pas concluant, et le dosage biologique n'était pas possible en raison de l'éloignement géographique de la famille.

### **3. Diagnostic biologique du déficit en PC :**

Le diagnostic biologique du déficit en PC utilise en première intention les techniques de dosage de la protéine circulante. Le caractère constitutionnel de l'anomalie ne peut être affirmé qu'après contrôle de la permanence du déficit, vérification de l'absence de toute cause de déficit acquis et enquête familiale. Les informations apportées par l'analyse du gène de la PC conduisent à envisager une application diagnostique de la biologie moléculaire dans un certain nombre de cas [2].

Il convient d'abord de discuter les difficultés propres au diagnostic biologique précis de ce déficit.

### **3/1 Les limites du dosage de la PC :**

Le diagnostic biologique du déficit en PC est rendu difficile par la variété des anomalies moléculaires responsables du défaut d'expression de l'allèle muté.

Cette difficulté concerne aussi bien l'activité antigénique que l'activité biologique :

#### *a. L'activité antigénique :*

Différents anticorps polyclonaux de lapin, de chèvre ou des anticorps monoclonaux ont été successivement utilisés pour cette détermination qui est immunologique.

En comparant ces différents dosages [74], l'activité antigénique de la PC est aussi bien détectée par l'électro-immunologie, la technique Elisa, la Radio-immunologie et l'immuno-radiométrie.

Cependant, l'électro-immunologie est en général moins sensible (la limite de détection de la PC étant souvent à 5 ou 10%).

En cas de présence de complexes PCa-inhibiteur de la PC, ceux-ci sont entièrement reconnus par électro-immunologie, alors qu'avec la méthode Elisa, 50% seulement seront reconnus si des AC polyclonaux sont utilisés et pas du tout si ce sont des AC monoclonaux.

Il peut surtout exister une large distribution dans les valeurs obtenues d'un laboratoire à l'autre [74, 75] pour un plasma dit normal.

Un standard international a été établi pour la PC plasmatique, afin d'uniformiser ces résultats d'un laboratoire à l'autre (0,82u) [76].

Mais un certain nombre de problèmes peuvent se poser avant d'établir une interprétation correcte des dosages de la PC:

- ✧ Ces dosages immunologiques permettent d'identifier uniquement un déficit congénital en PC de type I, caractérisé par un taux bas d'antigène de la PC, mais sous réserve d'exclusion d'une cause secondaire de déficit, notamment une insuffisance hépatique ou une CIVD.
- ✧ Il existe un chevauchement des taux de PC entre les populations "normales" et les hétérozygotes, si bien que des patients symptomatiques peuvent être mal classés biologiquement, et des sujets normaux peuvent être considérés à tort comme déficitaires [75]. Il faut alors pouvoir doser la PC chez les autres membres de la famille.
- ✧ Chez les patients sous anticoagulants, la mise en évidence du déficit est plus délicate, car il existe logiquement un abaissement considérable du taux des différentes protéines vitamine K-dépendantes :

L'activité antigénique de la PC mesurée par méthode d'Elisa est systématiquement inférieure à celle obtenue par électro-immunologie, ce qui pourrait être dû au manque de reconnaissance des déterminants antigéniques dans la PC carboxylée [74].

On exprime, chez ces patients, le taux de PC en fonction de celui d'autres facteurs vitamine-K dépendants, comme le facteur II ou le facteur X.

Chez un sujet normal, le rapport PC/Prothrombine ou PC/facteur X se situe en moyenne entre 0,75 et 1,25 [77]. Chez les sujets anticoagulés et ayant un déficit en PC, la valeur des deux rapports doit être inférieure ou égale à 0,60 pour affirmer le déficit.

Il faut attendre une phase stable d'anticoagulation et si possible redoser la PC après arrêt du traitement.

*b. L'activité biologique :*

La quantification finale se fait en déterminant l'activité amidolytique ou l'activité anticoagulante de la PC (allongement du temps de coagulation du facteur Xa).

Tous ces dosages sont supérieurs aux méthodes immunologiques pour établir le diagnostic correct de déficit de type II [78].

Cependant, comme pour les dosages immunologiques, il existe un certain degré de recoupement entre les sujets normaux et les hétérozygotes de type I.

Il faut avouer qu'à l'heure actuelle aucune technique commercialisée ne permet de dépister tous les types de déficit en PC, car aucune d'entre elles (pour des raisons de praticabilité) n'utilise l'activateur physiologique de la PC, le complexe thrombine-thrombomoduline.

Il faut donc tenir compte de ces spécificités et respecter certaines modalités avant d'établir un diagnostic biologique fiable.

### **3/2 Modalités du dosage :**

Le dosage de la PC doit :

- ✧ Etre réalisé, de préférence, en dehors de tout traitement par les AVK : soit, avant de les démarrer ou 10 jours après leur arrêt soit, après relais par HBPM.
- ✧ Etre contrôlé trois mois après l'épisode thrombotique, pour s'assurer de la stabilité du déficit.
- ✧ Tenir compte de certaines causes acquises du déficit sur lesquels nous reviendrons.

Concernant notre patiente le dosage était réalisé en dehors de tout traitement par les AVK et on a pu éliminer les principales causes acquises du déficit en PC, sauf que le décès de la patiente nous a empêchés de contrôler le déficit à postériori.

Le prélèvement de sang doit être réalisé par ponction veineuse franche sur citrate trisodique 0.11mol/l, sans utilisation de seringue.

La centrifugation est faite normalement pendant 15 minutes à 3000 tours par minute et le plasma est décanté dans un tube plastique. Cette séparation est réalisée dans les 30 minutes qui suivent le prélèvement. Le dosage peut être fait sur plasma congelé, dans le respect des conditions de stabilisation [51].

### **3/3 Bases moléculaires du déficit en PC :**

Une base de données publiée rapporte un ensemble de mutations identifiées [79].

Une autre base de données est accessible sur internet [80].

Les mutations retrouvées dans les déficits de type I sont la plupart du temps des mutations ponctuelles faux-sens. Les délétions et les insertions ne surviennent que dans 10% des cas. Un tiers des mutations ponctuelles surviennent au niveau des nucléotides CpG qui sont des points chauds de mutation.

La plupart des mutations entraînent un arrêt prématuré de la synthèse ou une modification de la conformation protéique induisant une perte de la stabilité.

Dans les déficits de type II, qui sont plus rares (10% des déficits rapportés), des mutations faux-sens sont retrouvées principalement au niveau du domaine GLA et du domaine catalytique, dans la séquence du prépropeptide et au niveau du site de clivage par la thrombine.

### **3/4 Critères diagnostiques du déficit en PC :**

Le diagnostic biologique du déficit en PC est basé sur un certain nombre de critères. Si l'on reprend ceux définis par Bertina en 1984 [41] et établis dans son laboratoire à partir de l'étude de 74 patients issus de 29 familles, le diagnostic s'établit selon les 3 points suivants :

a) Le taux antigénique de PC doit être inférieur à la limite inférieure de la normale, qui est en moyenne de 0.65 U/ml (0.51+/-0.11 U/ml), chez les patients sans anti coagulants, et 0.24 +/-0.07 U/ml, pour les patients sous AVK.

b) Le taux plasmatique des autres protéines vitamine-K dépendantes doit être dans les limites de la normale établie chez des sujets sains ou traités par AVK. Dans ce dernier cas, l'auteur préconise d'utiliser deux rapports :

PC (Ag) / Facteur II ou PC (Ag) / Facteur X. Comme nous l'avons vu, en cas de déficit, la valeur de ces rapports doit être inférieure à la limite inférieure du taux normal établi dans un groupe contrôle de sujets sous AVK soit 0.6.

c) IL importe d'exclure une atteinte hépatique ou une CIVD (ce qui est le cas dans notre observation clinique) et plus généralement, les autres causes de déficits secondaires en PC, sur lesquelles nous reviendrons.

### **3/5 En pratique :**

En pratique courante, en présence de critères de thrombophilie clinique sur lesquels nous reviendrons, ou en cas de suspicion clinique d'un déficit en PC (le cas de notre patiente) : un test de dépistage est réalisé mesurant l'activité anticoagulante de la PC.

La technique de dépistage la plus pertinente est celle qui utilise une enzyme extraite d'un venin de serpent, le Protac, comme activateur de la PC [2].

Lorsque l'activité anticoagulante est diminuée (inférieur à 70%), le typage nécessite la réalisation d'un dosage immunologique par une technique Elisa. La méthode amidolytique qui évalue l'activité enzymatique de la PC permet de différencier les déficits qualitatifs de type IIAM et IIAC.

A ce jour, le typage du déficit en PC n'a pas de conséquences sur le plan thérapeutique [2].

L'analyse du gène de la PC n'est totalement justifiée que dans le contexte d'homozygotie avec complications thrombotiques sévères à la naissance, pour permettre un diagnostic anténatal en cas de nouvelle grossesse dans la famille. Elle peut, de plus, être intéressante dans quelques cas particuliers (identification d'hétérozygoties lorsque la concentration plasmatique de la PC est comprise entre 60% et 90%, résolution de phénotypes familiaux complexes, etc.).

#### **4. Déficits acquis en protéine C :**

Ils doivent être systématiquement recherchés, avant de pouvoir affirmer la nature constitutionnelle du déficit en PC.

##### **4/1 Atteintes hépatiques :**

Le déficit est fréquent au cours des atteintes hépatiques aiguës ou chroniques, par insuffisance de synthèse, consommation excessive, et élimination accrue.

La diminution du taux plasmatique de la PC est proportionnelle à la gravité de l'insuffisance hépatocellulaire.

De telles observations ont été rapportées en cas de cirrhose, d'hépatite virale aiguë [81], d'hépatite alcoolique [82], ou de tumeurs avec métastases hépatiques [83].

Chez notre patiente le bilan hépatique était normal, l'élévation des ASAT est mise sur le compte de l'infarctus du myocarde.

En cas de transplantation hépatique, le taux de PC ne revient à la normale que deux semaines après la transplantation, mais il ne semble pas exister de déficit significatif, ni de risque thromboembolique accru, du moins chez l'adulte [84].

Chez l'enfant, on a décrit un déficit persistant en PC avec un risque important de thrombose porte dans les 4 à 10 jours suivant l'intervention [81]. Un cas de transplantation hépatique chez un bébé de 20 mois, porteur d'un déficit homozygote a été publié. Dans ce cas, le taux de PC est resté dans les limites de la normale [85].

#### **4/2 CIVD :**

Le taux de PC est généralement effondré, du fait d'un phénomène de consommation exagérée. Il existe en effet, au cours d'une CIVD, une génération accrue de thrombine, comme celle observée à la phase aigue d'un épisode thrombotique veineux majeur [77], ce qui donne une activation importante du système PC- PS.

Le bilan de l'hémostase chez notre patiente n'a pas révélé de signes de CIVD. Ce qui nous a permis d'éliminer cette éventualité.

#### **4/3 Période postopératoire :**

Dans la période postopératoire immédiate, quelle que soit la gravité de l'intervention, une diminution de la PC a été observée. C'est un élément supplémentaire dans le tableau biologique d'hypercoagulabilité postopératoire. Le taux passe par un minimum au 3ème jour et se normalise en une semaine [75].

#### **4/4 Hémopathies et cancers :**

Des déficits en PC ont été décrits au cours de leucémie aigue. Conlan rapporte le cas d'un patient de 69 ans, porteur à la fois d'une leucémie aigue myéloblastique et d'une leucémie lymphoïde chronique [86] et ayant un déficit en PC.

Pour Rodeghiero [87], le taux de PC est inférieur à la normale, mais la diminution est faible en cas de leucémie aigue (en moyenne, taux de 73,8%).

Chez les sujets porteurs de cancers, il existe une corrélation entre la diminution du taux de PC et l'atteinte de la synthèse hépatique.

Cette diminution serait faible en cas de cancer cervico-céphalique, et chez les patientes porteuses d'un cancer du sein et recevant une chimiothérapie [88].

Dans tous ces cas, l'enquête familiale peut permettre de différencier réellement un authentique déficit acquis secondaire à l'hémopathie ou au cancer, d'un déficit héréditaire.

#### **4/5 Diabète :**

Dans une étude portant sur 54 patients insulinodépendants, Vukovich met en évidence une baisse significative du taux de PC dans le groupe des sujets diabétiques par rapport au groupe témoin, les taux les plus faibles étant enregistrés chez les malades ayant le plus mauvais équilibre glycémique [85].

Il existe une corrélation négative significative avec la glycémie, mais non avec l'hémoglobine A1C.

Cette diminution du taux de PC n'est pas liée à une diminution de la synthèse hépatique, (car le facteur II de la coagulation, étudié chez les mêmes patients, ne diminue pas), mais à un état d'hypercoagulabilité propre à cette pathologie.

Cependant, la baisse du taux de PC n'atteint pas le niveau trouvé habituellement chez les patients ayant une pathologie thrombotique familiale.

Dans le groupe des malades porteurs d'une rétinopathie diabétique, on note un taux relativement élevé de PC, associé à un rapport faible PC/Facteur II, l'augmentation de la clearance de la PC étant masquée par l'augmentation de synthèse des protéines vitamine-K dépendantes.

D'autres auteurs [89] ne retrouvent pas de variation franche du taux de PC chez les sujets diabétiques insulinodépendants (augmentation chez 17% des sujets, diminution chez 10% d'entre eux).

Notre patiente n'est pas connue diabétique et son bilan glycémique était normal.

#### **4/6 Atteinte rénale :**

##### *a. Insuffisance rénale :*

Il existe une nette diminution de la PC dans les néphropathies tubulo-interstitielles aiguës.

En cas de néphropathies, ou de rejet chronique après greffe, il existe une bonne corrélation entre la baisse de l'activité de la PC et celle de la fonction rénale [90].

Chez les transplantés traités par cyclosporine, le taux antigénique de PC augmente à cause d'un défaut de décarboxylation de l'acide gammacarboxyglutamique de la PC, ou la présence d'un inhibiteur de la PC, dialysable, non identifié actuellement.

*b. Syndrome néphrotique :*

Les données de la littérature sont contradictoires. Pour certains auteurs [40], le taux de PC serait augmenté, pour d'autres il n'y aurait pas de différence significative de taux de PC entre les sujets porteurs ou indemnes d'un syndrome néphrotique [6].

Dans son étude [91]), Allon montre qu'il existe une corrélation significative entre le taux de PC(et de PS libre) et le type de glomérulopathie : le taux est significativement plus élevé en cas de glomérulopathie focale et de glomérulopathie membraneuse, que dans le cas des néphropathies diabétique ou hypertensive.

Cette corrélation serait indépendante de l'âge, du sexe, du degré d'albumine sérique et de la protéinurie.

Aucune de ces atteintes rénales n'était signalée chez notre malade.

**4/7 Anticorps anti-phospholipides :**

Les anticorps anti-phospholipides ou APL sont des auto-anticorps dirigés contre les phospholipides présents au niveau des membranes cellulaires plaquettaires, mitochondriales, endothéliales, ou intervenant dans la coagulation. Leur mise en évidence est soit directe (test Elisa), soit indirecte (VDRL faussement positif) [92].

Ils sont souvent présents chez les patients porteurs d'un lupus, mais lorsque tous les critères de LEAD ne sont pas présents, on parle alors de syndrome des APL.

L'association d'APL et d'un déficit en PC a été rapportée dans la littérature [92]. Elle renforce le risque thrombotique propre aux APL.

Ces APL pourraient interférer avec le pouvoir de dégradation du facteur Va de la PCa. Ruiz-Arguelles précise que l'action des APL peut se faire soit spécifiquement au niveau de la cellule endothéliale, soit avec la TM [93].

#### **4/8 Grossesse :**

L'incidence des thromboses veineuses profondes pendant la grossesse a été estimée à 0,013% et à 0.06% lors de la délivrance [94], ce qui, d'après Conard [94] est 500 à 1000 fois plus faible que l'incidence des thromboses liées à un déficit en PC chez la femme.

Or, pendant la grossesse, il existerait une baisse du taux antigénique et de l'activité de la PC [37]. Si bien que la grossesse (et la délivrance) représente une période à haut risque thromboembolique chez les patientes porteuses d'un déficit congénital. Cependant, l'évolution peut, au contraire, être tout à fait favorable. Ainsi Vogel [82] rapporte le cas d'une patiente de 26 ans, porteuse d'un déficit sévère en PC (taux d'activité et antigénique de 25%), et dont la grossesse s'est déroulée sans difficultés.

La patiente était mise sous héparine sous-cutanée dès le 6ème mois et jusqu'à la délivrance, sans aucune complication.

España [7] décrit une baisse de la PC (et de la PS) en cas de pré-éclampsie sévère.

Au total, il existe de nombreuses causes de déficits secondaires en PC que nous avons éliminées chez notre patiente, pour retenir le diagnostic de déficit constitutionnel compliqué cliniquement de plusieurs accidents thrombotiques artériels.

## II. DIAGNOSTIC DU DEFICIT EN PROTEINE S:

Notre patiente présentait un dosage normal en PS, mais on sait que le déficit héréditaire en PS s'accompagne de manifestations thromboemboliques [96]. Compte-tenu du rôle important de la PS comme cofacteur de la PC [97], ce déficit doit être systématiquement recherché, d'autant plus qu'il peut être isolé ou associé à un déficit en PC.

### 1. Types du déficit: Voir tableau 4

Comme pour la PC on définit : le déficit quantitatif type I et le déficit qualitatif type II.

Il existe de plus des déficits de type III caractérisés par une protéine S libre basse contrastant avec PS totale normale.

Les déficits de type I et III seraient en fait l'expression d'un même génotype [98].

**Tableau 4 : les différents types du déficit constitutionnel en PS [2]**

| Protéine S                  | Type I  | Type II | Type III |
|-----------------------------|---------|---------|----------|
| Protéine S totale (%)       | Diminué | Normal  | Normal   |
| Protéine S libre (%)        | Diminué | Normal  | Diminué  |
| Activité anticoagulante (%) | Diminué | Diminué | Diminué  |

## **2. Prévalence:**

Le déficit en protéine S est retrouvé chez 2 à 3 % des patients thrombophiliques [2].

La prévalence dans la population générale pourrait être de l'ordre de 0.05 à 0.1 % [99].

## **3. Manifestations cliniques du déficit en PS:**

Les déficits héréditaires en PS s'accompagnent de manifestations thromboemboliques veineuses récidivantes pouvant nécessiter l'instauration d'un traitement anticoagulant au long cours. Ce déficit serait impliqué dans 3 à 6 % des thromboses inexplicées de l'adulte jeune [100].

Cependant le déficit en PS s'exprime chez les hétérozygotes avec une pénétrance variable et des sujets apparentés porteurs d'une même anomalie moléculaire pourront avoir une expression clinique variable allant de l'absence de manifestations thrombotiques à des formes récidivantes. L'existence de facteurs de risque associés doit influencer l'expression de ces anomalies [96].

Les déficits homozygotes en PS sont rarement rapportés, ils s'accompagnent de manifestations cliniques sévères de type purpura fulminans, survenant dès la naissance [101, 102].

L'implication du déficit en protéine S, dans l'accident thrombotique artériel reste discutée, comme pour le déficit en protéine C. Des cas d'accidents artériels ischémiques chez des patients déficitaires en PS ont été rapportés [68, 103, 104] :

On souligne :

- ✧ L'âge jeune des patients.
- ✧ La coexistence très fréquente de facteurs de risque associés (tabac++).
- ✧ La fréquence des atteintes veineuses associées chez les patients eux mêmes, ou dans leur famille.

#### **4. bases moléculaires :**

Les mutations décrites dans les déficits en PS ont également fait l'objet de base de données site web [80]: [www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk) et [101] .Dans plus de la moitié des cas, il s'agit de mutations faux-sens. On observe également des micro- insertions ou délétions et quelques codons-stop. Les mutations ponctuelles entraînant un arrêt prématuré de la synthèse ou une modification de la conformation protéique sont cependant plus fréquentes que les délétions.

Quelques substitutions d'acides aminés survenant au site de clivage du propeptide ou dans les domaines EGF génèrent des déficits qualitatifs [2].

#### **5. Diagnostic biologique du déficit en PS :**

La technique de dépistage la plus pertinente est celle qui mesure l'activité cofacteur de la PCa, seule apte à détecter les anomalies qualitatives.

Elle est le plus souvent mesurée à l'aide d'un test de coagulation globale qui étudie l'effet anticoagulant exercé par le plasma du malade en présence de PCa sur un plasma déplété en PS enrichi en facteur Va bovin.

La concentration immunologique de la PS totale et de la PS libre est évaluée par dosage immunoenzymatique ou immunoturbidimétrie. L'utilisation conjointe des trois méthodes permet le typage des déficits, qui, à ce jour, n'a pas de conséquences sur le plan thérapeutique.

Comme pour la protéine C l'analyse du gène de la PS est réservée au contexte d'homozygotie associée à des manifestations thrombotiques et à quelques contextes particuliers.

### **III. BILAN DE THROMBOPHILIE:**

La thrombophilie constitutionnelle dite aussi familiale définit une prédisposition aux accidents thromboemboliques qui est génétiquement déterminée.

Ce terme de thrombophilie a été utilisé pour la première fois en 1965, lors de la description du déficit en antithrombine, depuis cette date, les découvertes des déficits en protéine C en 1982 et en protéine S en 1984 [105], de la résistance à la PC activée en 1993, et plus récemment en 1996 d'une mutation ponctuelle du gène du facteur II ont permis de retrouver une thrombophilie constitutionnelle chez environ 35% des patients présentant des thromboses veineuses [53]

Après avoir discuté le rôle des déficits en protéine C et S dans la genèse d'accidents thromboemboliques qu'ils soient veineux ou artériels, nous passons en revue dans ce chapitre la résistance à la protéine C activée appelée aussi facteur V Leiden, et la mutation 20210 G>A de la prothrombine qui expliquent le 1/4 des épisodes de MTEV [106].

#### **1. Indications d'un bilan de thrombophilie :**

Compte tenu, d'une part, des anomalies constitutionnelles qui sont rares mais non exceptionnelles et du coût des examens biologiques d'autre part, il est important de bien reconnaître les indications de ces dosages. Elles sont faites chez des patients présentant des critères de thrombophilie clinique [51, 53]:

- ✧ Un accident thromboembolique veineux confirmé (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde ou superficielle des membres, mais aussi thrombose veineuse cérébrale et thrombose veineuse mésentérique), survenant chez un sujet de moins de 45 ans, en présence ou en l'absence de facteurs favorisants (contraception oestro-progestative, grossesse, alitement prolongé, immobilisation plâtrée...)
- ✧ Une thrombose veineuse après 45 ans en l'absence de maladie générale favorisante (cancer par exemple), cela concerne plus spécialement la résistance à la PC activée dont l'expression clinique semble moins sévère et plus tardive.
- ✧ Des antécédents thromboemboliques familiaux et ou des thromboses récidivantes. Une récurrence sous héparine à dose efficace peut évoquer un déficit en antithrombine.
- ✧ Ces anomalies seront également recherchées avant la prescription d'un contraceptif oral s'il existe des antécédents familiaux de thromboses veineuses.
- ✧ D'après notre cas clinique et notre étude, il semble intéressant de demander un bilan de thrombophilie devant la constatation d'un accident vasculaire artériel sans facteurs de risque évidents, devant des formes cliniques particulières ou l'association de plusieurs accidents thrombotiques artériels à la fois comme c'était le cas chez notre patiente.

## **2. Résistance à la PC activée:**

### **2/1 Définition :**

La résistance à la PC activée décrite en 1933 par Dahlbäck [107] correspond à l'absence d'allongement du temps de céphaline activateur (TCA) en présence de PC activée.

Dans près de 100% des cas cette résistance est associée à une mutation ponctuelle du gène codant pour le facteur V, mutation Arg506Gln ou facteur V Leiden (du nom de la ville où elle a été découverte , ralentissant l'inactivation du facteur Va par la PC activée. Cela a entraîné une sorte de révolution en hémostase car, pour la première fois, une anomalie prédisposant aux thromboses suspectée par un test fonctionnel de coagulation peut être facilement confirmée par une étude de biologie moléculaire, alors que, le nombre important d'anomalies moléculaires identifiées pour les autres déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation rend leur détection inappropriée à la confirmation du diagnostic en pratique courante [108].

### **2/2 risque thromboembolique veineux :**

Les données épidémiologiques ont établi sans ambiguïté l'implication du facteur V Leiden et de la RPCA dans la maladie thromboembolique veineuse. Cette relation a été tout d'abord mise en évidence dans la Leiden thrombophilia study (LETS), une grande étude cas-témoin hollandaise comportant 474 sujets ayant présenté une première thrombose veineuse et 474 témoin appariés sur l'âge et le sexe [109] : (RR significatif de 2,7), puis dans de nombreuses autres études.

Le facteur V Leiden n'est pas associé uniquement à la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. Il est également facteur de risque de thromboses veineuses superficielles [110] et de thromboses veineuses cérébrales [111] il est associé à la survenue d'accidents obstétricaux [112].

### **2/3 risque thrombotique artériel :**

De nombreuses équipes ont étudié le rôle du facteur V Leiden dans la survenue d'infarctus du myocarde. Initialement, dans l'étude prospective des médecins américains (Physician Health study, PHS) [113]. Ensuite dans le cadre de l'étude ECTIM (étude cas -contrôles et l'infarctus de myocarde) [114] regroupant 643 patients et 726 contrôles. Aucune association significative n'était relevée dans ces deux études.

Les résultats de Ye et Al [115] sont en faveur de l'implication de cette mutation dans la pathologie coronaire (RR 1,17 sur des effectifs de 15704 cas et 26686 contrôles).

Dans la méta- analyse de Casas et Al. (4598 patients et 13798 contrôles), le facteur V Leiden est modestement, mais significativement associé à la survenue d'accident vasculaire cérébral ischémique (RR 1.44) [116].

### **2/4 Diagnostic biologique :**

#### *a. Mesure plasmatique :*

La recherche d'une résistance à la PC activée se fera par test de coagulation. Le test est dit positif si allongement insuffisant du TCA en présence de PC activée.

Des techniques de 2<sup>ème</sup> génération effectuées sur plasma dilué en plasma déficitaire en facteur V permettent l'utilisation de ce test dans des situations particulières : (patients sous AVK, syndrome des APL et déficit en facteurs de coagulation) [117].

*b. Recherche de la mutation Arg 506 Gln du facteur V :*

Les bases moléculaires de la RPCA constitutionnelle apparaissent beaucoup plus simples que celles des déficits en inhibiteur de coagulation puisque la plupart des patients qui ont une RPCA anormale sont porteurs du facteur V Leiden [108].

La recherche de la mutation Arg 506 Gln du facteur V fait appel aux techniques de biologie moléculaires [118].

La spécificité et la sensibilité des techniques de biologie moléculaires sont quasiment totales. Elles permettent donc d'établir un diagnostic de certitude et de déterminer d'emblée le statut génétique du patient (hétérozygote ou homozygote).

### **3. Mutation 20210 G > A du gène de la prothrombine :**

#### **3/1 Définition :**

Il s'agit d'une substitution nucléotidique 20210 G>A découverte en 1996 par le groupe de Bertina par séquençage de la région 3' non transcrite du gène de la prothrombine (facteur II).

### **3/2 Risque thromboembolique veineux :**

Les résultats de nombreuses études cas –contrôles publiées ont confirmé le risque accru de première thrombose veineuse (phlébite et embolie pulmonaire) associé à la présence de l'allèle A (RR compris entre 2 et 6 suivant les études) [119].

### **3/3 Risque thrombotique artériel :**

Dans les méta-analyses de Kim (16945 sujets) [115] et de Ye (40 études analysées, 11625 cas, 14462 contrôles) [120], la présence de l'allèle A est associée significativement à la survenue d'événement coronariens (RR 1,3), dans l'étude de Burzota (4944 cas et 7090 contrôles) la significativité n'est atteinte que chez les sujets de moins de 55 ans (RR 1,8) [121]

D'après les résultats de la méta-analyse de la Casas (3028 cas ,7131 contrôles), l'allèle A est associé à un risque significativement augmenté d'accident vasculaire cérébral ischémique (RR 1,4) [116].

### **3/4 Diagnostic biologique :**

La recherche de la mutation 20210 G > A du facteur II fait appel aux techniques de biologie moléculaire. Toutes les techniques classiques de détection des mutations ponctuelles peuvent être employées (amplification suivie d'une digestion par enzyme de restriction, d'une hybridation, amplification spécifique d'allèle, PCR en temps réel, etc. ...). Des techniques d'amplification multiplexe permettent la recherche simultanée des mutations Leiden du facteur V et du facteur II.

#### **IV. TRAITEMENT DU DEFICIT EN PC :**

L'existence d'un déficit en PC expose au risque d'accidents thromboemboliques veineux ou artériels et pose le problème du traitement curatif de la complication, mais aussi préventif. Ce traitement repose sur les AVK.

##### **1. Traitement curatif :**

En cas de thrombose avérée, le traitement héparinique classique des thromboses s'impose, avec un relais par les AVK selon des précautions sur lesquelles nous reviendrons.

Pour les sujets hétérozygotes ayant eu un accident thrombotique, ce traitement par AVK doit être mis en œuvre. La durée du traitement n'est pas encore clairement établie. Elle dépend de l'histoire thrombotique personnelle et familiale [53] et doit être prolongée pour Wiesel [36] en cas d'antécédent thrombotique sévère.

Dans le cas des sujets homozygotes, le problème est un peu différent, car il s'agit le plus souvent d'accidents gravissimes néonataux, nécessitant des transfusions répétées de plasma frais congelé, ou de PPSB. Le traitement AVK en relai permet de prévenir le risque de thromboses, en sachant cependant qu'un cas d'hémorragie cérébrale mortelle a été rapporté chez un enfant après trois mois de traitement par AVK [122].

Mais la mise en route du traitement peut se compliquer d'une nécrose cutanée survenant dans les premiers jours, chez ces sujets atteints d'un déficit constitutionnel [51].

Cette nécrose dite warfarinique survient habituellement 3 à 10 jours après le début du traitement par AVK.

Initialement apparaît un érythème douloureux sur une zone cutanée où le tissu adipeux sous-cutané est abondant (Bras, cuisses, fesses, seins). L'évolution se fait par une ecchymose, puis un œdème, avec hyperhémie, et enfin une franche nécrose qui se développe en surface et s'étend profondément dans les tissus sous-cutanés.

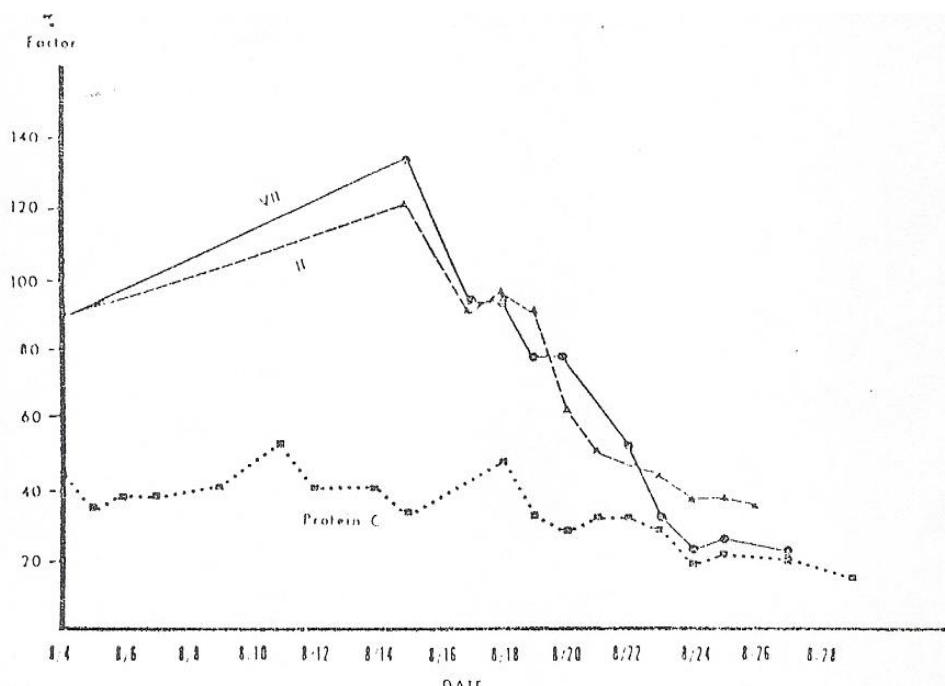
Anatomiquement, on note une thrombose vasculaire dermique et sous-cutanée, avec présence de thrombi de fibrine, nécrose adipeuse, et réaction giganto-cellulaire.

L'explication de ce phénomène serait liée à la durée de vie brève de la PC (6heures). En effet, il est possible que le début du traitement par les AVK s'accompagne d'une phase de déséquilibre au cours de laquelle le taux des facteurs de la coagulation vitamine-K dépendants sont encore voisins de la normale, alors que celui de la PC est déjà abaissé, déséquilibre encore accentué en cas de déficit constitutionnel.

Cette complication, associée à une hémorragie surrenalienne bilatérale a été également décrite en cas de déficit de type II (qualitatif) [123].

L'éventualité de cette complication, bien qu'exceptionnelle, renforce l'intérêt de l'association de l'héparine aux AVK à la phase initiale du traitement anticoagulant, et du maintien de cette association jusqu'à l'obtention d'une hypocoagulabilité stable induite par les AVK [124].

Enzenauer [125] propose un schéma thérapeutique, qui lui a permis de traiter avec succès, sans survenue d'une nécrose cutanée, un patient déficitaire. Le traitement initial comportait de l'héparine intra veineux (900UI/h), avec un TCA de 72 secondes après 12 heures. Les AVK étaient introduits à faible dose (0.5mg de Coumadine à J1) et augmentés progressivement tous les trois jours, le taux stable étant obtenu en 20 jours, avec parallèlement une diminution progressive de l'héparine qui était interrompue 24 heures après l'équilibration du taux d'AVK. Avec ce schéma thérapeutique, la baisse du taux de PC est atténuée et non brutale, les facteurs II et VII de la coagulation diminuant proportionnellement jusqu'a l'obtention d'un TP efficace (**Figure13**).



0.5mg----1mg-----2mg----3mg----5mg----7mg-----8mg coumadin dose

**Figure 13** : Traitement progressif du déficit en PC par les AVK d'après Enzenauer

D'autres schémas thérapeutiques ont été proposés, mais ils sont beaucoup plus lourds : anticoagulation par héparine et AVK, avec transfusions initiales de plasma frais, pour éviter cette chute brutale du taux de PC, mais ces transfusions doivent avoir lieu toutes les 4 heures pendant 3 jours[126].

Si la nécrose cutanée est très étendue, une greffe cutanée peut être nécessaire.

Concernant notre patiente nous n'avons pas pu mettre en route un traitement curatif pour plusieurs raisons :

- ✧ L'existence d'un saignement cérébral.
- ✧ Le diagnostic tardif du déficit constitutionnel en PC.
- ✧ Le décès rapide de la patiente.

## **2. Traitement préventif :**

Si le traitement curatif est assez bien codifié, les avis sont contradictoires en ce qui concerne le traitement préventif, chez les sujets déficitaires, mais asymptomatiques. Pour certains, ce traitement doit être proposé [53], lors de toute situation à risque thromboembolique (immobilisation plâtrée, intervention chirurgicale, alitement prolongé, grossesse...), alors que Kemkes-Matthes[42], par exemple, le déconseille en raison des risques de nécrose cutanée.

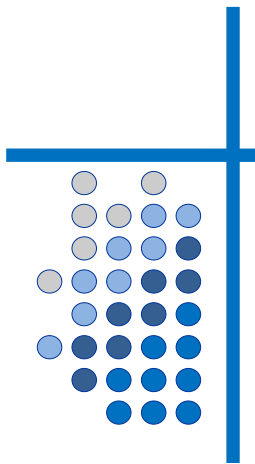
Si on considère le cas particulier de la période de grossesse et du post-partum pendant laquelle la fréquence des accidents thromboemboliques peut atteindre 12 à 19 % en cas de déficit en PC [53], le traitement préventif trouve sa place surtout chez les patientes ayant un antécédent thromboembolique. La date d'introduction de la prévention et les doses ont fait l'objet de recommandations internationales [127] :

Chez les patientes à haut risque : le traitement est donné dès le début de la grossesse pour obtenir un TCA à 1.5 fois le témoin 6heures après l'injection d'héparine.

Chez les patientes à risque modéré 5000 à 10000 unité d'héparine sont données toutes les 12heures le 2ème et/ou troisième trimestre.

Dans tous les cas la prévention par héparine ou AVK est poursuivie pendant 6semaines au minimum après l'accouchement.

Au total, le traitement d'un déficit constitutionnel en PC fait appel aux AVK, a titre curatif et même préventif. Ils doivent être commencés à faible dose, augmentés très progressivement, et sous couvert d'un traitement héparinique, ce qui doit permettre d'éviter la survenue d'une nécrose cutanée warfarinique.



# Conclusion

On sait qu'un déficit constitutionnel en PC peut être responsable d'accidents thromboemboliques veineux. Par contre, il n'a pas été clairement établi jusqu'alors qu'un tel déficit constituait un véritable facteur de risque des thromboses artérielles. Au travers d'un cas clinique et de la revue de la littérature, il nous est apparu intéressant d'essayer de préciser cette question. Les données actuelles ne semblent pas affirmer cette relation.

Cependant, en pratique courante, la recherche d'un déficit constitutionnel en protéine C nous semble tout à fait justifiée et intéressante chez un malade présentant un accident artériel, surtout s'il est jeune avec des antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse, dans un contexte pauvre en facteurs de risque cardiovasculaires et devant des formes cliniques particulières.

Le traitement curatif fait appel aux AVK, qui seront introduits très progressivement, compte-tenu du risque de nécrose cutanée. Le problème du traitement préventif chez les sujets déficitaires mais asymptomatiques n'est pas clairement résolu.

Pour l'avenir, il semble indispensable de mettre en œuvre de larges études prospectives et d'accorder une place plus importante à la génétique pour expliquer la variété des tableaux cliniques observée.



# Résumés

## **RESUME**

**Thèse n° 145 : Déficit en protéine C et thromboses artérielles (à propos d'un cas avec revue de la littérature)**

**Auteur : ELANTRI Ismaïl**

**Mots clés : Déficit, protéine C, Thrombose artérielle.**

La protéine C (PC) est un inhibiteur physiologique de la coagulation, vitamine-K dépendante, synthétisée dans le foie et activée par la thrombine.

En présence de deux cofacteurs : la protéine S et la thrombomoduline, elle assure la dégradation des facteurs V et VIII, limitant ainsi le processus de coagulation.

Il est établi que son déficit constitutionnel est à l'origine d'accidents thromboemboliques veineux, surtout chez le sujet jeune.

A partir d'un cas clinique et de la revue de la littérature, nous essayons de préciser la relation causale entre le déficit constitutionnel en protéine C et la survenue d'accidents thromboemboliques artériels.

Nous mettons le point aussi dans ce travail sur les difficultés du diagnostic biologique, les principales étiologies du déficit acquis et les causes les plus fréquentes de la thrombophilie constitutionnelle. Nous discutons également les modalités thérapeutiques et la place de la génétique dans ce type de déficit.

## SUMMARY

**Thesis n° 145 : Protein C deficiency with arterial thrombosis (about one case and review of literature)**

**Author : ELANTRI Ismaïl**

**Key words : Deficit, protein C, arterial thrombosis.**

Protein C (PC) is a physiological inhibitor of coagulation, vitamin K-dependent, synthesized in the liver and activated by the thrombin. In the presence of two cofactors: protein S and the thrombomodulin, it ensures the degradation of factors V and VIII, thus limiting the coagulation process.

It is established that his constitutional deficiency is the cause of venous thromboembolism, especially in young adults.

From a clinical case and literature review, we try to clarify the causal relationship between the deficit constitutional protein C and the occurrence of arterial thromboembolism.

We also point in this work on the difficulties of laboratory diagnosis, the main causes of acquired deficiency and the most common causes of thrombophilia.

We also discuss the therapeutic modalities and the role of genetics in this type of deficit.

## ملخص

أطروحة رقم 145: نقص البروتين C وجلطات الشرايين بصدد حالة واحدة واستعراض الأدبيات

من طرف : إسماعيل العنتري

الكلمات الأساسية: نقص ، بروتين C، جلطات الشرايين.

البروتين C مانع فسيولوجي لتخثر الدم، تعتمد على فيتامين K. تنتج في الكبد وتنشط بواسطة الترومبين.

بتواجد عاملين مساعدين: البروتين S والترومبومودولين يضمن البروتين C تدهور العامل الخامس والثامن من عوامل التخثر مما يحد من عملية تخثر الدم.

تبت أن النقص الوراثي في هذا البروتين سبب من أسباب الجلطات الدموية الوريديّة خصوصاً عند الشباب .

انطلاقاً من حالة سريرية ومراجعة ما تم كتابته، نحاول توضيح العلاقة السببية بين النقص الوراثي في البروتين C و حدوث الجلطات الدموية في الشرايين.

نشير أيضاً في هذه الأطروحة إلى صعوبات التشخيص المختبري، الأسباب الرئيسية للنقص المكتسب والعوامل الأكثر شيوعاً في أهبة التخثر، نناقش أيضاً الطرائق العلاجية ودور الوراثة في هذا النوع من النقص.



Références  
Bibliographiques

- [1] **Guillin MC.** Le système de la Protéine C. *La Presse Médicale*, 1987, 16, 10, 468-470.
- [2] **Alhenc-Gelas M.** Mutations et polymorphisme des protéines de l'hémostase prédisposant à la thrombose. EMC, cardiologie; 11-001-G-20,2011.
- [3] **Stenflo J, Ferlund P.** Amino acid sequence of the heavy chain of bovine protein C. *J Biol Chem*; 1982, 357, 12180-12190.
- [4] **Fair D S, Madar S A.** Biosynthesis and secretion of facteur VII, protein C, protein S, and the protein C inhibitor from a human hepatoma cell line. *Blood*; 1986, 67, 64-70.
- [5] **Miletich JP, Leykam JF, Broze GJ.** Detection of single chain protein C in human plasma. *Blood*; 1983, 62, 306.
- [6] **Plutzky J, Hoskins JA, Long G L, Crabtree GR.**  
Evolution and organization of the human protein C gene.  
*Proc Natl Acad Sci USA*; 1986, 83, 546-550.
- [7] **Espana F, Gilabert J, Aznar J, Estelles A, Kobayashi T, Griffin JH.** Complexes of activated protein C with 1-alpha anti-trypsin in normal pregnancy and in severe preec-lampsia. *Am J Obstet Gynecol*; 1991, 164, 5, 1310-1316.
- [8] **Foster DC, Yoshitake S, Davie EW.** The nucleotide sequence of the gene for human protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 81:4673-7.

- [9] **Aiach M, Alicaud V, Alhenc-Gelas M, Gandrille S, Arnaud E, Amiral J, et al.** Complex association of protein C gene promoter polymorphism with circulating protein C levels and thrombotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1573-6.
- [10] **Descipio RG, Hermodson MA, Yates SG, Davii EW.** A comparison of human prothrombin, factor IX, factor X (Stuart factor) and protein S. *Biochemistry*; 1982, 16, 698-706.
- [11] **Dahlback B.** Purification of human C4b-binding protein and formation of its complex with vitamin Independent protein S. *Biochem J*; 1983, 209, 847-856.
- [12] **Schmidel DK, Tatro AV, Phelps LG, Tomczak JA.** Organization of the human protein S gene. *Biochemistry* 1990; 29:7845-52.
- [13] **Freyssinet JM, Brami B, Gauchy J, Cazenave JP.** Coextraction of thrombomodulin and tissue factor from human placenta : effects of concanavalin A and phospholipid environment on activity. *Thromb Haemost*; 1986, 55, 112-118.
- [14] **Esmon NL, Owen WG, Esmon CT.** Isolation of a membran bound cofactor for thrombin catalyzed activation of protein C. *J Biol Chem*, 1982, 257, 859-864.
- [15] **Ishii H, Salem HH, Belle CE, Laposata EA, Majerus PW.** Thrombomodulin, and endothelial anticoagulant protein, is absent from the human brain. *Blood*; 1982, 67, 362-365.

- [16] **Kurosawa S, Galvin JB, Esmon NL, Esmon CT.** Proteolytic formation and properties of functional domains of thrombomodulin. *J Biol Chem*; 1987, 262, 2206-2212.
- [17] **Heit JA, Petterson TM, Owen WG, Burke JP, De Andrade M, Melton LJ.** Thrombomodulin gene polymorphisms or haplotypes as potential risk factors for venous thromboembolism: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2005;3:710-7.
- [18] **Kisiel W.** Human plasma protein C. Isolation, characterization, and mechanism of activation by a thrombin. *J Clin Invest*; 1979, 64, 761-769.
- [19] **Salem HH, Broze G, Mikelich J, Majerus P.** Human coagulation factor Va is a cofactor for the activation of protein C. *Proc Natl Acad Sci USA*; 1983, 80, 1584-1588.
- [20] **Esmon CT, Owen WG.** Identification of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalysed activation of protein C. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981, 78, 2249-2252.
- [21] **Johnson AE, Esmon NL, Laue TM, Esmon CT.** Structural changes required for activation of protein C are induced by Ca binding to a high affinity site that does not contain gamma carboxy-glutamic acid. *J Biol Chem*; 1983, 258, 5554-5560.
- [22] **Esmon CT, Esmon NL.** Protein C activation. *Semin Thromb Hemost*; 1984, 10, 122-130.

- [23] **Maruyama I, Salem HH, Majerus PW.** Coagulation factor Va binds to human umbilical vein endothelial cells and accelerates protein C activation. *J Clin Invest*; 1984, 74, 224-230.
- [24] **Salem HH, Esmon NL, Esraon CT, Majerus P.** Effects of thrombomodulin and coagulation factor Va-light chain in protein C activation in vitro. *J Clin Invest*; 1984, 73, 968-972.
- [25] **Mammen EF, Thomas WR, Seegers WH.** Activation of purified prothrombin to antothrombin I or autothrombin II (platel cofactor II) or autoprotease II-A). *Thromb Diath Haemorrh*; 1960, 5, 218-250.
- [26] **Odegard OR, AH Gaard H, Kie M, Miller, Andersson M.** Inactivation of bovine and human thrombin and factor Xa by antithrombin III studied with amidolytic methods. *Thromb Res*; 1977, 11, 205-216.
- [27] **Rosenberg RD, Damus PS.** The purification and mechanism of action of human antithrombin heparin cofactor. *J Biol Chem*; 1973, 248, 6490-6505.
- [28] **Marlar RA, Griffin JH.** Deficiency of protein C inhibitor in combined factor V/VIII deficiency disease. *J Clin Invest*; 1980, 66, 1186-1189.
- [29] **Stief TW, Radtke KP, Heimburger N.** Evidence for identity of PCI and plasminogen activator inhibitor 3. *Biol Chem Hoppe Seyler*; 1987, 368, 1427-1433.

- [30] **Steiner SA, Castellino FJ.** Kinetic studies of the role of monovalent cations in the amidolytic activity of activated bovine plasma protein C. *Biochemistry*; 1982, 21, 1609-1614.
- [31] **Suzuki K, Nishioka J, Hashimoto S.** Regulation of activated protein C by thrombin-modified protein S. *J Biochem*; 1983, 94, 699-705.
- [32] **Walker EL.** Protein S and the regulation of activated Protein C. *Semin Thromb Hemost*; 1984, 10, 134-138.
- [33] **Bertina RM.** An international collaborative study on the performance of protein C antigen assays. *Thromb Haemost*; 1987, 57, 112-117.
- [34] **Amiral J.** Assay of protein C by an immuno-enzymatic method (ELISA). *Am Clin Prod Rev*; 1984, 3, 34-35.
- [35] **Martinoli JL, Stocker K.** East functional protein C assay using Protac, a new protein C activator. *Thromb Res*; 1986, 43, 253-264.
- [36] **Wiesel ML, Grunebaum L, Freyssinet JM, Cazenave JP.** La protéine C : interet de son dosage en pathologie. *Presse Med*; 1988, 17, 26, 1333-1337.
- [37] **Comp PC, Thurnau GR, Welsh J, Esmon CT.** Functionnal and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood*; 1986, 68, 881-885.
- [38] **Woodhams BJ.** The somultaneous measurement of total and free protein S by ELISA. *Thromb Res*; 1988, 50, 213-220.

- [39] **Ishii H, Majerus PW.** Thrombomodulin is present in human plasma and urine. *J Clin Invest*; 1985, 76, 2178-2181.
- [40] **Nussenzweig V, Melton R.** Human C4-binding protein (C4-bP). *Methods Enzymol*; 1981, 80, 124-133.
- [41] **Bertina RM, Broeckmans A W, Van Es Krommenboek T, Van Wijngaarden A.** The use of a functional and immunologic assay for plasma protein C in the study of the heterogeneity of congenital protein C deficiency. *Thromb Haemost*; 1984, 51, 15.
- [42] **Kemkes-Matthes B.** Heterozygous protein C deficiency type I. *Blut*; 1989, 58, 201-206.
- [43] **Tuddenham EG, Cooper DN.** Protein C and protein C inhibitor. In: Tuddenham EG, Cooper DN, editors. *The molecular genetics of haemostasis and its inherited disorders*. New York: oxford university press; 1994.p.149-60.
- [44] **Broekmans AW, Conard J.** Hereditary protein C deficiency; Bertina RM (Ed). *Protein C and related proteins : Biochemical and clinical aspects*. New-York Churchill Li-vingstone; 1988,160-181.
- [45] **Gladson CI, Scharrer I, Harch V, Beck KH, Griffin JH.** The frequency of Type I heterozygous protein S and protein C deficiency in 141 unrelated young patients with venous thrombosis. *Thromb Haoemostas* ; 1988, 59, 18-22.

- [46] **Miletich J, Sherman L, Broze G.** Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 1987;317:991-3.
- [47] **Sie P.** Les déficits constitutionnels en Protéine C ou en protéine S sont-ils un facteur de risque des thromboses artérielles?. *STV*, 1991, 7, 3, 451-454.
- [48] **Oger E, for the EPI-GETBO Study group.** Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000; 83:657-60.
- [49] **Konin C, Adoh M, Kramoh E, et al.** Les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs en milieu tropical : aspects épidémiologiques et facteurs étiologiques. *Médecine d’Afrique noire* 2004 ;51(8/9) : 469-73.
- [50] **Niakara A, Zongo A, Ouedraogo N, et al.** Les maladies thromboemboliques veineuses chez le sujet noir africain : étude clinique de 29 cas à Ouagadougou (Burkina Faso). *Rev Afr Anesth. Med Urg (RAMUR)* 20032 ;7(1) :17-23.
- [51] **Houènassi DM, et al.** Etude du déficit en protéine C dans la maladie thromboembolique veineuse au CNHU de Cotonou. Etude réalisée chez 54 patients noirs africains vivant à Cotonou. *Ann Cardiol Angeiol(Paris)*(2011), doi :10,1016/j. ancard. 2010.12.025.
- [52] **Pabingerl.** Clinical relevance of protein C. *Blut*, 1986; 53, 63-75.
- [53] **Horellou MH, Conard J, Samama M.** Thrombophilie familiale. *EMC (Elsevier Paris). Angéiologie*, 19-280,1997,6p.

- [54] **Koeleman BP, Reistma PH, Allart CF, Bertina RM.** Activated protein C resistance as additional risk factor for thrombosis in protein C deficient families. *Blood* 1994; 84:1031-1035.
- [55] **Hassine M, et al.** Anomalies de l'hémostase dans l'infarctus du myocarde sur coronaires angiographiquement saines: à propos de 39 cas. *La Tunisie Médicale- Vol :83-N°11.2005 :675-680.*
- [56] **Araujo F, Santos A.** Genetic risk factors in acute coronary disease. *Haemostasis.* 1999: 212-8.
- [57] **Tiong IY, Alkotob ML, Ghaffari S.** Protein C deficiency manifesting as an acute myocardial infarction and ischemic stroke. *Heart* 2003;89:E7.
- [58] **Ardissino D, Mannucci PM, Merlini PA, Duca F.** Prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. *Blood* 1999; 94 :46-51.
- [59] **Lande G, Dantec V, Trossaert M.** Do inherited prothrombotic factors have a role in myocardial infarction with normal coronary arteriogram? *J. Intern. Med.* 1998;244:543-4.
- [60] **Sletnes KE, Smith P, Abdelnoor M.** Antiphospholipid antibodies after myocardial infarction and their relation to mortality, reinfarction, and non-haemorrhagic stroke. *The lancet* 1992; 339:451-53.
- [61] **Ninomiya M, Makuushi H, Outsuka T.** Ischemic heart disease associated with protein C deficiency. *Eur J. cardiothorac Surg.* 2001; 20(4):883-5.

- [62] **Folsom AR, Ohira T, Yamagishi K, Cushman M.** Low protein C and incidence of ischemic stroke and coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) Study. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1774-8.
- [63] **Mark L. Moster MD.** Coagulopathies and Arterial Stroke. *J Neuro-Ophthalmol* 2003; 23:63-71.
- [64] **Rey E, Kohn SR, David M, Shrier I.** Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:901-8.
- [65] **Adams HP, Kappelle LJ, Biller J, et al.** Ischemic stroke in young adults. Experience in 329 patients enrolled in the Iowa Registry of stroke in young adult. *Arch Neurol* 1995; 52:491-5.
- [66] **Cosio FG, Harker C, Batard MA, Brandt JT, Griffin JH.** Plasma concentrations of the natural anti coagulations protein C and protein S in patients with proteinuria. *J Lab Clin Med*, 1985; 106, 218-222.
- [67] **Camerlingo M, Finazzi G, Casto L, Laffranchi C, Barbui T, Mamoli A.** Inherited protein C deficiency and non hemorrhagic arterial stroke in young adults. *Neurology*, 1991, 41, 1371-1373.
- [68] **Lehello C, Blacher J, Conard J.** Thrombophilies et artériopathie oblitérante des membres inférieurs. *Science Direct (Elsevier Masson SAS). Journal des maladies vasculaires (2008) 33,126-136.*
- [69] **Eldrup-Jorgensen J, Flanigan DP, et al.** Hypercoagulable states and lower limb ischemia in young adults. *J vasc Surg* 1989;9:334-41.

- [70] **Lévy PJ, Ganzalez MF, Hornung CA.** A prospective evolution of atherosclerosis risk factors and hypercoagulability in young adults with premature lower extremity atherosclerosis. *J vasc Surg* 1996; 23:36-43.
- [71] **Bahloul M, Abid D, Ketata H, Dammak H.** Thrombose post traumatique de l'artère rénale et déficit en protein C à propos d'un cas. *Science Direct. Journal des maladies vasculaires* 2006, pages 277-279.
- [72] **Hamadé A, El Hek C, Strimbu CP.** Thrombose aigue de l'artère sous-clavière chez une patiente HIV positif avec deficit en protéine C. *Science Direct. Journal des maladies vasculaires*, volume 29, supplement 1, March 2004, page 34.
- [73] **Broekmans AW, Veltkamp JJ, Bertina RM.** Congenital protein C deficiency and venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 1983; 309, 340-344.
- [74] **Bertina RM.** An international collaborative study on the performance of protein C antigen assays. *Thromb Haemost*, 1987; 57, 112-117.
- [75] **Mannucci PM, Boyer C, Tripodi A.** Multicenter comparison of five functional and two immunological as says for protein C. *Thromb Haemostasis*, 1987; 57, 44-48.
- [76] **Hubbard AR.** Standardization of protein C in plasma : Establishment of an international standard. *Thromb Haemost*, 1988; 59, 464-467.

- [77] **Griffin JH, Mosher DF, Zimmerman TS, Kleiss AJ.** Protein C, an antithrombotic protein, is reduced in hospitalized patients with intravascular coagulation. *Blood*, 1982; 60, 261-264.
- [78] **Barbui T, Finazzi G, Mussoni L et al.** Hereditary dys-functional protein C (protein C Bergamo) and thrombosis. *Lancet* 1984; 919.
- [79] **Reitsma PH, Bernardi F, Doig RG, et al.** Protein C deficiency : A database of mutation, 1995 update. *Thromb Haemost* 1995; 73:876-89.
- [80] [www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk).
- [81] **Walker FJ.** Protein C deficiency in liver disease. *Ann of Clin and Lab Sc*, 1990; 20, 2, 106-112.
- [82] **Vogel JJ, de Moerloose, Bounaraeaux H.** Protein C deficiency: a case report. *Obst Gynec*, 1989, 73, 3, 455-4546.
- [83] **Zurborn KH, Kirch W, Bruhn HD.** Immunological and functional determination of the protease inhibitors protein C and antithrombin III, in liver cirrhosis and in neoplasia. *Thromb Res*, 1988; 52, 325-336.
- [84] **Harper PL et al.** Protein C deficiency and portal thrombosis in liver transplantation in children. *Lancet*, 1988, 1, 924-926.
- [85] **Vukovich TC, Scherthaner G.** Decreased protein C levels in patients with insulin-dependent type I diabetes mellitus. *Diabetes*, 1986; 35, 617-619.

- [86] **Conlan MG, Mosher DF.** Concomitant Chronic Lymphocytic leukemia, acute myeloid leukemia, and thrombosis with protein C deficiency. *Cancer*, 1989; 62, 1398-1401.
- [87] **Rodeghiero F, Mannucci P.M, Vigano S, et al.** Liver dys-function rather than intravascular coagulation as the main cause of low protein C and antithrombin III in acute leukemia. *Blood*, 1984, 63, 965-969.
- [88] **Sweeney JD, Killion K, Hoernig L, Spaulding MB.** Protein C in squamous cell carcinoma of the head and neck (Abst). *Blood*, 1986; 68, 342 A.
- [89] **Vigano S, Mannucci PM, Angelo AD, Gelfi C, Gensini GF, Rostagno C, Nen Semen GG.** Protein C is not an acute phase reactant and is often high in ischemic heart disease and diabetes. *Thromb Haemostas*, 1984, 52, 263-266.
- [90] **Sorensen PJ, Nielsen AH, Knudsen F, Dyerberg J.** Detective Protein C in uremia. *Blood Purif*, 1987; 5, 29-32.
- [91] **Prellsner KT.** Biological relevance of the protein C system and laboratory diagnosis of protein C and protein S deficiencies. *Clinical Science*, 1990; 78, 351-364.
- [92] **Harris EN.** Antiphospholipid antibodies. *Brit J Haematol*, 1990; 74, 1-9.
- [93] **Ruiz-Arguelles G, Ruiz-Arguelies A, Deleze M, Alarcon-Segovia D.** Acquired protein C deficiency in a patient with primary antiphospholipid Syndrome. Relationship to reactivity of cardiolipin antibody with thrombomodulin. *J Rheumat*, 1989;16,3,381-383.

- [94] **Kierkegaard H.** Incidence and diagnosis of deep vein thrombosis associated with pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1983; 62, 239-243.
- [95] **Conard J, Horellou MH, van Dreden P, Samama M.** Pregnancy and congenital deficiency in antithrombin III or protein C. *Thromb Haemost*, 1987; 58, 39.
- [96] **Borgel D, Alhenc- Gelas M, Aiach M.** Diagnostic du déficit en protéine S. *Science Direct, immunoanalyse et biologie spécialisée* 2007 ; 22, 366-372.
- [97] **Dahlback B.** The role of proteins and C4b binding protein, a story of affection. *Thromb Haemost* 2007; 98:90-6.
- [98] **Lane DA, Mannucci PM, et al.** Inherited : thrombophilia : part 1. *Thromb Haemost* 1996; 76: 651-62.
- [99] **Briët E, Broekmans AW, Engesser L.** Hereditary protein S deficiency in: Bertina RM, editor. *Protein C and related proteins*. Edinburgh: 1988.p 203-20.
- [100] **Pabinger I, Schneider B.** Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C or protein S deficiency. A cooperative retrospective study. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1996; 16:742-8.
- [101] **Gandrille S, Borgel D, Sala N, et al.** Protein S deficiency: a database of mutations summary of the first update. *Thromb Haemost* 2000; 84:918.
- [102] **Lane DA, Olds RJ, Boisclair M, et al.** Antithrombin III mutation database: first update. *Thromb Haemost* 1993; 70:361-9.

- [103] **Gonthier A, Bougousslavsky J.** infarctus cérébraux artériels d'origine hématologique: expérience Lausannaise et revue de la littérature. Thèse service de neurologie 2004.
- [104] **Dreyfus G, Peroux J, et al.** Thrombose artérielle mésentérique au cours d'un déficit en protéine S. *Gastroentérologie Clinique et biologique* 1998 ; Vol 22, n°11,p 955.
- [105] **Bertina RM, Broekmans AW, Vander linden IK.** Protein C deficiency in a dutch family with thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1982;48: 1-5.
- [106] **Emmerich J, Aiach M.** *Annales de cardiologie et d'angeologie* S1 2002; 129-134.
- [107] **Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ.** Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:1004-1008.
- [108] **Mari D, et al.** Mutant factor V (Arg506Gln) in healthy centenarians. *Lancet* 1996; 347:1044.
- [109] **[Kosterb T, Bertina RM.** Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342:1503-7.
- [110] **Martinelli I, Cattaneo M, et al.** Genetic risk factors for superficial vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 82:1215-7.

- [111] **Dentali F, Growth M, Ageno W.** Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2006; 107:2766-73.
- [112] **Pabinger I, Varmittag R.** Thrombophilia and pregnancy outcomes. *J Thromb Haemost* 2005;3:1603-10.
- [113] **Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K.** Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332:912-7.
- [114] **Emmerich J, Poirier O, Evans A, Marques- Vidal P, Arveiler D, Luc G, et al.** Myocardial infarction, Arg 506 to Gln mutation and activated protein C resistance. *Lancet* 1995; 345:321.
- [115] **Ye Z, Liu EH, et al.** Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease : meta-analysis of 66155 cases and 91307 controls. *Lancet* 2006;;367:651-8.
- [116] **Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P.** Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke. Thirty-two genes involving approximately 18000 cases and 58000 controls. *Arch neurol* 2004; 61: 1652-62.
- [117] **Pescatore P, Horellou MH, Conard J, et al.** Problems of oral anticoagulant in an adult with homozygous protein C deficiency and late onset of thrombosis. *Thromb Haemost* 1993; 69:311-315.

- [118] **Alhenc-Gelas M, Aillaud MF, Delahousse B, et al.** la recherché de facteurs de risque établis de maladie thromboembolique veineuse : état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. STV 2009 ;21(n°spécial) 12-39.
- [119] **Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, et al.** Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210 A on the risk of venous thromboembolism. Study group of Pooled analysis in venous thromboembolism. Throm Haemost 2001; 86:809-16.
- [120] **Kim RJ, Becker RC.** Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. Am heart J 2003; 146:948-57.
- [121] **Burzotta F, Paciaroni k, De Stefano V, et al.** G20210 prothrombin gene polymorphism and coronary ischaemic syndromes: a phenotype-specific meta-analysis of 12034 subjects. Heart 2004;90:82-6.
- [122] **[122] Branson HC, Katz J, Marble R, Griffin JH.** Inherited protein c deficiency and coumarin responsive chronic relapsing purpura fulminans in a newborn infant. Lancet, 1983; 1165-1168.
- [123] **Conlan MG, Bridges A, Williams E, Marlar R.** Familial type II protein C deficiency associated with warfarin induces skin necrosis and bilateral adrenal hemorrhage. Am J Hemat, 1988; 29, 226-229.
- [124] **Francis RB.** A simplified PTT-based protein C activity assay using thrombin-thrombomodulin complex. Thromb Res, 1986; 37, 337-344.

- [125] **Enzenauer RJ, Berenberg JL, Cambell J.** Progressive warfarin anticoagulation in protein C deficiency : a therapeutic strategy- Am J Med, 1990; 88, 697-699.
- [126] **Pabingerl.** Clinical relevance of protein C. Blut, 1986; 53, 63-75.
- [127] **Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, et al.** Inherited thrombophilia: part 1. Thromb Haemost 1996;76:824-834. Part 2: Thromb Haemost 1996; 76:824-834.
- [128] **Walker FJ, Fay PJ.** Regulation of blood coagulation by the protein C system. Am Soc Exp Biol J 1992;6:2561-6.

# Serment

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

## أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - ◀ وأن أمارس مهنتي بوزاع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
  - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
  - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
  - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
  - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله علمي، ما أقول شهيد.

## نقص البروتين C والجلطات الدموية في الشرايين

بمصادرة طالقة واحدة مع استعراض الأدبيات

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

**السيد: اسماعيل العنتوري**

التردد في: 23 فبراير 1985 بتازة

طبيب داخلي بالمرکز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

من الدراسة الملكية لصحة الصحة العسكرية - الرباط

**لنبيل شهادة الدكتوراه في الطب**

الكلمات الأساسية: نقص - البروتين C - جلطات - الشرايين.

تحت إشراف اللجنة الكوثة من الأساتذة

رئيس و مشرف

أعضاء

{

السيد: عبد الواحد بايت

أستاذ ميرز في الإنعاش والتخدير

السيد: عبد القادر بلعكي

أستاذ ميرز في علم الدم البيولوجي

السيد: علي أبو زهير

أستاذ ميرز في الطب الباطني

السيد: توفيق أمزيان

أستاذ ميرز في الطب الباطني