



VALEURS DE REFERENCE DE L'ANTITHROMBINE, DE LA PROTEINE C ET DE LA PROTEINE S CHEZ L'ADULTE A OUAGADOUGOU

Kafando E., MD (a) (*), Nacoulma E., MD, (a), Nébié Y., MD (b), Ido B., (a)
Sawadogo M., PhD (a)., Demulder A., MD, PhD(c)

a Laboratoire de Biochimie et d'Hématologie, UFR des Sciences de la Santé, Université de Ouagadougou, 03 BP 7021 Burkina Faso

b Centre Régional de Transfusion Sanguine de Ouagadougou, Burkina Faso,

c Service d'Hématologie, Hôpital Brugmann, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgique

(*)Correspondance: E. Kafando, Laboratoire de Biochimie et d'Hématologie UFR des Sciences de la Santé, Université de Ouagadougou 03 B.P. 7021 Ouagadougou Burkina Faso Tel.: +226 7026 5313; Fax: +226 5033 0608; courriel: ekafando@hotmail.com

RESUME

Les maladies thrombo-emboliques, affections considérées comme rares chez le noir africain, sont de plus en plus fréquentes dans nos milieux hospitaliers. L'antithrombine, la protéine C et la protéine S sont des inhibiteurs physiologiques de la coagulation sanguine. Leur déficit est un facteur de risque d'accident thrombo-embolique. L'absence de valeurs de référence propres à nos laboratoires et le recours aux normes occidentales dans l'interprétation de nos bilans d'hémostase, a amené à établir les valeurs de référence de ces trois inhibiteurs de la coagulation chez le burkinabé adulte. Il s'est agi d'une étude descriptive transversale sur une période de cinq mois sur des donneurs de sang bénévoles. L'antithrombine et la protéine C ont été dosées par la méthode chromogénique, la protéine S libre a été déterminée par la méthode immunologique. La méthode paramétrique de Gauss a été utilisée pour la détermination des intervalles de référence. La population d'étude était constituée de 233 sujets dont l'âge moyen était de $31,16 \pm 10,07$ ans. Les valeurs moyennes et les intervalles de référence ont été les suivants: Antithrombine: 104,30% soit [79-129%], Protéine C: 91,01% soit [54-128%], Protéine S libre: 70,45% soit [45-95%]

Cette étude était d'établir des normes biologiques du sujet burkinabé pour ces trois inhibiteurs de la coagulation.

Mots clés : Valeurs de référence - Antithrombine - Protéine C - protéine S - Burkina Faso

ABSTRACT

REFERENCE VALUES OF ANTITHROMBIN, PROTEIN C AND PROTEIN S WITH ADULTS IN OUAGADOUGOU

Thromboembolic diseases rare in black's population are increase in our hospitals. Antithrombin, protein C and protein S are physiological inhibitors of blood coagulation. Their deficiency involves in thromboembolic risk. Knowing their plasmatic concentration compared with western standards only is essential in haemostasis exploration in Burkina Faso. That's why we intended to determine reference values of these plasmatic proteins with adults in Burkina Faso.

Two hundred and thirty three Burkinabe blood donors volunteers with $31,16 \pm 10,07$ median years old, were enrolled. Antithrombin and protein C were determined using Chromogenic method and protein S free was measured by immunological method. To determine intervals of reference, the parametric method of GAUSS was use. The results for average and intervals of reference are: Antithrombin: $104.01 \pm 12.70\%$ then [79-129%], Protein C: $91.01 \pm 18.81\%$ then [54-128%], Protein S free: $70.45 \pm 12.73\%$ then [45-95%]

This study was to establish reference values for the tree physiological inhibitors of blood coagulation.

Key words: Reference values – Antithrombin - Protein C -Protein S - Burkina Faso

INTRODUCTION

L'antithrombine, la protéine C et la protéine S sont les principaux inhibiteurs de la coagulation sanguine. Un déficit, même modéré, de ces inhibiteurs peut s'accompagner de thromboses veineuses récidivantes et d'embolies

pulmonaires [1,2]. Ces anomalies sont présentes chez près de 30% des sujets de moins de 40 ans ayant présenté un accident thrombo-embolique veineux [2]. Les maladies thrombo-emboliques, affections considérées jusque-là comme rares chez le noir africain, connaissent

un regain d'actualité ; leur fréquence est en croissance régulière dans nos milieux hospitaliers [3].

Au Burkina Faso, comme dans la plupart des pays africains, les valeurs de référence utilisées pour l'interprétation des examens biologiques sont établies à partir des populations occidentales. Pourtant, certains paramètres biologiques subissent des variations en fonction de l'âge, du sexe, des conditions environnementales, des facteurs génétiques [4]. Ainsi, l'utilisation des valeurs de référence d'une population donnée pour une autre peut entraîner des erreurs dans l'interprétation des résultats

des examens biologiques. En effet, des études menées au Bénin, au Burkina Faso, au Cameroun, en Côte d'Ivoire, au Gabon et au Togo ont montré qu'il existe une différence significative de certains paramètres biochimiques entre l'adulte africain noir et l'adulte européen [3, 5, 6].

L'absence de valeurs de référence propres à nos laboratoires et le recours aux normes occidentales pour l'interprétation de nos bilans d'hémostase, nous ont amené à établir les valeurs de référence de l'antithrombine, de la protéine C et de la protéine S libre chez le burkinabé adulte pour l'exploration du bilan des thromboses.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude descriptive transversale durant la période de mars à juillet 2006 au Centre Régional de Transfusion Sanguine (CRTS) de Ouagadougou. Les sujets ont été recrutés parmi les donneurs de sang bénévoles du CRTS. Un échantillonnage par quota a été utilisé pour sélectionner la population d'étude.

Ont été inclus dans l'étude, tout donneur de sang de nationalité burkinabé, résidant dans la ville de Ouagadougou, apte au don de sang et ayant donné son consentement. Les critères d'exclusion après le prélèvement étaient: une quantité de sang prélevé inférieure à 4,5mL, un plasma hématique, lipémique ou ictérique et enfin des sérologies positives à l'un au

moins des tests du VIH, de l'hépatite B, de l'hépatite C et de la syphilis. Le plasma pauvre en plaquettes a été obtenu après une double centrifugation à 3000 tours par minute pendant 15 minutes et a été conservé à -30°C. L'antithrombine et la protéine C ont été dosées par la méthode chromogénique (Chromogenix Coamatic, laboratoires IL, STA-R® Hôpital Brugmann) tandis que la protéine S libre a été dosée par la méthode immunologique Liatest (Liatest free, Diagnostica Stago, Hôpital Brugmann). Les intervalles de référence ont été déterminés par la méthode paramétrique de GAUSS selon la formule $IR = m \pm 1,96$ et les tests de **Student** et de **Khi2** ont été utilisés pour comparer les résultats obtenus. Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$.

RESULTATS

La population d'étude (tableau I) était constituée de deux cent trente trois donneurs de sang dont l'âge était compris entre 18 ans et 60 ans avec une moyenne et un écart type de $31,16 \pm 10,07$ ans. La tranche d'âge de 26 à 35 était la plus représentée.

Tableau I : Caractéristiques de la population d'étude en fonction de l'âge et du sexe

Tranches d'âge (ans)	Hommes (%)	Femmes (%)	TOTAL (%)
18-25	44(18,88)	46(19,74)	90(38,63)
26-35	43(18,45)	26(11,16)	69(29,61)
36-45	29(12,45)	21(09,01)	50(21,46)
46-60	12(05,15)	12(05,15)	24(10,30)
TOTAL (%)	128(54,94)	105(45,06)	233(100,00)

Les moyennes et les intervalles de référence (tableau II) de la population d'étude ont été les suivants :
- Antithrombine: $104.01 \pm 12.70\%$ [79-129%],
- Protein C: $91.01 \pm 18.81\%$ then [54-128%],
- Protein S libre: $70.45 \pm 12.73\%$ then [45-95%]

Tableau II : Valeurs de référence de l'Antithrombine, de la protéine C et de la protéine S dans la population de l'étude

	Antithrombine (%)	Protéine C (%)	Protéine S (%)
Min – Max	71 - 140	56- 147	50- 116
Moyenne ± s	104,30 ± 12,70	91,01 ± 18,81	70,45 ± 12,73
IR	[79 -129]	[54 - 128]	[45 - 95]

Min : minimum Max : maximum m : moyenne s : écart type IR : intervalle de référence

Les moyennes et les intervalles de référence en fonction du sexe (tableau III) ne montraient aucune différence significative pour l'activité de l'antithrombine chez les hommes et les femmes. Par contre, l'activité de la protéine C et celle de la protéine S était significative dans les deux groupes ($p < 0,01$)

Tableau III : Valeurs de référence de l'Antithrombine, de la protéine C et de la protéine S en fonction du sexe

	Hommes (n = 128)		Femmes (n = 105)		p
	m ± s	[IR]	m ± s	[IR]	
Antithrombine (%)	104,59 ± 13,36	[78 -131]	103,94 ± 11,96	[80 -127]	0,7508
Protéine C (%)	88,66 ± 18,79	[52 -125]	93,86 ± 18,63	[57 -130]	< 0,01*
Protéine S (%)	73,23 ± 13,77	[46 -100]	66,83 ± 10,77	[46 - 88]	< 0,01*

* différence statistiquement significative

DISCUSSION

Les valeurs de référence constituent en biologie clinique, des guides incontournables pour une interprétation rationnelle des résultats biologiques. L'interprétation de ces résultats est très importante pour le biologiste et le clinicien afin d'établir un diagnostic fiable et de proposer une prise en charge adéquate des pathologies. Les valeurs de référence utilisées au Burkina Faso proviennent pour la plupart des normes occidentales.

Pour l'établissement des valeurs de références, il est recommandé un nombre minimum de 120 sujets. Ce chiffre minimal permet d'obtenir un intervalle de référence suffisamment étroit et beaucoup plus précis [4, 7, 8,]. L'échantillon de l'étude se composait de 233 donneurs (54,94% d'hommes et 45,06 de femmes) avec un âge moyen de 31,16 ± 10,07 ans. Ce nombre était inférieur à celui obtenu en France par Blain [9], au Burkina Faso par Bouabré [10] et en Côte d'Ivoire par Kouassi [3]. En effet, ces auteurs dans leur étude sur l'établissement des valeurs de référence,

avaient respectivement un échantillon de 585, 559 et 248 sujets. Cependant, notre échantillon demeure supérieur à celui rapportée en Côte d'Ivoire par Kouassi [5] et Mankélé [11] qui était respectivement de 120 et 196. Cet échantillonnage apparaît donc comme représentatif de la population. Néanmoins, en l'absence d'une base de sondage permettant la réalisation d'un échantillonnage aléatoire simple, les biais ont été minimisés en tenant compte des secteurs de résidence, du groupe ethnique, de l'âge et du sexe des donneurs de sang.

La valeur moyenne de l'activité de l'antithrombine était 104,30 ± 12,70%, avec un intervalle de référence de 79 à 129% ; l'analyse comparée des valeurs moyennes de l'antithrombine dans les deux sexes n'a montré aucune différence statistiquement significative ($p = 0,7508$). L'intervalle de référence de l'activité de l'antithrombine dans notre étude était proche de celui des populations occidentales qui s'étendait de 80 à 120% [12]. Par

contre, Melzi en Italie [13] dans une étude similaire réalisée sur 17 sujets, rapportait une valeur moyenne de 119%, malgré l'utilisation de la même méthode de dosage. Les valeurs de référence se rapportent non seulement à une technique analytique donnée, mais dépendent également des caractéristiques de la population. Hormis la taille de l'échantillon des facteurs environnementaux et génétiques influenceraient les valeurs de référence [14, 15, 16].

La valeur moyenne de l'activité de la protéine C observée dans notre série était de $91,01 \pm 18,81\%$, avec un intervalle de référence compris entre 54 et 128%. Cette moyenne était proche de celle rapportée par Sala [17] ($98,0 \pm 15,0\%$) mais différait de celle de Blavy [18] ($74,8 \pm 4,9\%$) et de Mannucci [19] ($105,57 \pm 17,10\%$). En outre, dans notre série, la valeur moyenne de l'activité de la protéine C était plus élevée chez la femme que chez l'homme. Il est admis que la protéine C, cofacteur du facteur VIII est très labile. Son dosage exigeait donc des précautions pré-analytiques et analytiques rigoureuses. Par ailleurs une influence hormonale expliquerait cette différence liée au sexe.

La valeur moyenne de l'activité de la protéine S libre de notre série était de $70,45 \pm 12,73\%$, avec un intervalle de référence de 45 à 95%. Cet intervalle n'était pas superposable à celui rapporté par Fargerhol [12] qui s'étendait de 70

à 130% dans des populations occidentales. La sélection médicale des donneurs de sang est une priorité au Burkina Faso. Néanmoins, la fréquence élevée des hépatites autres que virales dans nos régions pourrait être à l'origine d'une diminution de synthèse de la protéine S. Par ailleurs des facteurs, environnementaux et génétiques pourraient être incriminés.

L'analyse comparée des valeurs moyennes de l'activité de la protéine S libre dans les deux sexes a montré une différence statistique significative entre les groupes ($73,23 \pm 13,77\%$ versus $66,83 \pm 10,77\%$, $p < 0,01$). Ce résultat est similaire aux travaux d'Amiral en France [21], et de Boerger [20] aux Etats-Unis. Des activités plus basses de protéine S libre sont généralement retrouvées chez des femmes sous contraception oral ce qui expliquerait cette différence.

CONCLUSION

Cette étude a établi les valeurs de référence de l'activité de l'antithrombine, de la protéine C et de la protéine S libre chez le burkinabè adulte. Elle entre dans le cadre de l'établissement par les laboratoires des normes biologiques du burkinabè. La nécessité d'établir et d'utiliser nos propres normes dans la pratique de la biologie médicale est évidente, car les valeurs de référence ne sont toujours superposables d'un pays à l'autre en raison de la différence des populations.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Alessi MC, Aillaud MF, Juhan VI. Exploration de la fibrinolyse, Manuel d'hémostase. Ed Elsevier, 1995:166-175.
2. Charrin M, Vanneste P. Hématologie : Aspects pratiques. Paris : Doin Editeurs, 1991:189.
3. Kouassi D, Diarra IS, Sawadogo GD, Konaté S, Abissey A, Sanogo I. Prévalence de la résistance à la protéine C activée en Côte d'Ivoire. Med Afr Noire 2001; 48(5):205-208.
4. Siest G, Vernet NM. Le concept de valeurs de référence en biologie clinique (document A, stade 3, version 7) 1981; 39 : 381-384.
5. Kouassi D, Diafouka F, Tigori B, Blavy G, Monnet D. La protéine S : valeurs usuelles en Côte d'Ivoire. Pharm Afr 1994; 15 : 3-6.
6. Mankélé R. Bilan de routine de la coagulation chez le donneur de sang à Abidjan, Côte d'Ivoire. Pharm Afr 2004; 171 : 17-20.
7. Siest G. Les valeurs de référence en biologie. Utilisation et intérêt particulier en médecine préventive. Path Biol 1975; 1 : 63-70.
8. Soria J, Mirschahi MC, Collet JP, Vasse M, Caen JP, Soria C. Dysfibrinogénémies, Manuel d'hémostase. Paris : Ed Elsevier, Paris 1995:489-506.
9. Blain H, Lerouge S, Blain A, Lacomski D, Virion JM, Humbert JC et al. Détermination par cytométrie de flux des valeurs de référence de la population érythrocytaire chez le sujet âgé. Presse Med 2001; 30 : 779-84.

10. Bouabré AE. Contribution à l'établissement des valeurs de référence de paramètres biologiques chez le burkinabé adulte : Evaluation de cinq paramètres représentatifs de l'activité enzymatique au service de chimie biologie du CHN-YO à Ouagadougou. Th pharm Ouagadougou, 2003;13 : 91p.
11. Mankélé R. Bilan de routine de la coagulation chez le donneur de sang à Abidjan, Côte d'Ivoire. Pharm Afr 2004; 171:17-20.
12. Fagerhol MK, Abildgaard U. Immunological studies on human antithrombin III. Influence of age, sex and use of oral contraceptive on serum concentration. Scand J Haematol 1970; 7:10-17.
13. Melzi GE, Anesi A, Rizzo V, Trotti R. Biological variation in protein C, protein S and antithrombin concentration in plasma of healthy subjects. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997; 35(4) : 257-260.
14. Bretauiere JP, Buret J, Guéguen R. Influence des facteurs analytiques sur les valeurs de référence. Ann biol clin 1979; 37 : 125-126.
15. Bretauiere JP, Buret J, Guéguen R. Variations biologiques des examens de laboratoire. Ann biol clin 1979; 37 : 229-239.
16. Vassault A, Grafmeyer D, Graeve J, Cohen R, Beaudonnet A, Bienvenu J. Analyse de biologie médicale : Spécifications et normes d'acceptabilité à l'usage de la validation de techniques. Ann biol clin 1999; 57:685-695.
17. Sala M, Olivier A, Estivill X, Moreno R, Feiez J. Plasmatic and urinary protein C levels in nephrotic syndrome. Thromb haemost, 1985, 54,900.
18. Blavy G, Boa F. Valeurs usuelles de la protéine C en Côte d'Ivoire. Ann Biol Clin 1991; 49(4):257-258.
19. Mannucci PM, Vigano S. Deficiency of protein C, an inhibitor of blood coagulation. Lancet 1982; 2:463.
20. Boerger LM, Morris PC, Thurmau GR, Esmon CT, Comp PC. Oral contraceptives and gender affect protein S. Blood 1987,69:692-94.
21. Amiral J, Plassart V, Adam M, Vissac AM, Minard F. Dosage immunologique de la protéine S de la coagulation. Diagnostica stago 1986.