

Article original

Étude du déficit en protéine C dans la maladie thromboembolique veineuse au CNHU de Cotonou : étude réalisée chez 54 patients noirs africains vivant à Cotonou

Protein C deficiency in black African with venous thromboembolism in Cotonou, Benin

D.M. Houénassi*, A. Bigot, Y. Tchabi, J. Vehoukpé-Sacca, R. Akindes-Dossou Yovo, L. Gbaguidi, M. d'Almeida-Massougbojji, H. Agboton

Faculté des sciences de la Santé, BP 188, Cotonou, Bénin

Reçu le 8 juin 2007 ; accepté le 24 décembre 2010

Disponible sur Internet le 29 mars 2011

Résumé

L'objectif de cette étude est de dépister le déficit en protéine C dans une population de patients noirs africains atteints de maladie thromboembolique veineuse. C'est une étude descriptive transversale qui a inclus systématiquement tous les patients hospitalisés pour MTEV aiguë ou suivis dans les suites de MTEV qui ont accepté d'y participer. Un dosage quantitatif de la protéine C a été réalisé sur un équipement de type Minividas. Le prélèvement sanguin a été effectué en dehors de tout traitement antivitamine K. Un deuxième prélèvement est effectué pour confirmation au cas où le premier dosage affirme un déficit. En cas de déficit la recherche d'une étiologie acquise est systématique. Pour les 54 patients retenus la sex-ratio était de 1,08 et l'âge moyen est de $52,7 \pm 14,1$. Un déficit en protéine C a été diagnostiqué chez 9,3 % des patients et 12,5 % des patients présentant des critères de thrombophilie ($p = 1$). Aucune étiologie acquise n'a été mise en évidence.

© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Maladie thromboembolique veineuse ; Protéine C ; Noir africain

Abstract

The aim of this study is to evaluate the frequency of protein C deficiency in venous thromboembolism in black African patients of Benin. It is a descriptive study. Inclusion criteria were: acceptance- having a venous thromboembolism. No exclusion criteria was retained. Protein C deficiency was diagnosed by quantitative technic with a Minividas materiel in the blood. Protein C dosage has been done before antivitamin k therapy and a second dosage has been done if the first one demonstrated a low level of protein C. Acquired aetiology have been research. For the 54 patients of this study mean age was 52.7 ± 14.1 and sex-ratio 1.08. The frequency of protein C deficiency was 9.3% in all patients and 12.5% in those with clinical thrombophily ($p = 1$). No acquired deficit has been found.

© 2011 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords : Venous thromboembolism; Protein C; Black African

1. Introduction

La maladie thromboembolique veineuse est de plus en plus rapportée en Afrique noire sous forme de séries de taille plus

ou moins grande. Sa prévalence parmi les hospitalisés en milieu cardiologique varie de 1 à 5 % [1,2]. Les étiologies classiques ont été retrouvées. Le rôle des facteurs comme l'anémie et la drépanocytose a été évoqué avec un niveau de preuve qui mérite d'être amélioré. Peu d'études ont porté sur le rôle des facteurs biologiques de thrombophilie. Une fréquence de 58,8 % de déficit en antithrombine III a été rapporté à Abidjan [1] La résistance à la protéine C activée n'a pas été retrouvée [3,4]. Un cas de déficit en protéine C (DPC) a été rapporté par un fait clinique à Abid-

* Auteur correspondant. 011 BP 33 Cotonou camp Guézo.

Adresses e-mail : houenassi.m@yahoo.fr, martin.houenassi@fss.uac.bj (D.M. Houénassi).

jan [5]. Aucune étude systématique de DPC n'a été retrouvée en Afrique subsaharienne.

À Cotonou (Bénin), la prévalence de la MTEV est de 2,79 % et le DPC n'a jamais été étudié. Pour combler cette lacune épidémiologique sous-régionale, cette étude préliminaire a été initiée afin d'appréhender la fréquence du DPC.

2. Patients et méthodes

2.1. Nature et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, transversale, type descriptif, d'une durée d'un an, allant de la période du premier mai 2004 au 30 avril 2005.

2.2. Population de l'étude

Elle est constituée par les sujets des deux sexes qui ont eu une maladie thromboembolique veineuse diagnostiquée et traitée à l'unité de cardiologie du centre hospitalier universitaire de Cotonou dans la période du 1^{er} janvier 1995 au 30 avril 2005.

2.2.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude, les sujets qui ont fait une embolie pulmonaire et/ou une thrombose veineuse profonde des membres confirmées, qui ont été retrouvés au cours des consultations, de l'hospitalisation ou par invitation après un recensement à partir des registres de consultation ou d'hospitalisation, et qui ont donné leur accord pour participer à la présente recherche.

2.2.2. Critères d'exclusion

Sont exclus de l'étude, les patients chez qui le dosage de la PC n'a pas été réalisé.

2.3. Méthode d'étude

2.3.1. Recherche de la thrombophilie clinique

Les manifestations de thrombophilie ont été systématiquement recherchées chez les patients. Il s'agit de :

- un premier accident thrombotique à un âge inférieur à 40 ans ;
- l'existence d'antécédent personnel de thrombose veineuse surtout en l'absence de circonstances favorisant classiques ;
- un antécédent de thrombose veineuse familiale chez au moins deux membres de la famille ;
- une thrombose veineuse profonde des membres de siège inhabituel (membre supérieur) et/ou de siège bilatéral (deux membres supérieurs ou inférieurs simultanément).

L'existence d'une thrombophilie clinique a été retenue quand le patient présentait au moins une des quatre premières manifestations ou l'existence de thrombose veineuse sans circonstance favorisante en association avec au moins l'une quelconque des autres manifestations. La thrombophilie clinique a été considérée comme faible quand il existait une seule manifestation de thrombophilie clinique, modérément en présence de deux

manifestations, et fortement en présence d'au moins trois manifestations de thrombophilie clinique.

2.3.2. Recherche des causes acquises de déficit en protéine C

Les causes de déficit acquis en protéine C recherchées sont :

- l'insuffisance hépatique ;
- la coagulation intravasculaire disséminée ;
- le choc septique.

En l'absence de ces causes, l'étiologie constitutionnelle a été présumée.

2.3.3. Méthode de recherche du déficit en protéine C chez les patients [6,7]

2.3.3.1. Nature et conditions du dosage de la protéine C plasmatique. Il s'agit d'un dosage quantitatif de la protéine C. Le dosage de la protéine C a été fait avant toute prise d'antivitamine K (AVK), ou dix jours après la fin du traitement AVK. Dans le cas où le patient était encore sous AVK, l'AVK a été arrêté temporairement et remplacé par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose prophylactique (de 5000 UI/24 heures) pendant dix jours au terme desquels, le dosage plasmatique de la protéine C a été fait et l'AVK remis aussitôt après. Le prélèvement a été repris pour une deuxième fois dans tous les cas de déficit diagnostiqué sur le premier prélèvement pour un contrôle. Les prélèvements faits pendant l'épisode, et revenus bas, sont repris loin de l'épisode, c'est-à-dire trois mois après, car l'épisode thromboembolique peut-être cause de faux déficit.

2.3.3.2. Technique de dosage de la protéine C plasmatique. La technique et les réactifs utilisés sont ceux proposés par le fabricant (Biomerieux® société anonyme).

2.3.3.2.1. Matériels utilisés. L'appareil doseur est le Mini Vidas. Les consommables utilisés sont configurés pour un usage automatique sur ordinateur.

2.3.3.2.2. Nature et traitement du prélèvement de l'échantillon. Il s'agit d'une ponction veineuse franche pour prélèvement de sang sur citrate trisodique 0,11 mol/L sans utilisation de seringue. La centrifugation est faite 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.

2.3.3.2.3. Dosage de la PC. Le test utilisé est le Vidas protéine C. C'est un test quantitatif automatisé sur les instruments Vidas, permettant la mesure quantitative de la protéine C dans le plasma humain par technique *enzyme linked fluorescence assay* (ELFA).

2.3.3.2.4. Interprétation des résultats du dosage. Les résultats sont calculés automatiquement par l'appareil par rapport à une courbe de calibration mémorisée. La norme reconnue par le constructeur et dans les publications est comprise entre 65–140 % en l'absence d'AVK et supérieur à 33 % sous AVK.

Un DPC a été retenu lorsque le dosage de la protéine C plasmatique est inférieur à 65 % en l'absence d'AVK ou inférieur ou égal à 33 % sous AVK et que le résultat est confirmé à nouveau sur un deuxième prélèvement.

2.3.4. Variables de l'étude

2.3.4.1. La Variable dépendante. Le DPC chez les patients ayant fait une maladie thromboembolique veineuse à l'unité de cardiologie du CNHU.

2.3.4.2. Les variables indépendantes. Ce sont : l'âge des patients, le sexe, le contexte de thrombophilie clinique, le degré de suspicion de la thrombophilie clinique (faible, moyen, forte), le taux de protéine C plasmatique (normal, bas); la présence de causes acquises de DPC.

2.3.5. Collecte et traitement des données, statistiques

Une fiche de dépouillement des données a été établie. Les données collectées ont été encodées et analysées dans le logiciel SPSS version 9.05. Certaines données ont été traitées manuellement, et ont fait l'objet d'une analyse du contenu.

Les variables en catégories ont été décrites par la détermination des proportions des différentes modalités. La moyenne, la déviation standard, la médiane, le minimum et le maximum ont été utilisés pour décrire les variables quantitatives continues. Les représentations graphiques sont le diagramme en camembert et à bandes (variables en catégorie), et en histogramme (variables continues).

Le test de χ^2 de Pearson a été utilisé pour la comparaison des proportions dans les Tables 2×2 . Le test exact de Fisher a été préféré lorsque la proportion des valeurs attendues inférieures à 5, est supérieure ou égale à 25 %. Le seuil de significativité (S) retenu est une probabilité $p < 0,05$.

2.3.6. Considérations éthiques

Le prélèvement sanguin s'est fait avec le respect du consentement du malade. À ce sujet, une lettre a été adressée à tous les patients diagnostiqués de la période du 1^{er} janvier 1995 au 30 avril 2004, les informant sur les buts de la recherche, les avantages que présentent pour eux la recherche du DPC en matière de prise en charge et de prévention au niveau individuel et familial. Pour les patients vus en hospitalisation, l'information a été oralement apportée au patient et/ou à sa famille en fonction de l'état de santé du patient. Une fois le consentement oral obtenu, les patients sont invités au prélèvement. Nous nous sommes astreints à assurer également la confidentialité des données recueillies.

3. Résultats

3.1. Population d'étude

Au total, 124 patients ont été recensés comme ayant fait une MTEV certifiée, 68 patients n'ont pas été inclus parce qu'ils étaient injoignables : pour raison de fausse adresse ou de voyage. Ont donc été inclus 56 patients dont deux exclus parce que

Tableau 1

Répartition des patients selon l'existence et la nature des manifestations de thrombophilie clinique.

Manifestations de thrombophilie clinique	Nombre	Pourcentage
Thrombose précoce	1	2
Thrombose précoce sans circonstance favorisante	10	20,4
Thrombose précoce récidivante	1	02
Thrombose récidivante sans circonstance favorisante	3	6,1
Thrombose précoce, récidivante sans circonstance favorisante	1	2 %
Absence de manifestations de thrombophilie clinique	33	67,3
Total	49	100

n'ayant pas donné leur accord pour se faire prélever. Finalement, ont participé à l'étude 54 patients.

La sex-ratio est de 1,08. L'âge moyen est de $52,7 \pm 14,1$.

La MTEV était une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs chez 29 patients soit 53,7 % et une embolie pulmonaire chez 46,3 %. L'existence de critère de thrombophilie clinique est rapportée par le Tableau 1 et porte sur 49 patients, deux patients étant décédés et trois ayant voyagé avant de répondre aux questions sur la thrombophilie.

3.2. Déficit en protéine C

Au premier prélèvement huit patients soit 14,8 % avaient un taux de protéine C bas. Au second prélèvement réalisé chez ces huit patients un déficit n'a été confirmé que chez cinq. Les trois patients dont le second prélèvement a été normal avaient un taux faiblement bas au premier prélèvement (entre 62 et 64 %). La prévalence de DPC dans cette population atteinte de MTEV était ainsi de 9,3 %. Aucune étiologie acquise n'ayant été identifiée ces déficits ont été considérés comme héréditaires. Parmi les patients présentant une thrombophilie clinique, la prévalence était de 12,5 % ; elle n'est pas statistiquement différente des 9,3 % observée sur l'ensemble de la série ($p = 1$, test de Fischer). Le taux moyen de protéine C chez les patients déficitaires était de 41,1 % avec des extrêmes de 17,7 et 61 %. La présentation générale des résultats est présentée par le Tableau 2.

4. Commentaires

En Afrique subsaharienne Chetty et al. [8] ont rapporté une forme héréditaire de DPC dans une famille de race noire d'Afrique du Sud en 1990. Konin et al. [5] en ont rapporté un autre cas révélé par une thrombophlébite cérébrale et une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs 15 ans plus tard. Notre série semble être l'une des toutes premières études systématiques donnant une idée de la fréquence de cette anomalie en Afrique noire. La fréquence de 9,3 % que nous rapportons semble élevée par rapport aux études retrouvées dans la littérature chez le sujet de race noire vivant hors du continent africain. En effet, Patel et al. [9] dans leur étude consacrée aux facteurs de risque de la thrombose veineuse chez le sujet de race noire

Tableau 2

Répartition des patients selon le niveau d'activité plasmatique de protéine C mesurée et le tableau clinique.

Niveau d'activité plasmatique de protéine C	Nombre	Pourcentage
Thrombose veineuse (n = 29)		
Activité protéine c normale	07	140–100
	19	99–65
Déficit en protéine C	01	61
	01	44,2
	01	27,2
Embolie pulmonaire (n = 25)		
Activité en protéine C normal	07	140–100
	16	99–65
Déficit en protéine C	01	55,4
	01	17,7
Tous patients (n = 54)		
Activité en protéine C normale	49	90,7
	14	140–100
	35	99–65
Déficit en protéine C	05	09,3
	01	61
	01	55,4
	01	44,2
	01	27,2
	01	17,7

vivant à Londres ont rapporté une prévalence de DPC de 4,2 %. Jerrard-Dunne et al. [10] ont suggéré une différence de prévalence entre le Noir Caribéen et le Noir Africain originaire d'Afrique de l'Ouest. Même si cette étude portait plutôt sur le DPC chez des patients atteints d'ischémie cérébrale, elle rapporte une fréquence de 8 % de DPC chez le Noir Caribéen et n'en retrouve pas chez le Noir Africain. Son intérêt principal est d'avoir montré que, parmi les contrôles, le taux normal de protéine C était plus bas chez le sujet originaire d'Afrique de l'Ouest que chez le Noir Caribéen qui a aussi un taux plus bas que le sujet de race blanche. Si d'autres études confirmaient ce résultat, ils inciteraient à penser que la fréquence que nous rapportons est surestimée puisque nous avons utilisé les normes du fabricant du test. Mais cette surestimation ne serait probablement pas majeure puisque nous rapportons des taux très bas de protéine C chez nos sujets considérés comme déficitaire avec une moyenne de 41,1 %.

Bhattacharyya et al. [11] ont rapporté en Inde une prévalence de DPC plus élevée de 21,1 % parmi lesquels 11,3 % étaient d'origine acquise. La prévalence du DPC chez le caucasien atteint de maladie thromboembolique veineuse est de 3 % [12]. La grande différence avec la fréquence que nous rapportons et celle des auteurs de l'Inde incite, au vu de l'étude de Jerrard-Dunne et al. [10], à faire une étude des sujets sains dans les différentes populations afin de préciser la question de la norme.

Les autres limites de ce travail sont le faible effectif des patients et l'absence de comparaison avec une population

appariée non atteinte de maladie thromboembolique veineuse. Une confirmation est donc nécessaire avec un effectif plus important de patients et des témoins.

5. Conclusion

Le DPC semble plus fréquent chez le sujet noir du Bénin atteint de maladie thromboembolique veineuse que chez le Caucasicien dans cette étude préliminaire qui utilise des normes standard comme référence. Ce résultat a besoin de confirmation dans une étude plus grande. Il incite aussi à rechercher d'éventuelles différences du taux normal de protéine C du sujet noir d'Afrique avec celui du caucasien.

Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] 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.
- [2] 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)* 2002;7(1):17–23.
- [3] Kuassi D, Diarra IS, Sawadogo GD, et al. Prévalence de la résistance à la protéine C activée (RPCA) en Côte d'Ivoire. *Médecine d'Afrique noire* 2001;48(5):205–8.
- [4] Pepe G, Rickards O, Camacho Vanegas O, et al. Prevalence of Factor V Leiden mutation in non european populations. *Thromb Haemost* 1997;78(2):329–31.
- [5] Konin C, Adoh M, Kramoh E, et al. Thrombose veineuse cérébrale et du membre inférieur gauche compliquant un déficit en protéine C et une contraception orale. *Cardiologie Tropicale* 2005;31(122):26–7.
- [6] Trillot N, Rugeri L, Jube B. Thrombophilies constitutionnelles: indications du bilan biologique et conséquences thérapeutiques. *Thérapie* 1999;54:413–8.
- [7] Koster T, Frits R, Rosendaal, et al. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden thrombophilia study). *Blood* 1995;85(10):2756–61.
- [8] Chetty N, Caplan BA, Reavis SC, Dukes LA, Patel M. Protein C deficiency in a black South African family. A case report. *S Afr Med J* 1990;77(4):208–9.
- [9] Patel RK, Ford E, Thumpston J, Arya R. Risk factors for venous thrombosis in the black population. *Thromb Haemost* 2003;90(5):768–9.
- [10] Jerrard-Dunne P, Evans A, McGovern R, Hajat C, Kalar L, Rudd AG, et al. Ethnic differences in markers of thrombophilia: implications for the investigation of ischaemic stroke in multiethnic populations: The South London Ethnicity and Stroke Study. *Stroke* 2003;34:1821–6.
- [11] Bhattacharyya M, Kannan M, Chaudhry VP, Saxena R. venous thrombosis: prevalence of prothrombotic defects in north Indian population. *Indian J pathol Microbiol* 2003;46(4):621–4.
- [12] Rosendaal FR. Venous thrombosis: the roles of genes, environment and behaviour. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005:1–12.