UNIVERSITE DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

Influence des taux de protéine C et de protéine S sur le risque de récidive d'une maladie thromboembolique veineuse

Présentée et soutenue publiquement le 11 Octobre 2024 à 16 heures

au Pôle Recherche

par Emma ROUJA-VANDENBROUCK

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Marc LAMBERT

Assesseurs :

Madame le Professeur Annabelle DUPONT

Madame le Docteur Cécile YELNIK

Madame le Docteur Nathalie TRILLOT

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Thomas QUEMENEUR

Introduction

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est la 3ème cause de morbi-mortalité dans les pays occidentaux, avec une incidence de un à deux cas pour 1000 patient-années[1]. Il s'agit une pathologie multifactorielle : l'âge, les facteurs environnementaux (chirurgie, immobilisation, traitements hormonaux...) mais aussi génétiques interviennent. La protéine C (PC) et son cofacteur la protéine S (PS) jouent un rôle important dans la régulation physiologique de la formation et de la propagation du thrombus[2]. Les déficits constitutionnels en PC et PS sont des anomalies de la coagulation rares. Leur prévalence en population générale serait de 0,2% pour le déficit en PC et de 0,03 à 0,13% pour le déficit en PS[3] . Les patients porteurs d'un déficit en PC ou PS voient leur risque de premier événement thromboembolique veineux (ETEV) multiplié par 7 et 10 respectivement[4,5]. Il semble également que leur indentification permette une évaluation plus précise du risque de récidive. Les recommandations de la société américaine d'hématologie préconisent ainsi leur recherche dans un contexte de MTEV provoquée par un facteur déclenchant non chirurgical ou survenue dans un contexte de grossesse et de post-partum, afin de déterminer la durée du traitement anticoagulant[6]. Les patients porteurs d'un déficit en PC et PS voient en effet leur risque relatif de récidive augmenter par 2,94 et 2,52 respectivement [7].

Une diminution des taux de PC, même dans des valeurs proches de la normale, dès 61 à 75 UI/l, s'associe à une augmentation du risque de MTEV. Néanmoins, plus les taux sont bas (<45 UI/l versus >100 UI/l), plus le risque thrombotique est élevé[8]. Une diminution des taux de PS dès 41 UI/dl et d'autant plus si <33 UI/dl s'associe également à une augmentation du risque de MTEV[9,10]. Les recommandations françaises multisociétés sur la prise en charge de la MTEV estiment que

l'identification d'un déficit en PC et PS modifie la durée du traitement anticoagulant au décours d'un ETEV, en particulier quand le taux est inférieur à 30%[11]. Néanmoins, l'association entre les taux de PC et PS et le risque de récidive thrombotique reste mal connue.

Nous avons donc souhaité évaluer le lien entre les taux de PC et PS et le risque de récidive de MTEV chez des patients porteurs d'un déficit.

Méthodes

Cette étude rétrospective bicentrique a été menée dans l'unité d'hémostase et transfusion du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Lille et le service de médecine interne et vasculaire du Centre Hospitalier (CH) de Valenciennes de Janvier à Juin 2024. Les patients ont été identifiés dans la cohorte LIVACT (Lille Valenciennes Cohort on Thrombophilia). La cohorte LIVACT comprend : i- des patients de la cohorte interrégionale G4 thrombophilie rare de Lille et Valenciennes. La constitution de cette cohorte de patients et de sujets sains porteurs d'une thrombophilie rare reçus en consultation entre 1995 et 2018, a été initiée en 2009 dans le cadre du réseau G4 – Thrombose de l'Inter Région Nord-Ouest (coordinateur Pr MA Sevestre, CHU Amiens, investigateur Coordonnateur Pr B Jude, investigateur associé Dr N Trillot, CHU Lille) ; ii- des patients inclus après avoir interrogé les données des laboratoires d'hémostase du CHU de Lille et du CH Valenciennes sur la période 2019 à 2023. Les données ont été recueillies à partir des dossiers des patients à l'aide d'un formulaire de recueil standardisé. L'étude a été réalisée conformément aux normes éthiques de la déclaration d'Helsinki.

Patients et données

Les patients inclus étaient âgés de plus de 10 ans, porteurs d'un déficit constitutionnel en PC (PC activité anticoagulante <70%) ou d'un déficit en PS (PS activité <70 % chez l'homme et la femme ménopausée et <60 % avant la ménopause) identifié entre 1995 et 2023 et avait présenté une maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV). La MTEV était représentée par les thromboses veineuses profondes (TVP) (confirmées par écho-doppler veineux des membres inférieurs) proximales ou distales, les embolies pulmonaires (EP) (confirmées par angioscanner thoracique ou scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion), les thromboses veineuses superficielles (TVS) (confirmées par écho-doppler) et les thromboses de site atypique (thromboses veineuses digestives confirmées par scanner abdominopelvien et thromboses veineuses cérébrales confirmées par imagerie par résonnance magnétique cérébrale). Les patients inclus étaient des cas index chez qui le déficit constitutionnel en PC ou PS avait été identifié ainsi que leurs relatifs porteurs du déficit.

Les patients étaient exclus s'ils étaient porteurs d'autres thrombophilies sévères (déficit en antithrombine, homozygotie pour le facteur V de Leiden (FVL) ou le variant G20210A (C.*97G>A) du gène de la prothrombine (PTG20210A) ou double hétérozygotie), s'ils n'avaient pas présenté de MTEV ou étaient suivis depuis moins d'un an.

Lors du premier ETEV, les éléments suivants étaient recueillis : date, présence d'un ou plusieurs facteur déclenchant majeur (chirurgie avec anesthésie générale >30 minutes dans les 3 derniers mois, fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois, immobilisation >3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois), mineur (chirurgie avec anesthésie générale <30 minutes dans les 2 derniers

mois, traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite ≥3 jours dans les 2 derniers mois, immobilisation <3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois, voyage >6 heures) ou présence d'un facteur hormonal (présence d'une contraception hormonale combinée, durée d'exposition, d'une grossesse ou d'un post-partum, d'un traitement hormonal substitutif), type d'ETEV : EP et/ou TVP proximale et/ou distale ou autre, traitement anticoagulant : type, posologie, durée d'exposition (si arrêt).

Lors du suivi, étaient documentés : date du dernier suivi, durée de suivi entre le 1er ETEV et la dernière consultation, survenue d'une récidive d'ETEV (date, type, présence d'un ou plusieurs facteurs déclenchants et traitement), nombre total d'ETEV, survenue d'un cancer et présence d'un traitement anticoagulant (type, posologie et durée d'exposition), et/ou d'un antiagrégant plaquettaire.

Analyses biologiques

Lors de la consultation d'hémostase, les données suivantes étaient renseignées : valeurs de PC (pourcentages d'activités amidolytique [réactif Bérichrom® Protéine C, Siemens] et anticoagulante [réactif Protéine C, Siemens], et d'antigène [technique ELISA, réactif Asserachrom® Protéine C, Stago]) ou de PS (pourcentages d'activité [réactif STA-Staclot PS®, Stago], d'antigène PS libre [ELISA, réactif Asserachrom Free Protein S®, Stago] et d'antigène PS totale [ELISA, réactif Asserachrom Total Protein S®, Stago]), l'exploration biologique étant réalisée à plus de 3 semaines d'arrêt d'un traitement par antivitamine K (AVK) ou après une interruption temporaire des anticoagulants oraux directs (AOD).

Critères de jugement

Notre objectif principal était de déterminer si les taux de PC (PC activité amidolytique <45%, 45-60% et >60%) ou de PS (PS antigène libre <33% ou ≥33%) influencent le risque de récidive de MTEV au cours du suivi.

Les objectifs secondaires étaient : i- d'évaluer le risque de récidive thrombotique chez les patients ayant interrompu leur traitement anticoagulant selon les taux de PC ou de PS en ajustant aux 4 paramètres suivants : sexe, âge, index de masse corporelle (IMC), présence d'un facteur déclenchant (majeur et/ou mineur et/ou lié à un facteur hormonal) au 1er ETEV; ii- de comparer les populations de patients ayant arrêté ou non le traitement anticoagulant.

Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages ; les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. La comparaison des caractéristiques des patients qui avaient interrompu le traitement anticoagulant par rapport à ceux qui l'avaient poursuivi a été effectuée à l'aide d'un test du Khi2 (ou d'un test exact de Fisher dans le cas où les effectifs théoriques étaient <5) pour les variables qualitatives ; par un test de Student (ou un test U de Mann-Whitney en cas d'écart à la normalité de la distribution) pour les variables quantitatives. L'incidence cumulée de récidive thrombotique a été comparée entre ces 2 populations à l'aide d'un test du Log-Rank. Les caractéristiques des cohortes porteurs d'un déficit en PC et PS ont été comparées à l'aide d'un test du Khi2 (ou d'un test exact de Fisher dans le cas où les effectifs

théoriques étaient <5) pour les variables qualitatives ; par une analyse de la variance (ANOVA) (3 groupes de protéine C) ou un test de Student (2 groupes de protéine S) pour les variables quantitatives en cas de distribution normale ; dans le cas contraire, par un test de Kruskall Wallis (3 groupes de protéine C) ou un test de Mann-Whitney (2 groupes de protéine S).

L'association entre le taux de PC en continu et en 3 catégories (<45%, 45-60%, >60%) et le risque de récidive thrombotique chez les patients qui avaient interrompu le traitement anticoagulant a été étudiée à partir d'un modèle à risques proportionnels de Cox dans un premier temps sans ajustement, puis ajusté sur les facteurs de confusion prédéfinis (sexe, âge au 1er ETEV, IMC et présence d'un ou plusieurs facteurs déclenchant au 1er ETEV). L'hypothèse de log-linéarité a été vérifiée pour les variables quantitatives (y compris les facteurs de confusion) à l'aide des résidus de Martingale. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée pour l'ensemble des variables, à l'aide des résidus de Schoenfeld.

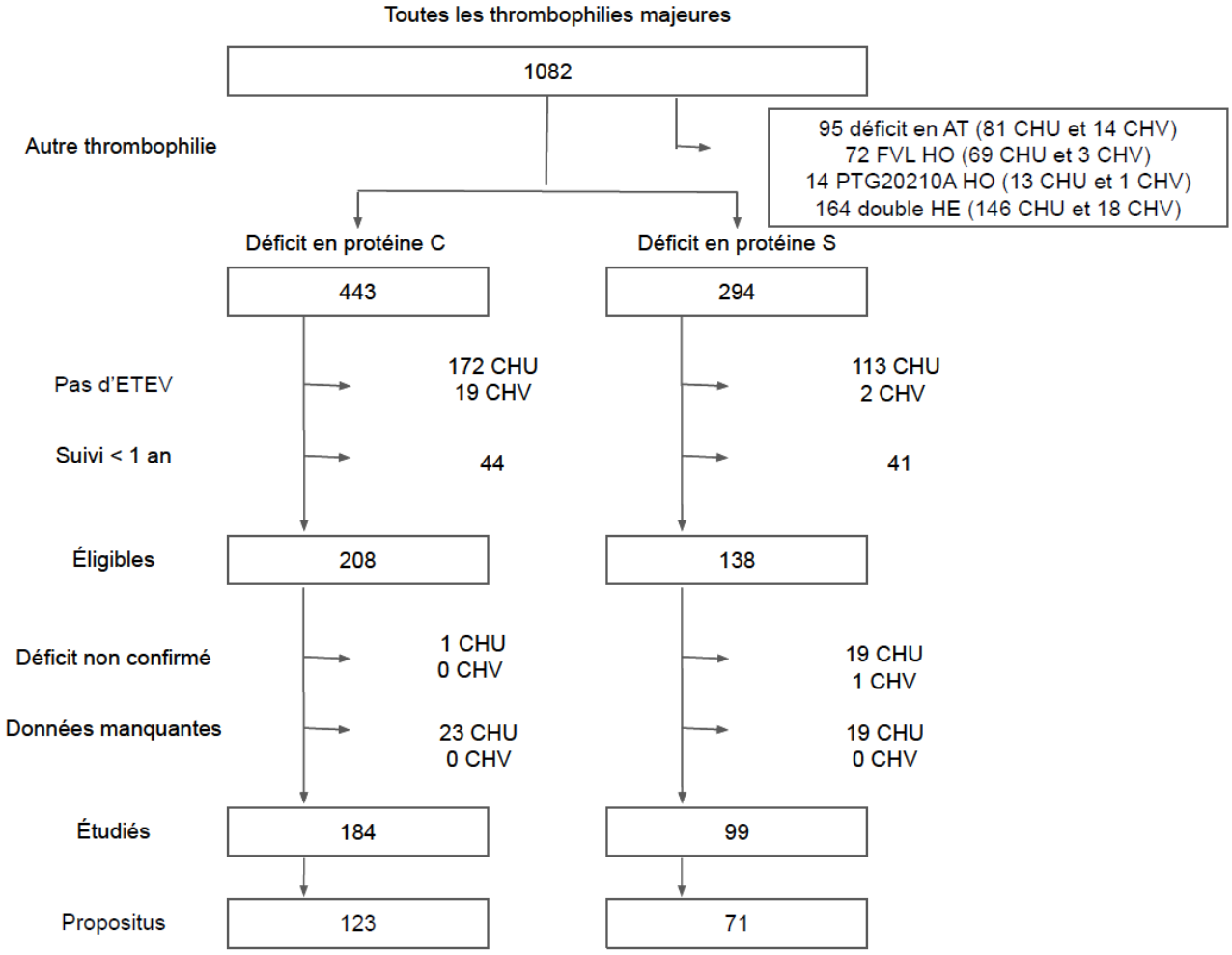
L'association entre le taux de PS en continu et en 2 catégories (<33%, ≥33%) et le risque de récidive thrombotique, chez les patients qui avaient interrompu le traitement anticoagulant a été étudié par la même méthodologie que celle décrite précédemment, à l'exception du modèle de Cox, qui n'a pas été ajusté sur l'âge au 1er ETEV en raison du nombre limité d'événements.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

Résultats

Cent quatre-vingt-quatorze cas index et 89 relatifs porteurs d'un déficit en inhibiteurs de la coagulation ont été identifiés (Figure 1). Parmi ces patients, 184 présentaient un déficit en PC et 99 un déficit en PS. Les autres patients ont été exclus de l'analyse pour les motifs suivants : autre thrombophilie majeure ou association à une autre thrombophilie majeure (n= 345), patient suivi moins d'un an (n= 85), pas d'ETEV (n= 306), déficit non confirmé (n= 21) et données manquantes (n= 42).

Figure 1 : Diagramme de flux de la cohorte



AT : antithrombine ; FVL : Facteur V Leiden ; PTG20210A : variant G20210A (C.*97G>A) du gène de la prothrombine ; HO : homozygote ; HE : hétérozygote ; ETEV : évènement thromboembolique veineux ; CHU : Centre Hospitalier Universitaire de Lille ; CHV : Centre hospitalier de Valenciennes

Déficit en Protéine C

Les caractéristiques des 184 patients porteurs d'un déficit en PC sont présentées dans le tableau 1. Quarante-quatre pourcent d'entre eux étaient des hommes. L'IMC était de 25,9 ± 5,5 kg/m^2. Il existait un antécédent familial de MTEV chez un apparenté au 1er ou 2ème degré chez 73% d'entre eux.

Lors du 1er ETEV, l'âge était de 34,7 ± 12,7 ans. Plus d'un tiers des patients (34,2%) ont présenté une EP, l'autre tiers une TVP proximale (15,8%) ou distale (13,6%). Il n'y avait pas de facteur déclenchant dans 42,5% des cas. Les 141 patients qui ont interrompu le traitement anticoagulant au décours du 1er ETEV : i- sont plus volontiers des femmes (41,9% *vs* 59,6%, p = 0,041) ; ii- présentent moins souvent une embolie pulmonaire lors de l'épisode initial (60,5% *vs* 26,2%, p<0,001) ; iii- présentent plus souvent un ETEV provoqué (66,7%*vs*, 27,9% p<0,001).

Tableau 1 - Caractéristiques des patients porteurs d'un déficit en PC

	Cohorte globale	Anticoagulation prolongée	Anticoagulation interrompue
Total	184	43 (23,4)	141 (76,6)
Sexe masculin	82 (44,6)	25 (58,1)	57 (40,4)
IMC (kg/m^2)	25,9 ± 5,5	27,2 ± 5,6	25,5 ± 5,4
Âge lors de la consultation initiale (ans)	38,1 ± 14,5	37,4 ± 14,5	38,3 ± 14,5
Groupe sanguin O	18 (24,3)	3 (18,8)	15 (25,9)
Protéine C (activité amidolytique,%)	52,4 ± 11,5	51,2 ± 9,3	52,7 ± 12
Déficit combiné	25 (13,6)	7 (16,3)	18 (12,8)
FVL HE	16 (64)	4 (57,1)	12 (66,7)
PTG20210A HE	9 (36)	3 (42,9)	6 (33,3)
1er ETEV			
Âge (ans)	34,7 ± 12,7	38,1 ± 15	33,6 ± 11,8
EP	63 (34,2)	26 (60,5)	37 (26,2)
TVP proximale	29 (15,8)	7 (16,3)	22 (15,6)
TVP distale	25 (13,6)	2 (4,7)	23 (16,3)
TVS	32 (17,4)	0	32 (22,7)
Thrombose atypique	21 (11.4)	7 (16,3)	14 (9,9)
ETEV non provoqué	77 (42,5)	31 (72,1)	46 (33,3)
Récidive d'ETEV			
Total	85 (46,2)	3 (7)	82 (58,2)
Délai entre le 1er ETEV et la récidive (ans)	7,1 ± 7,3	5,2 ± 7,8	7,1 ± 7,3
EP	19 (22,4)	1 (33,3)	18 (22)
TVP proximale	11 (12,9)	0	11 (13,4)
TVP distale	17 (20)	0	17 (20,7)
TVS	25 (29,4)	1 (33,3)	24 (29,3)
Thrombose atypique	4 (4,7)	1 (33,3)	3 (3,7)
Récidive non provoquée	53 (63,1)	2 (66,7)	51 (63)

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart type et en nombre absolu (pourcentage). IMC : index de masse corporelle ; FVL : Facteur V Leiden ; PTG20210A : variant G20210A (C.*97G>A) du gène de la prothrombine ; HE : hétérozygote ; EP : embolie pulmonaire ; TVP : thrombose veineuse profonde ; TVS : thrombose veineuse superficielle ; ETEV : évènement thrombo-embolique veineux.

Dans la cohorte globale (n = 184), il était observé 85 récidives d'ETEV sur un suivi moyen de 9,3 ± 6,4 ans. Chez les 43 patients recevant un anticoagulant au long cours après le 1er ETEV, 3 ont présenté une récidive avec un suivi de 7,8 ± 6 ans. Un des 3 événements est survenu à 4 mois du 1er ETEV sans facteur déclenchant retrouvé. Les 2 autres sont provoqués (2 mois après une chirurgie avec anesthésie générale et à 3 mois dans un contexte néoplasique). Le risque de récidive d'ETEV était plus élevé chez les patients ayant interrompu le traitement anticoagulant (p<0,001) (figure 2A).

Parmi les 141 patients ayant interrompu le traitement anticoagulant, 82 patients (58,2%) ont présenté une récidive thrombotique sur un suivi de 9,8 ± 6,4 ans : 18 (22%) une EP (avec ou sans TVP), 28 (34,1%) une TVP (11 proximales et 17 distales), 24 (29,3%) une TVS et 3 (3,7%) une thrombose de site atypique. La récidive thrombotique était survenue à 7,1 ± 7,3 ans du 1er ETEV. La récidive thrombotique était provoquée par un facteur déclenchant dans 37 % des cas (majeur 26,6%, ou mineur 30%, ou lié à un facteur hormonal 43,3%).

L'incidence annuelle de la récidive était de 7,41% et l'incidence cumulée de 10,6% à 1 an, 14,9% à 2 ans et 26,6 % à 5 ans (tableau 3). Le risque relatif de récidive de thrombose selon le taux d'activité amidolytique de la PC est présenté dans le tableau 4 et la figure 3A. La PC (activité amidolytique) est <45% chez 28 patients, entre 45-60% chez 70 patients et >60% chez 43 patients. L'analyse multivariée n'a pas pris en compte l'IMC compte-tenu du nombre de données manquantes (n= 32). En analyse multivariée ajustée à l'âge au 1er ETEV, au sexe et aux circonstances de survenue du 1er ETEV, le taux de PC n'était pas associé au risque de récidive de MTEV (HR 0,995 (95% IC 0,975-1,016) ; p=0,65). Les patients avec une activité amidolytique de la PC

entre 45-60% ou <45% ne voyaient pas leur risque de récidive thrombotique augmenté, par rapport à ceux avec une activité amidolytique chiffrée >60% ((HR 1,759 (95% IC 0,924-3,35) ; p=0,09) et HR 1,374 (95% IC 0,624-3,024) ; p=0,43) respectivement) (tableau 4).

Figure 2 – Incidences cumulées de récidive d'ETEV chez les patients porteurs d'un déficit en PC ou PS ayant interrompu ou non le traitement anticoagulant

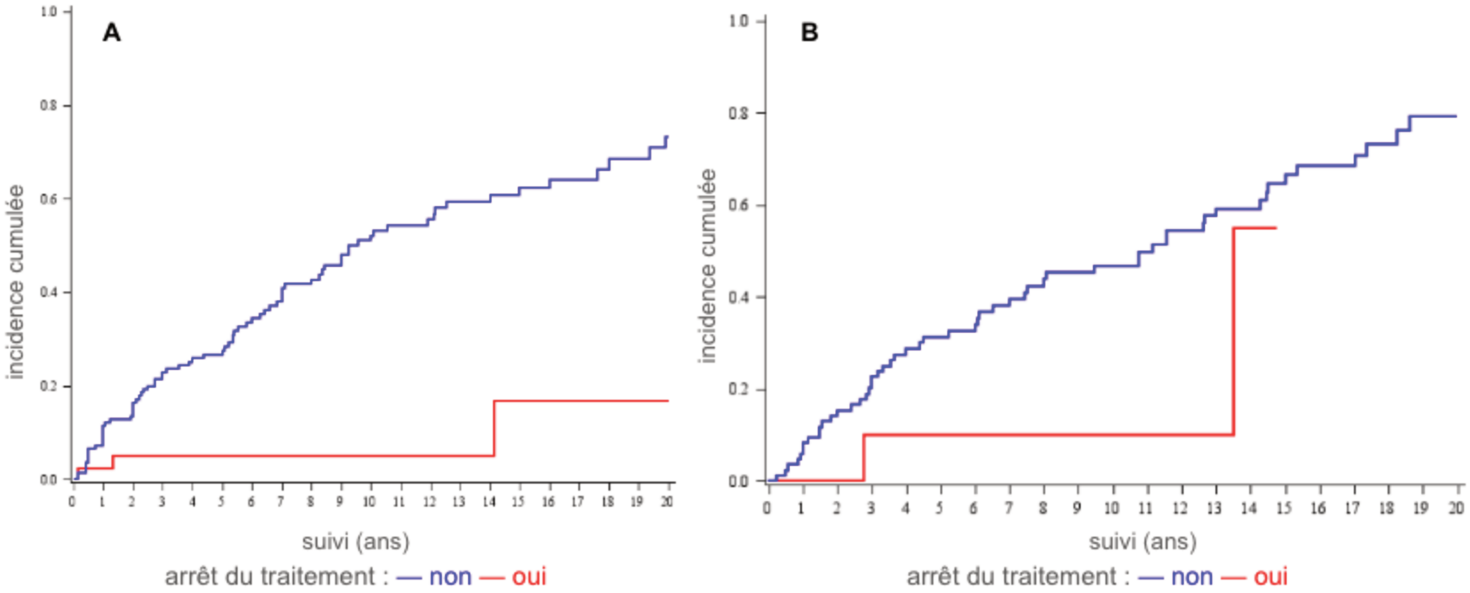


Figure **2A** - Patients porteurs d'un déficit en protéine C ; **2B** - Patients porteurs d'un déficit en protéine S

Déficit en Protéine S

Les caractéristiques des 99 patients porteurs d'un déficit en PS sont présentées dans le tableau 2. La population était composée de 45,5% d'hommes. L'IMC était de 25,7 ± 6,1 kg/m^2. Il existait un antécédent familial de MTEV chez un apparenté au 1er ou 2ème degré chez 72,2% d'entre eux.

Lors du premier ETEV, l'âge était de 34,6 ± 12,9 ans. Près d'un tiers des patients (28,6%) avaient présenté une EP et près de la moitié d'entre eux une TVP proximale (21,4%) ou distale (26,5%). Il n'y avait pas de facteur déclenchant dans 39,4% des cas. Parmi les 14 patients qui poursuivaient un traitement anticoagulant au long cours, 8 (57,1%) présentaient un 1er ETEV non provoqué contre 31 (36,5%) des

patients ayant arrêté les anticoagulants et 9 (64,3%) étaient des hommes contre 36 (42,4%) des patients ayant arrêté le traitement anticoagulant.

Dans la cohorte globale (n = 99), on observait 58 récidives avec un suivi moyen de 10,9 ± 7,7 ans. Chez les 14 patients recevant un traitement anticoagulant au long cours, 2 ont présenté une récidive (l'un à 3 ans sans facteur déclenchant retrouvé ; l'autre à 8 mois dans un contexte de post-partum) avec un suivi de 8,5 ± 6,8 ans. Le risque tendait à être plus élevé chez les patients ayant interrompu le traitement anticoagulant ($p<0,1067$) (figure 2B).

Parmi les 85 patients ayant interrompu le traitement anticoagulant, 56 (66%) ont présenté une récidive thrombotique avec un suivi de 11,4 ± 7,8 ans : 14 (24,6%) une EP, 26 (45,6%) une TVP (9 proximales et 17 distales), 9 (15,8%) une TVS et 3 (5,3%) une thrombose de site atypique. La récidive thrombotique survenait à 7,7 ± 6,6 ans du 1er ETEV. La récidive thrombotique était provoquée par un facteur déclenchant dans 31,6% des cas (majeur 22%, mineur 50%, lié à un facteur hormonal 28%).

Tableau 2 - Caractéristiques des patients porteurs d'un déficit en PS

	Cohorte globale	Anticoagulation prolongée	Anticoagulation interrompue
Total	99	14 (14,1)	85 (85,9)
Sexe masculin	45 (45,5)	9 (64,3)	36 (42,4)
IMC (kg/m^2)	25,7 ± 6,1	24,9 ± 5,9	25,9 ± 6,2
Âge lors de la consultation initiale (ans)	38,1 ± 13,1	33 ± 15,3	38,9 ± 12,6
	11 (26,8)	2 (28,6)	9 (26,5)
Protéine S antigène libre	43 ± 20	44,8 ± 24,9	42,7 ± 19,2
Déficit combiné	14 (14,1)	4 (28,6)	10 (11,8)
FVL HE	8 (57,1)	4 (100)	4 (40)
PTG20210A HE	6 (42,9)	0	6 (60)
1er ETEV			
Age (ans)	34,6 ± 12,9	35 ± 14	34,5 ± 12,8
EP	28 (28,6)	5 (35,7)	23 (27,4)
TVP proximale	21 (21,4)	5 (35,7)	16 (19)
TVP distale	26 (26,5)	3 (21,4)	23 (27,4)
TVS	9 (9,2)	0	9 (10,7)
Thrombose atypique	5 (5,1)	1 (7,1)	4 (4,8)
ETEV non provoqué	39 (39,4)	8 (57,1)	31 (36,5)
Récidive d'ETEV			
Total	58 (58,6)	2 (14,3)	56 (65,9)
Délai entre le 1er ETEV et la récidive (ans)	7,7 ± 6,6	8,1 ± 7,6	7,7 ± 6,6
EP	14 (23,7)	0	14 (24,6)
TVP proximale	10 (16,9)	1	9 (15,8)
TVP distale	17 (28,8)	0	17 (29,8)
TVS	10 (16,9)	1	9 (15,8)
Thrombose atypique	3 (5,1)	0	3 (5,3)
Récidive non provoquée	40 (67,8)	1	39 (68,4)

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart type et en nombre absolu (pourcentage). IMC : index de masse corporelle ; FVL : Facteur V Leiden ; PTG20210A : variant G20210A (C.*97G>A) du gène de la prothrombine ; HE : hétérozygote ; EP : embolie pulmonaire ; TVP : thrombose veineuse profonde ; TVS : thrombose veineuse superficielle ; ETEV : évènement thrombo-embolique veineux.

L'incidence annuelle de récidive était de 7,68% et l'incidence cumulée de 8,2% à 1 an, 15,3% à 2 ans et 31,3% à 5 ans (tableau 3). Le risque relatif de récidive thrombotique selon le taux de la PS libre antigène est présenté dans le tableau 4 et la figure 3B. Vingt-neuf patients (35,8%) avaient un taux de PS libre <33%, 52 (64,2%) un taux ≥33%. L'analyse multivariée n'a pas tenu compte de l'âge au 1er ETEV, compte-tenu d'effectifs trop faibles. En analyse multivariée ajustée au sexe, à l'IMC et aux circonstances de survenue du 1er ETEV, le taux de PS n'était pas associé au risque de récidive de MTEV (HR 0,993 (95% IC 0,976-1,009) ; p=0,38). Les patients avec une PS libre <33% ne voyaient pas leur risque de récidive thrombotique augmenté par rapport aux patients avec une PS libre ≥33% (HR 1,243 (95% IC 0,634-2.436) ; p=0,53) (tableau 4).

Figure 3 : Incidences cumulées de récidive d'ETEV chez les patients porteurs d'un déficit en PC et PS ayant interrompu le traitement anticoagulant

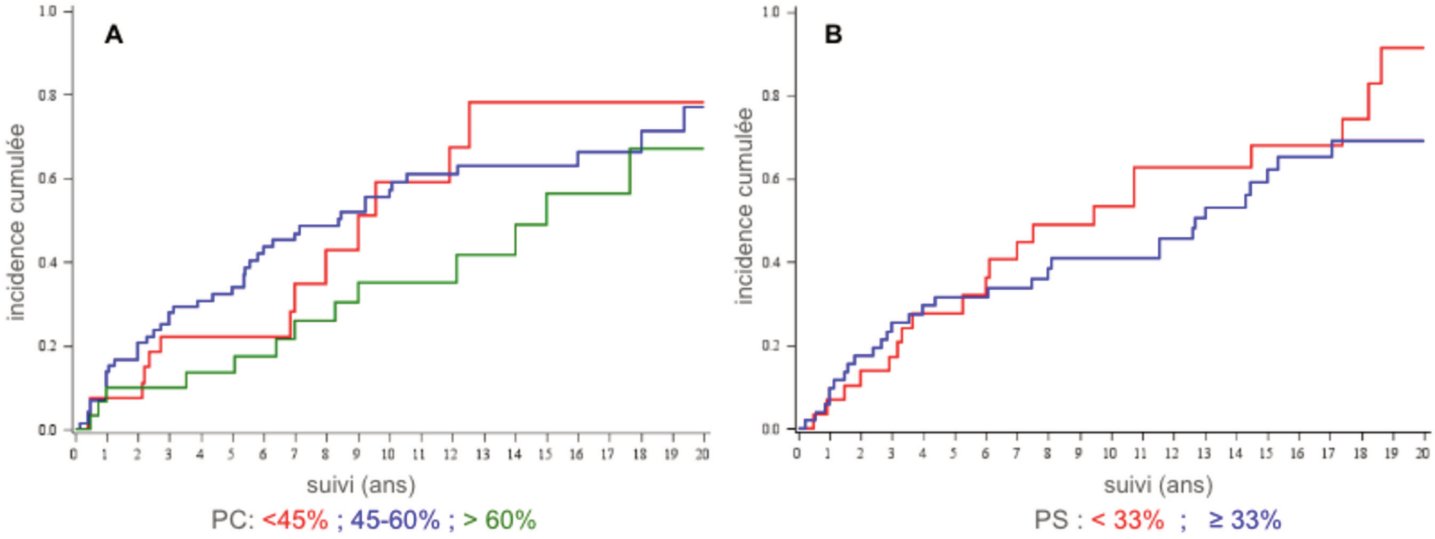


Figure **3A** - Patients porteurs d'un déficit en protéine C ; **3B** - Patients porteurs d'un déficit en protéine S

.

Tableau 3 - Incidences cumulées du risque de récidive de thrombose chez les patients ayant interrompu le traitement anticoagulant

	Déficit en PC (n = 141)	**Déficit en PS** (n = 85)
Incidences cumulées		
1 an	10,6%	8,2%
2 ans	14,9%	15,3%
3 ans	22,1%	21,3%
5 ans	26,6%	31,3%
10 ans	51,1%	46,7%
15 ans	60,1%	64,5%
Incidence annuelle (patients-année)		
	7,41%	7,68%

Tableau 4 - Risque de récidive de thrombose chez les patients porteurs d'un déficit en PC ou en PS ayant interrompu le traitement anticoagulant

	HR (95% CI)	HR $_{\text{ajusté}}$ (95% CI)
Déficit en PC (activité amidolytique)		
> 60%	1 (référence)	1 (référence)
45 - 60%	1,674 (0,901-1,3,109)	1,759 (0,924-3,35)+
< 45%	1,49 (0,689-3,226)	1,374 (0,624-3,024)+
Déficit en PS (libre antigène)		
≥ 33%	1 (référence)	1 (référence)
< 33%	1,325 (0,750-2,341)	1,243 (0,634-2.436)*

+Ajustés sur le sexe, l'âge lors de l'ETEV initial et le caractère non provoqué de l'ETEV initial.

* Ajustés sur le sexe, l'IMC et le caractère non provoqué de l'ETEV initial.

Discussion

Dans cette cohorte, nous avons étudié 184 patients porteurs d'un déficit en PC et 99 patients porteurs d'un déficit en PS après un 1er ETEV, afin d'évaluer l'influence des taux de PC et PS sur le risque de récidive de thrombose veineuse. Le risque de récidive est élevé après arrêt des anticoagulants, dans cette population ayant présenté un 1er ETEV à un âge jeune : 10% et 8% de récidives d'ETEV à 1 an chez les patients présentant respectivement un déficit en PC ou en PS. Dans notre expérience, les taux de PC et de PS ne semblent pas influencer le risque de nouvel épisode thrombotique.

Le risque de récidive de MTEV après un 1er ETEV conditionne la poursuite du traitement anticoagulant[12–14]. Les déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation augmenteraient ce risque de 1,4 à 2,94 pour la PC (7,15) et de 1,4 à 3,4 pour la PS[15,10]. Dans notre cohorte, l'incidence des récidives est élevée : 10,6% à 1 an, près de 15% à 2 ans et 22% à 3 ans pour les porteurs d'un déficit en PC, très proches de ceux rapportés par *Brouwer et al.*[16] dans une étude de cohorte rétrospective menée sur 52 patients et apparentés de propositus présentant un déficit en PC (10% à 1 an, 16% à 2 ans, 20% à 3 ans) ; 8,2% à 1 an, près de 15% à 2 ans et 21% à 3 ans pour nos porteurs d'un déficit en PS, moins importante que dans une cohorte pourtant comparable de 53 patients (16% à 1 an, 27% à 2 ans, 35% à 3 ans)[16]. Les incidences annuelles de récidives restent cependant comparables, à plus de 5% par an[5,16,10]. Ces résultats inciteraient à maintenir un traitement anticoagulant prolongé au décours d'un 1er ETEV chez un patient porteur d'un déficit en PC ou PS. Seule la mise en évidence de facteurs de risque de récidive au sein de ces populations pourrait permettre d'individualiser la décision de traitement.

Certains facteurs ont déjà été associés à un surrisque de récidive chez les patients porteurs d'un déficit en inhibiteur physiologique de la coagulation (PC, PS ou antithrombine) : i- le sexe masculin[5,16] ; ii- le caractère non provoqué de l'ETEV initial[5,16] ; iii- la survenue simultanée d'une EP et d'une TVP comme ETEV initial[5] et iv- le fait d'être le propositus par rapport à un apparenté[5].

Les taux de PC et PS sont associés au risque d'un 1er ETEV[8,10]. Une relation linéaire a ainsi été établie entre le risque de 1er ETEV et le taux de PC (activité amidolytique) et PS (antigène libre)[8]. Une baisse de 20 UI/dl augmente de 13% le risque de 1er ETEV. En revanche, l'influence des taux de PC et PS sur la récidive thrombotique n'a, à notre connaissance, qu'exceptionnellement été étudiée. Il a été mis en évidence qu'un taux bas de PS libre, < 41 UI/dl et à fortiori < 33 UI/dl augmente le risque de récidive d'ETEV par rapport à un taux > 91 UI/dl) chez des patients apparentés d'un propositus avec déficit en inhibiteurs physiologiques de la coagulation[10]. Chez nos 141 patients avec déficit en PC et nos 85 patients avec déficit en PS ayant interrompu le traitement anticoagulant au décours du 1er ETEV, nous n'avons pas retrouvé d'influence des taux sur le risque de récidive thrombotique après ajustement sur les facteurs de risque confondants.

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, si nous avons inclus les patients selon leur taux de PC anticoagulante et PS activité, les analyses sur le risque de récidive ont été réalisées à partir des taux de PC activité amidolytique et de PS libre antigène recommandés par l'ISTH pour le diagnostic de ces déficits[17,18] et utilisés dans les précédentes études[8,10]. Nous avons ainsi pu inclure des patients avec un

déficit en PS de type II, c'est à dire avec un taux de PS libre antigène normal. Il semble que ces déficits ne représentent qu'1 à 5% des déficit en PS, mais ils sont pourtant bien associés à une augmentation du risque d'ETEV et de récidive thrombo-embolique[18]. Il est donc possible que notre analyse ait sous-estimé le lien entre la profondeur du déficit en PS, uniquement basé sur le taux d'antigène libre, et le risque de récidive de thrombose. Ensuite, notre cohorte comporte à la fois des cas index et des apparentés. Or, il semblerait que les apparentés soient moins à risque de récidive que les cas index[5], ce qui a pu mener à une sous-estimation de ce risque dans l'ensemble de ce travail. Enfin, les limites sont liées au caractère rétrospectif de l'étude, à l'origine de données manquantes et d'une période d'inclusion longue, au cours de laquelle les méthodes de dosage des taux de PC et PS ont pu évoluer.

Une des forces de ce travail repose sur l'effectif des patients inclus, avec 184 patients dans la cohorte de déficit en PC et 99 patients dans la cohorte de déficit en PS. Ces effectifs sont plus élevés que dans la plupart des études portant sur le risque de récidive chez les patients porteurs d'un déficit en inhibiteurs physiologiques de la coagulation. De plus, la durée moyenne de suivi est longue (environ 10 ans). Enfin, c'est, à notre connaissance, la seule étude ayant porté spécifiquement sur l'influence des taux de PC et PS sur le risque de récidive.

Afin de renforcer nos résultats, il serait intéressant de poursuivre ce travail par l'analyse des gènes PROC et PROS1 pour l'ensemble de la population. Cela pourrait tout d'abord permettre de consolider les diagnostics de déficit en inhibiteurs de la coagulation. Cette analyse, ainsi qu'une augmentation des effectifs de la cohorte pourrait ensuite permettre de déterminer quels facteurs cliniques, biologiques ou génétiques sont les plus associés au risque de récidive de thrombose chez les

patients porteurs de déficit en PC ou PS et d'individualiser chez ces patients à haut risque de récidive, la décision thérapeutique[19].

Conclusion

Dans notre cohorte de patients porteurs d'un déficit en PC et PS, l'incidence des récidives était élevée. Cependant la profondeur du déficit ne semble pas influencer le risque de récidive, et ne semble donc pas être un élément à prendre en compte pour déterminer la durée du traitement anticoagulant au décours d'un épisode thromboembolique veineux. Il serait néanmoins intéressant de réaliser d'autres travaux pour identifier quels facteurs (cliniques, biologiques ou génétiques) sont le plus fortement prédictif du risque de récidive parmi la population de déficits en PC et PS constitutionnels. La connaissance de ces facteurs de risque permettrait de mieux individualiser la décision thérapeutique.

Références

1. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. *Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study*. J Thromb Haemost JTH. 2007;5(4):692-9.
2. Esmon CT. *Protein S and protein C Biochemistry, physiology, and clinical manifestation of deficiencies.* Trends Cardiovasc Med. 1992;2(6):214-9.
3. Middeldorp S. *Is thrombophilia testing useful? Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:1505.
4. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, et al. *Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families.* Blood.1998;92(7):2353-8.
5. Vossen CY, Walker ID, Svensson P, et al. *Recurrence rate after a first venous thrombosis in patients with familial thrombophilia.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(9):1992-7.
6. Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, et al. *American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. Blood Adv.* 2023;7(22):7101-38.
7. Di Minno MND, Ambrosino P, Ageno W, et al. *Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies*. Thromb Res. 2015;135(5):923-32.
8. Bucciarelli P, Passamonti SM, Biguzzi E, et al. *Low borderline plasma levels of antithrombin, protein C and protein S are risk factors for venous thromboembolism*. J Thromb Haemost JTH. 2012;10(9):1783-91.
9. Pintao MC, Ribeiro DD, Bezemer ID, et al. *Protein S levels and the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study.* 2013;122(18):3210-9.
10. Lijfering WM, Mulder R, ten Kate MK, et al. *Clinical relevance of decreased free protein S levels: results from a retrospective family cohort study involving 1143 relatives*. Blood. 2009;113(6):1225-30.
11. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, et al. *Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte*. Rev Mal Respir. 2021; 38:e1-6.
12. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. *Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report.* Chest. 2021;160(6):e545-608.
13. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. *Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials.* BMJ. 2011;342:d3036.
14. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, et al. *Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis.* BMJ. 2013;347:f5133.
15. De Stefano V, Simioni P, Rossi E, et al. *The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C and protein S.* Haematologica. 2006;91(5):695-8.
16. Brouwer JLP, Lijfering WM, Ten Kate MK, et al. *High long-term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin.* Thromb Haemost. 2009;101(1):93-9.
17. Minford A, Brandão LR, Othman M, et al. *Diagnosis and management of severe congenital protein C deficiency (SCPCD): Communication from the SSC of the ISTH*. J Thromb Haemost JTH. 2022;20(7):1735-43.
18. Marlar RA, Gausman JN, Tsuda H, et al. *Recommendations for clinical laboratory testing for protein S deficiency: Communication from the SSC committee plasma coagulation inhibitors of the ISTH.* J Thromb Haemost JTH. 2021;19(1):68-74.
19. Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Mauge L, et al. *GFHT Study Group on Genetic Thrombophilia. Genotype-Phenotype Relationships in a Large French Cohort of Subjects with Inherited Protein C Deficiency.* Thromb Haemost. 2020;120(9):1270-81.

AUTEURE : Nom : ROUJA-VANDENBROUCK Prénom : Emma

Date de soutenance : 11/10/2024

Titre de la thèse : Influence des taux de protéine C et protéine sur le risque de récidive d'une maladie thromboembolique veineuse

Thèse - Médecine - Lille « 2024»
Cadre de classement : *thrombophilie*
DES + FST/option : *Médecine vasculaire*
Mots-clés : maladie thromboembolique veineuse, thrombophilie, récidive, taux de protéine C, taux de protéine S

Résumé :

Contexte : La protéine C (PC) et son cofacteur la protéine S (PS) jouent un rôle majeur dans la régulation des processus thrombotiques. Chez les patients porteurs d'un déficit en PC et PS, le risque de 1er événement thromboembolique veineux (ETEV) est augmenté, d'autant plus en cas de déficit profond. Le risque de récidive est également augmenté, mais l'influence de l'impact de la sévérité du déficit sur la récidive reste peu étudié. Nous avons souhaité évaluer le lien entre les taux de PC ou PS et le risque de récidive.

Méthode : Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective bicentrique de sujets porteurs d'un déficit en PC ou d'un déficit en PS. Les patients inclus avaient tous présenté au moins un événement thromboembolique veineux. Étaient exclus ceux suivis < 1 an s'ils n'avaient pas présenté de récidive. L'analyse de la survie sans récidive était réalisée selon les taux de protéine C (activité amidolytique PC <45%, 45-60% et >60%) et de protéine S (PS libre antigène <33% et ≥33%).

Résultats : 184 et 99 patients porteurs d'un déficit en PC et PS ont été étudiés. Dans la cohorte de déficits en PC, il y avait 44% d'hommes, âgés de 34,7 ans lors de l'événement initial. 82 des 141 patients qui avaient interrompu le traitement anticoagulant ont présenté une récidive sur un suivi de 9,8 ans. Dans la cohorte de déficits en PS, il y avaient 45,5% d'hommes, âgés de 34,6 ans lors de l'évenement initial. 56 des 85 patients qui avaient interrompu le traitement anticoagulant ont présenté une récidive sur un suivi de 11,4 ans. Nous n'avons pas retrouvé d'association entre les taux de PC et la récidive (HR 1,76 ; 95% IC (0,92-3,35), p=0,09) et HR 1,37 ; 95% IC (0,62-3,02), p=0,43) pour un seuil d'activité amidolytique à 45 et 60% respectivement) ou entre les taux de PS et la récidive (HR 0,99 ; 95% IC (0,976-1,009) p=0,53) pour un seuil de PS libre à 33%.

Conclusion : Dans notre cohorte de déficit en PC et PS, le nombre de récidive d'événements thromboemboliques veineux était élevé. Cependant, la profondeur du déficit ne semble pas influencer le risque de récidive. Il serait donc intéressant dans des travaux ultérieurs d'identifier les facteurs cliniques, biologiques ou génétiques le plus fortement prédictifs du risque de récidive pour individualiser la décision thérapeutique au sein de cette population.

<u>Composition du Jury</u> :

Président : Monsieur le Professeur Marc LAMBERT

Assesseurs :
Madame le Professeur Annabelle DUPONT
Madame le Docteur Cécile YELNIK
Madame le Docteur Nathalie TRILLOT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Thomas QUEMENEUR