



**ETUDE DU DEFICIT EN PROTEINE C DANS LA MALADIE  
THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE AU CNHU DE COTONOU**  
Etude réalisée chez 54 patients noirs africains vivant à Cotonou

**HOUENASSI M<sup>1</sup>, BIGOT A<sup>2</sup>, TCHABI Y<sup>1</sup>, VEHOUNKPE- SACCA J<sup>1</sup>, AKINDES-  
DOSSOU YOVO R<sup>1</sup>, GBAGUIDI L<sup>1</sup>, D'ALMEIDA –MASSOUGBODJI M<sup>1</sup>,  
AGBOTON H<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Unité de Soins d'Enseignement et de Recherche en Cardiologie- Faculté des sciences de la Santé

<sup>2</sup> Unité d'Immunologie - Faculté des Sciences de la Santé

Correspondance : Dr HOUENASSI D. Martin 011 BP 33 Cotonou camp Guézo Tél / Fax : (229) 21301677  
Email : [martin.houenassi@fss.uac.bj](mailto:martin.houenassi@fss.uac.bj)

**RESUME**

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 aigue 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 antivitamin 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+/- 14,1 ans.

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.

**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 years 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.

**Key words** : venous thromboembolism – protein C – black African

**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 a été rapporté par un fait clinique à Abidjan [5]. Aucune étude systématique de déficit en protéine C (DPC) n'a été retrouvée en Afrique subsaharienne.

A Cotonou (BENIN) 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.

**MATERIEL ET METHODES**

**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 1<sup>er</sup> Mai 2004 au 30 Avril 2005.

**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<sup>er</sup> janvier 1995 au 30 avril 2005.

### **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.

### **Critères d'exclusion**

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

### **Méthode d'étude**

#### **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 favorisantes 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 4 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.

#### **Recherche des causes acquises de déficit en Protéine C**

Les causes de déficit acquis en protéine C recherchées sont : l'insuffisance hépatique, la coagulation intra-vasculaire disséminée, le choc septique. En l'absence de ces causes, l'étiologie constitutionnelle a été présumée.

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

##### *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 10 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 10 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 2<sup>e</sup> 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 3 mois après, car l'épisode thromboembolique peut-être cause de faux déficit.

##### *Technique de dosage de la protéine C plasmatique*

La technique et les réactifs utilisés sont ceux proposés par le fabricant (BIOMERIEUX® société anonyme).

##### a) Matériels utilisés

L'appareil doseur est le MINIVIDAS. Les consommables utilisés sont configurés pour un usage automatique sur ordinateur.

##### b) Nature et traitement du prélèvement de l'échantillon

Il s'agit d'une ponction veineuse franche pour prélèvement de sang sur citrate trisodique 0,11mol/L sans utilisation de seringue. La centrifugation est faite pendant 15 minutes à 3000 tours/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.

##### c) 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 ELFA (Enzyme Linked Fluorescence Assay).

##### d) 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 déficit en protéine C 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.

### **Variables de l'étude**

#### *La variable dépendante*

Le déficit en protéine C chez les patients ayant fait une maladie thromboembolique veineuse à l'unité de cardiologie du CNHU.

#### *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 déficit en protéine C

### **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  $\chi^2$  de Pearson a été utilisé pour la comparaison des proportions dans les tables 2x2. 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  $p < 0,05$ .

### **Considérations éthiques**

Le prélèvement sanguin s'est fait avec le respect du consentement du malade. A ce sujet, une lettre a été adressée à tous les patients diagnostiqués de la période du 1<sup>er</sup> janvier 1995 au 30 Avril 2004, les informant sur les buts de la recherche, les avantages que présentent pour eux la recherche du déficit en protéine C 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

## **RESULTATS**

### **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 injoin-

bles pour raison de fausse adresse ou de voyage. Ont donc été inclus 56 patients dont 2 ont été exclus parce que n'ayant pas donné leur accord pour le prélèvement sanguin. 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 a été étudiée chez 49 patients, 2 patients étant décédés et 3 ayant voyagé avant de répondre aux questions sur la thrombophilie. Une thrombophilie clinique a été retrouvée chez 32,7 % de ces 49 patients.

### **Déficit en Protéine C**

Au premier prélèvement 08 patients soit 14,8% avaient un taux de protéine C bas. Au 2<sup>ème</sup> prélèvement réalisé chez ces 8 patients un déficit n'a été confirmé que chez 5. Les 3 patients dont le 2<sup>ème</sup> 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 Fisher). Le taux moyen de protéine C chez les patients déficitaires était de 41,1% avec des extrêmes de 17,7% et 61%.

### **COMMENTAIRES**

En Afrique subsaharienne Chetty et coll [8] ont rapporté une forme héréditaire de DPC dans une famille de race noire d'Afrique du Sud en 1990. Konin et coll [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 coll [9] dans leur étude consacrée aux facteurs de risque de la thrombose veineuse chez le sujet de race noire vivant à Londres ont rapporté une prévalence de DPC de 4,2%. Jerrard -Dunne et coll [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 coll [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 [10], à faire une étude des sujets sains dans les différentes populations afin de préciser la question de la norme.

#### **CONCLUSION**

Le déficit en protéine C semble plus fréquent chez le sujet noir du Bénin atteint de maladie thromboembolique veineuse que chez le caucasien 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.

#### **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- 1-Konin C, Adoh M, Kramoh E et coll. Les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs en milieu tropical : aspects épidémiologiques et facteurs étiologiques. *Médecine d'Afrique Noire* 2004 ; 51 (8/9) : 469 – 473
- 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 coll. Prévalence de la résistance à la protéine C activée (RPCA) en Côte d'Ivoire. *Médecine d'Afrique noire* 2001 ; 48 (5) : 205 – 208
- 4- Pepe G, Rickards O, Camacho Vanegas O and 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 coll. Thrombose veineuse cérébrale et du membre inférieur gauche compliquant un déficit en protéine C et une contraception orale. *Cardiologie Tropicale* 2005; 31(122): 26 – 27
- 6-Trillot N, Rugeri L, Jube B. Thrombophilies constitutionnelles : indications du bilan biologique et conséquences thérapeutiques. *Thérapie* 1999 ; 54: 413-18.
- 7-Koster T, Frits R, Rosendaal, Et Coll. 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 IA , 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, Mc Govern R, Hajat C, Kalar L, Rudd AG et al. Ethnic differences in markers of thrombophilie: implications for the investigation of ischemic stroke in multiethnic populations: The South London Ethnicity and Stroke Study. *Stroke* 2003; 34: 1821 – 1826
- 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