

Déficit en protéine S : à propos de quatre cas

S. SAWADOGO¹, M. F. HIEN², B. BONANÉ/THIÈBA³

Résumé

Les auteurs rapportent quatre cas (une femme et trois hommes) de thrombophilie acquise et héréditaire due à un déficit en protéine S. Ce sont des patients adressés par d'autres services de l'hôpital pour rechercher une cause hématologique de leur thrombose. Les circonstances de découverte sont : un mort né, des autoanticorps antiphospholipides, des thromboses veineuses superficielle et/ou profonde ; et/ou des thromboses artérielles ; et un accident vasculaire cérébral ischémique. Des antécédents familiaux sont retrouvés dans les quatre cas chez les ascendants. Parmi les étiologies héréditaires et ou acquises de thromboses liées à une anomalie de la coagulation ou de sa régulation, les auteurs ont mis en évidence un déficit fonctionnel et antigénique en protéine S libre. Les auteurs discutent des difficultés de diagnostic et de prise en charge thérapeutique dans leur contexte d'exercice.

Mots clés : déficit en protéine S, acquis, héréditaire, traitement anticoagulant, traitement antiagrégant plaquettaire.

Protein S deficiency: about four cases

Abstract

The authors report four cases (one woman and three men) acquired and hereditary thrombophilie due to protein S deficiency. These patients are referred by other services of our hospital to find theirs thrombosis etiologies. Thiers's discovery circumstances are: dead-birth, autoantibodies antiphospholipids, superficial or deep venous thrombosis, and or arterial thrombosis, and ischemic stroke. Family history is found in four cases among relatives. Among the hereditary or acquired etiologies of thrombosis associated with a bleeding disorder or its regulation the authors performed functional and antigenic free protein S deficiency. The authors discuss the difficulties of diagnosis and therapeutic management in the context of their exercise.

Keywords: protein S deficiency, acquired, inherited, anticoagulation therapy, antiplatelet therapy.

Introduction

La protéine S est une protéine vitamine K dépendante dont il existe quatorze membres repartis en quatre familles : celles qui interviennent dans le système de la coagulation sont au nombre de 7. La protéine S a une homologie structurale avec Gas6, une autre protéine vitamine K dépendante donc partage des fonctions qui lui sont dévolues selon BENZAKOUR O. *et al.*, 2007. Le déficit en protéine S est une cause connue de maladie thrombo-embolique veineuse et ou artérielle pouvant affecter n'importe quel territoire de l'organisme. La protéine S existe dans le plasma sous forme libre et sous forme liée (60 %) et seule la fraction libre jouerait une fonction anticoagulante

¹ Service d'hématologie et d'immunologie. Département des laboratoires. CHU SOURO SANOU.

² Hématologie. Département de Médecine. CHU SOURO SANOU.

³ Département de Gynécologie-obstétrique. CHU YALGADOGO OUEÐRAOGO.

comme cofacteur de la protéine C activée en inhibant les facteurs V et VIII activés, d'après GUERMAZI S. et CONARD J. (2009). Le gène de la protéine S est situé en 3p21q21 et plus de 200 mutations actuellement identifiées altèrent la synthèse ou la fonction de la protéine S. Des délétions ou des duplications sont incriminées dans ces déficits selon (CASTOLDI E. *et al.*, 2010 (MIM ID*176880). Le déficit peut être héréditaire ou acquis à la suite de maladies (infection à VIH et déficit en protéine S, LEAD, autres maladies auto-immunes, cancer...). D'ANGELO A. et D'ANGELO S. (2008) rappellent qu'il y a trois types de déficit en protéine S, en se basant sur le dosage de l'antigénémie et de l'activité de la forme libre, de la forme totale. Bien que la forme liée ait une activité anticoagulante, sa mesure n'a aucune influence sur le plan thérapeutique, si bien que dans ce travail seule l'activité et l'antigénémie de la forme libre ont été dosées. Le type d'altération génique responsable des déficits héréditaires en protéine S dans notre pays est inconnu. Nous rapportons quatre cas de déficit en protéine S dont trois probablement héréditaires et un cas probablement acquis. Le diagnostic a été fait suite à la découverte de manifestations thrombotiques.

Patients et méthodes

Patients

Les patients nous ont été référés par les services de l'hôpital Sanou Sourou de Bobo-Dioulasso pour des maladies thromboemboliques pour lesquelles leur exploration habituelle n'a pas retrouvé une étiologie non hématologique. Pour les patients qui étaient sous antivitamines K, le traitement a été interrompu, les patients mis sous antiagrégant plaquettaire [clopidogrel] pendant trois mois avant de doser les protéines vitamine K sanguin. Aucun prélèvement n'a été fait en période aigue de thrombose bien que selon MINUK L. *et al.* (2010), le prélèvement en période aigue de thrombose ne donne pas de faux résultats.

Méthodes

Les prélèvements ont été faits sur des tubes Becton Dickinson [BD] vacutainer secs de 5 ml et des tubes vacutainer citratés de 5 ml [citrate de sodium 3,8 %]. Les prélèvements sur citrate de sodium ont été centrifugés une première fois à 2 000 g pendant quinze minutes à 10° C ; on a recueillie le plasma qui a été centrifugé une deuxième fois à 3 000 g pendant 10 minutes. Une partie du plasma a servi pour les tests globaux de la coagulation [TCA et TQ] dans notre laboratoire. L'autre partie du plasma est congelée immédiatement à -80 °C, conditionnée et envoyée à un laboratoire français pour les examens suivants qui sont des causes hématologiques de thrombose : dosage de l'activité cofacteur de la protéine C activée de la protéine S libre par inhibition du facteur Va en passant par la voie endogène ; dosage antigénique par Immuno-turbidimétrie de la protéine S libre ; dosage de l'activité [coagulométrique] et de l'antigénémie [Elisa] des facteurs VIII et VII. Recherche de facteur rhumatoïde. Dosage également de la protéine C, du plasminogène, de l'activateur tissulaire du plasminogène, de l'inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène, de l'activité du complément C1 estérase inhibiteur, de l'activité de l'antithrombine III {ancienne appellation}, des facteurs II, X IX ; de la recherche de la mutation G20210A du gène de la prothrombine. Nous avons dosé les folates érythrocytaires et sur le sérum les examens suivants ont été effectués : folates sériques, vitaminémie B12, Homocystéinémie. Chez la patiente suspecte de déficit acquis en protéine S, nous avons recherché les anticorps

antiphospholipides de classe IgM et IgG ; les Auto-anticorps anticardiolipines, les Auto-anticorps antinucléaires, les anticorps anti-béta 2glycoprotéine I. Nous avons réalisé dans notre laboratoire le Rapid Plasma Reagin [RPR].

Résultats

Le premier patient est un sujet de sexe masculin âgé de 26 ans de groupe B rhésus standard positif, qui a été hospitalisé pour thrombophlébite cérébrale avec dans ses antécédents une thrombophlébite fémorale droite à l'âge de 22 ans et une thrombose de l'artère fémorale gauche à l'âge de 17 ans. L'examen a mis en évidence une tuméfaction en chaussette des deux jambes englobant les pieds avec des cicatrices de nécrose cutanée. Son frère aîné présente la même symptomatologie et son défunt père avait les pieds et les jambes tuméfiés avec des limites dépassant légèrement le tiers inférieur. Le test Rapid Plasma Reagin [RPR] est négatif

Le second patient est homme autour de la cinquantaine de groupe B rhésus standard positif hospitalisé pour accident vasculaire ischémique avec hémiparésie gauche vite résolue par un traitement anticoagulant. Dans ses antécédents on retrouve une thrombophlébite du membre supérieur droit avec impotence fonctionnelle pendant trois semaines. Son père est décédé de douleur abdominale violente d'étiologie non précisée. La recherche des anticorps anticardiolipines, des anticorps antinucléaires et anti SS a été négative. Le test RPR est négatif

Le troisième patient est une jeune fille de 24 ans, de groupe B rhésus standard positif, qui a été adressée pour : douleur abdominale, hyperménorrhée avec des caillots, hémorroïdes externes confirmées par ano-rectoscopie. La fibroscopie digestive haute a été normale. Elle a présenté à l'examen une anémie microcytaire hypochrome par carence martiale [récepteurs solubles de la transferrine à 13,3 mg/L pour une normale comprise entre 1,9 et 4,4 ; phénotype hémoglobinique normal]. Le dosage par immunoturbidimétrie du facteur Willebrand antigène était à 107 % pour ne normale comprise entre 50 et 160 %, l'activité cofacteur de la ristocétine du facteur Willebrand par agrégométrie a été de 55 % pour une normale comprise entre 50 et 150. Le test RPR est négatif.

Le quatrième patient est une femme de 42 ans multipare de groupe sanguin B rhésus standard positif avec deux enfants vivants, un mort né. Elle a été adressée pour phlébite récidivante {surale, fémorale commune gauche et poplitée droite} et quatre embolies pulmonaires ayant nécessité une évacuation en France mais aucune étiologie n'a été identifiée. Elle présente par ailleurs un nodule angiomateux du segment IV du foie et des kystes rénaux droits et un kyste ovarien droit. La position assise prolongée, les longs voyages, la prise de contraceptif œstroprogestatif provoquent des tuméfactions de ses pieds et jambes. L'examen clinique n'a pas trouvé de lésions cutanées ni muqueuses. Son cousin du côté paternel présente la même symptomatologie clinique qu'elle. Elle ne prend plus de contraceptif oral et n'a aucun traitement hormonal substitutif. Le test RPR est négatif. Les Auto-anticorps anticardiolipines de classe IgM et IgG sont négatifs par technique enzymo-immuno-assay (EIA). Il en est de même pour les auto-anticorps anti-Béta2-Glycoprotéine I de classe IgG et les auto-anticorps antinucléaires. Les autoanticorps anti phospholipides de classe IgG qui étaient absents au départ sont apparus en cours d'évolution. Sous corticothérapie ces anticorps ont disparu au bout de six mois.

Le dosage de l'activité et de l'antigénémie de la protéine S libre a été effectué à deux reprises chez tous les patients à trois mois d'intervalle, sauf pour le quatrième patient où quatre dosages

ont été réalisés. Le bilan hépatique a été normal chez tous les quatre patients. Pour des raisons économiques et de disponibilité des patients, les anticorps antinucléaires et anticardiolipines n'ont pas été recherchés systématiquement.

Examen et technique	Résultats 1 ^{er} patient	Résultats 2 ^{ème} patient	Résultats 3 ^{ème} patient	Résultats 4 ^{ème} patient	Normes
TCAm /TCAI	32_3/31_	31_4/31_	30_2/30_2	30_5/30_2	
TQm/TQI	12_3/12_	13_6/13_	11_6/12_	13_6/11_7	
TP	100% INR=100%	98,08 INR=1,01	100% INR=0,99	81,4% INR=1,21	
Antithrombine III (néphélométrie)	0,30g/L	0,26g/L	0,26g/L	0,29g/L	0,19-0,31g/L
Protéine S anticoagulante libre (antigène) (Immuno turbidimétrie)	<10%	58%	25%	40%	50-134%
Protéine S anticoagulante (activité) (dosage chromométrique)	10%	58%	25%	32%	60-130%

Le premier patient a été mis sous héparine de bas poids moléculaire puis relais par antivitamine K. Son frère aîné a refusé l'exploration et le traitement.

Le deuxième patient a été mis sous antivitamine K et nous l'avons perdu de vue après son hospitalisation.

Pour le troisième patient, nous avons proposé un traitement par héparine de bas poids moléculaire puis un relais par antivitamine K. Pour des raisons économiques, nous ne l'avons plus revu.

Pour le quatrième patient, nous l'avons mis sous corticothérapie en raison de la présence d'anticorps anticardiolipines et d'anticorps antiphospholipidiques qui ont disparus. Nous avons tenté un traitement substitutif par du plasma frais congelé sécurisé sans succès. En effet, l'antigénémie de la protéine S libre s'augmentait mais la fonction diminuait. Elle est actuellement sous clopidogrel et acide acétyl salicylique. Elle a présenté une anémie et une leuco-neutropénie qui ont été efficacement traitées.

Discussion

Faire le diagnostic de déficit en protéine S est une étape. Déterminer son étiologie et traiter en est une autre. La nature héréditaire est suspectée par les antécédents personnels et familiaux du patient et l'âge de survenue des manifestations cliniques. Elle est confirmée par la mise en évidence d'une mutation ou d'une délétion du gène de la protéine S par un examen cytogénétique ou par biologie moléculaire. HACKENG T.M *et al.* (2006), MAURISSEN L. F. *et al.* (2008) et CASTOLDI E. *et al.* (2010) ont montré que la protéine S a une fonction anticoagulante indépendante de la protéine C mais dépendante du TFPI (tissu factor pathway inhibitor) pour inhiber le facteur X activé. CASTOLDI E. *et al.* (2010), affirment que le déficit de la protéine S s'accompagne d'un déficit en TFPI augmentant le risque de thrombose. Selon SERÉ K. M. (2004) et CASTOLDI E. *et al.* (2010) ; la fraction liée joue un rôle anticoagulant par un mécanisme qui est jusque là non élucidé.

Nous avons posé le diagnostic de déficit en protéine S en dosant l'activité par un test de coagulation basée sur l'inhibition du facteur Va dépendante de la protéine C activée et l'antigénémie par immunoturbidimétrie de la protéine S libre. Nous aurons voulu connaître la méthode de dosage que les autres auteurs ont utilisé et la forme qu'ils ont dosée ; ce d'autant plus que des propriétés nouvelles sont attribuées à la protéine S libre et à sa forme liée. Il existerait donc des limites dans notre méthode de dosage fonctionnelle de la protéine S ; mais les autres auteurs n'en parlent pas du tout. HOODA A. *et al.* (2009) et ROMANO N. *et al.* (2011) ont dosé l'activité de la protéine S sans donner la méthode alors que MCKAY D. *et al.* (2006), ORLOVIC D. et SMEGO R. A. (2009) affirment le déficit en protéine S sans donner la méthode, la forme dosée [libre, totale, activité, antigénémie] et la quantification du déficit. KONIN C. *et al.* (2008) ont quantifié le déficit en protéine S, sans donner la méthode et la forme dosée. WILLEM *et al.* (2009) ont dosé l'antigénémie de la protéine S libre et totale sans donner la méthode. Ce qui est insuffisant car il faut doser la fonction et si elle est anormale, en ce moment on dose l'antigène. Ils ont affirmé (WILLEM *et al.*, 2009) le caractère héréditaire du déficit de la protéine S parce que le déficit a été trouvé chez le patient et chez au moins un de ses parents au premier degré et parfois au deuxième degré. Ce déficit a été prouvé en dehors d'un traitement par des anti-vitamines K et d'une grossesse.

Nous supposons que le déficit est héréditaire hétérozygote pour nos trois premiers patients sur les arguments suivants :

- d'après PEGELOW C. H. *et al.* (1992), HEEB M. J. *et al.* (2006) et AZARPEIKAN S. *et al.* (2011), le déficit homozygote en protéine S se manifeste par un purpura fulminans à la naissance alors qu'aucun de nos trois patients concernés n'a rapporté un purpura fulminans dans sa fratrie ;
- présence du déficit chez chacun des trois patients, associé à une histoire familiale de thrombose ;
- absence d'un syndrome d'antiphospholipides, d'une maladie dysimmunitaire ou d'un cancer. Jusque-là aucune preuve n'a été apportée pour dire que des mutations ou des délétions secondaires étaient à l'origine de déficit en protéine S, en tout cas pas à notre connaissance. Pour des raisons techniques et économiques, nous n'avons pas pu appuyer notre affirmation par des arguments cytogénétiques et/ou de biologie moléculaire.

Pour l'ensemble de nos quatre patients, les tests RPR, les tests globaux de la coagulation sont normaux. Ce sont des tests utilisant des phospholipides, donc s'il y avait un anticorps antilipique, ces tests ne seraient pas normaux et nous aurions amené à réaliser des tests sensibilisés, calculer l'indice de Rosner et les identifier (TRIPLETT D. A., 1994 ; HANLY G. J., 2003, MIYAKIS S. *et al.*, 2006).

Pour le quatrième patient, nous supposons que c'est déficit acquis sans conviction parce que cliniquement il a eu des thromboses veineuses répétées avec des embolies pulmonaires. Nous avons trouvé chez lui des autoanticorps antiphospholipides de type IgG qui ont disparus sous traitement et de plus il a eu un mort né à sept mois de grossesse et a développé une neutropénie et une thrombopénie en cours d'évolution. Dans sa famille il y a des antécédents de thromboses veineuses répétées et 10 à 15 % des syndromes phospholipidiques sont familiales. Selon CARRERAS L. *et al.* (1996) le syndrome des antiphospholipides se définit par la présence :

- d'anticorps antiphospholipides, associées à des thromboses veineuses superficielles ou profondes inhabituelles et ou artérielles ;

– une ou des morts fœtales répétées et/ou une thrombopénie. Il se pose un dilemme c'est que les Auto-anticorps anticardiolipines, les Auto-anticorps anti bêta2 glycoprotéines I qui sont des critères majeurs biologiques de définition du syndrome des antiphospholipides sont négatifs chez ce patient. Mais ils existe d'autres Auto-anticorps antiphospholipides qui n'ont pas été pris en compte comme majeurs mais responsables de syndromes antiphospholipidiques. Nous avons trouvé chez ce patient des Auto-anticorps antiphospholipides de type IgG qui n'ont pas été caractérisés mais selon COHEN D. *et al.* (2010), il faut que les IgG soient > 40 unités phospholipides et soient persistants et pour EJAZ A. *et al.* (2000) le taux des IgG doit être persistant et > 95^e percentile pour provoquer des thromboses veineuses profondes, ce qui n'est pas le cas chez ce patient.

Selon TRIPLETT D. A. (1994), on ne sait pas si les anticorps antiphospholipides sont la cause, la conséquence ou une coïncidence avec les manifestations thrombotiques. De plus un germe passager ayant une communauté antigénique avec une structure humaine peut provoquer l'apparition transitoire de ces autoanticorps antiphospholipides. Un mort-né peut être du à une étiologie autre qu'un syndrome d'antiphospholipidique. D'autre part il peut y avoir coexistence entre une forme héréditaire de déficit en protéine S et un syndrome d'anticorps antiphospholipides ; ce qui serait d'ailleurs logique. Il se peut aussi que coexistent une forme héréditaire de déficit en protéine S et une forme héréditaire de syndrome d'antiphospholipides. En l'absence de preuve cytogénétique, nous maintenons notre supposition.

Tous nos quatre patients sont du groupe sanguin B, ce qui nous amène à nous demander s'il y a une relation entre groupe sanguin et déficit en protéine S comme c'est le cas du groupe O avec la synthèse du facteur Willebrand, selon (Trossaert M 2^e édition 2009). En général le traitement des déficits des facteurs de l'hémostase et des facteurs de sa régulation est substitutif si le facteur concerné est purifié ou fabriqué par génie génétique. Ce n'est pas le cas pour la protéine S et il y a une controverse sur la nature native de la protéine S libre (MANN G. K., 2004, HACKENG T. M. *et al.*, 2005 et HEEB M. J. *et al.*, 2006). Dans tous les cas, il n'existe pas en ce moment de forme thérapeutique de protéine S. Notre expérience personnelle de traitement substitutif de ce déficit avec du plasma frais congelé sécurisé est presque un échec. En effet, le résultat du contrôle après traitement montre que l'antigénémie de la protéine S augmente mais sa fonction diminue.

Le seul traitement pour le moment reste le traitement anticoagulant et/ou antiagrégant plaquettaire. Le traitement anticoagulant doit débiter d'abord soit par l'héparine non fractionnée ou par les héparines de bas poids moléculaires puis assurer le relais par les antivitamines K. Si le traitement débute directement par les antivitamines K, le risque est la survenue de nécrose cutanée comme dans le cas du premier patient. Selon la haute autorité de sante de France, 1 % de la population française est sous traitement antivitamine K [AVK] et 15 à 30 % des contrôles d'International Normalized Ratio [INR] révèle un surdosage thérapeutique asymptomatique. Les accidents hémorragiques des AVK viennent au 1^{er} rang des accidents iatrogènes avec 13 % d'hospitalisation. Ce sont les résultats d'un pays développé. Dans un pays comme le notre, avec un fort taux d'analphabétisme et un indice de pauvreté élevé, mettre un patient sous anticoagulant est une véritable angoisse pour les raisons sus cités mais aussi pour les raisons suivantes : l'INR minimise les différences de résultats inter-laboratoire mais ne le supprime parce que les témoins ne sont pas les mêmes, les automates qui servent à les tester ne sont pas les mêmes et surtout l'index de sensibilité internationale [ISI] des thromboplastines utilisés est différent. Dans les pays développés, il y a une standardisation de tout ceci, ce qui n'est pas le cas chez nous. Si bien que si le patient change de laboratoire pour ces examens, les résultats sont très différents et peuvent conduire à des prescriptions erronées sou-

vent fatales. C'est un véritable problème de sante publique à résoudre.

Pour ce qui concerne le traitement antiagrégant plaquettaire [ASPEGIC*(acide Acétyl salicylique), PLAVIX*(Clopidogrel)], la situation est identique. Seul l'interrogatoire est notre arme disponible et peut être considéré comme notre meilleurs élément de dépistage du risque hémorragique. Mais il est insuffisant pour dépister les résistances aux traitements antiagrégants plaquettaires. Il est seul test de contrôle dont nous disposons localement est le temps de saignement [TS]. C'est un test global explorant l'hémostase primaire *in vivo*. La réalisation de la technique est difficilement standardisable {Profondeur de l'incision ou des points de piqûre} même avec le matériel adéquat, ce qui n'est même pas le cas dans notre contexte. La reproductibilité du test est médiocre car nécessairement opérateur-dépendante. Il est relativement invasif, peu sensible vis-à-vis d'anomalies fréquentes de l'hémostase et influencé par de nombreux autres facteurs {numération plaquettaire, hématicrite, état clinique, âge, anxiété, agitation du patient lors de l'examen, température de la peau, prise médicamenteuse préalable, expérience de l'opérateur}. Le TS est peu spécifique et n'est pas prédictif du risque hémorragique. La haute autorité de sante française 2010 [HAS 2010] préconise son abandon pour d'autres techniques plus spécifiques {agrégométrie, temps d'occlusion...}.

Conclusion

Le déficit en protéine S est une cause de thrombose veineuse ou artérielle avec des localisations inhabituelles comparées aux autres étiologies non liées au système de coagulation. En fonction de la localisation de ces thromboses, c'est une urgence médicale et/ou chirurgicale mettant en jeu le pronostic vital. Les maladies thromboemboliques qu'elles soient héréditaire ou acquise sont une cause de morbidité et de mortalité importante dans nos formations sanitaires quel que soit le service. C'est un problème de santé publique. La découverte de fonction nouvelle anticoagulante des différentes formes de protéine S, impose la mise en œuvre de nouvelles méthodes de dosage fonctionnelle et la redéfinition des différents types de déficit en protéine S.

Références bibliographiques

- AZARPEIKAN S., HASHEMI A., ATEFI A., 2011. Lacunar infarction in child with Protein S deficiency: a case report. Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology vol. 2 N01.
- BENZAKOUR O., GELY A., LARA R., CORONAS V., 2007. Fonctions nouvelles de Gas-6 et de la protéine S facteurs vitamine K-dépendants et ligands des récepteurs tyrosine kinase de la famille TAM. M/S ; 23:826-33
- CARRERAS L., FORASTIERO R., FALCÓN C., MACLOUF J., 1996. Syndrome des antiphospholipides : de la reconnaissance des phospholipides à celle des « antiphospholipides-protéines ». Hématologie volume 2, numero 3, 203-10, mai-juin, revue et mini revue.
- CASTOLDI E., MAURISSEN F. A. L., DANIELA TORMENE D., SPIEZA L., GAVASSO S., RADU C., HACKENG T. M., ROSING J., SIMIONI P., 2010. Similar hypercoagulable state and thrombosis risk in type I and Type III protein S-deficient individuals from families with mixed type I/III protein S deficiency. Haematol. Sept; 95(9):1563-1571.
- CASTOLDI E., SIMIONI P., TORMENE D., ROSING J. and T. HACKENG T. M., 2010. Hereditary and acquired protein S deficiencies are associated with low TFPI levels in plasma. JTH; 8: 294-300
- COHEN D., BERGER S. P., STEUP-BEEKMAN G. M., BLOEMENKAMP K. W. M., BAJEMA M. I., 2010. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. BMJ; 340:1125-1132)
- D'ANGELO A., D'ANGELO S., 2008. Protein S deficiency. Haematol; 93:458-501
- EJAZ A., STEGMAYR B., TRIFUNOVIC J., WEINEHALL L., HALLMANS G., LEFVERT A. K., 2000. Anticardiolipin antibodies are not an independent risk factor for stroke. An incident case-referent study nested with-

in the MONICA and Västerbotten Cohort project. *Stroke*; 31:1289-1293

GUERMAZI S. and CONARD J., 2009. Les déficits congénitaux en protéine S ; difficultés diagnostiques. *Pathologie et biologie*, vol. 57, no6, pp. 483-487)

HACKENG T. M., SERÉ K. M., GUIDO T., ROSING J., 2006. Protein S stimulates inhibition of tissue factor pathway by tissue factor pathway inhibitor *Proc Natl Acad Sci USA.*; 103(9):3106-11

HACKENG T. M., SERÉ K. M., ROSING J., 2005. Misconceptions about protein-S multimers. *Blood Sept 1*; 106(5):1884-1885.

HANLY G. J., 2003. Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ* ; 168(13):1675-82

HAS.2010. GEHT - HAS (service des bonnes pratiques professionnelles) / Avril 2008.

HEEB M. J., RADTKE K.-P., FERNANDEZ J. A. and TONNU L., 2006. Plasma contains protein S monomers and multimers with similar direct anticoagulant activity. *JTH 4*: 2215–2222

HOODA A., KHANDELWAL P.D., and SAXENA P., 2009. Protein S deficiency: Recurrent ischemic stroke in *Yong Ann Indian. Acad Neurol vol 12(3)*.

KONIN C., ADOH M., ADOUBIB A., ANZOUAN-KACOU J.B, AZAGOH R., N'GUETTA R., KRAMOH E. and SEKA R. Thromboses veineuses inhabituelles révélatrices d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine et un déficit en protéine S. A propos de deux cas et revue de la littérature. *La revue de médecine interne* Volume 29, issue 6, juin 2008, pages 508-511

LEE Y., HUANG C. N., HUANG C. H., 2001. Testicular infarction associated with protein S deficiency. *J. urol*; 165:1220-1221

MANN G. K., 2005. Analyses of protein S function. *Blood sept 1*; 106(5):1884-1885.

MAURISSEN L. F., THOMASSEN M. C., NICOLAES G. A., DAHLBÄCK B., TANS G., ROSING J., HACKENG T. M., 2008. Re-evaluation of the role of the protein S-C4b binding protein complex in activated protein C-catalyzed factor Va-inactivation. *Blood. Mar 15*; 111(6):3034-41

MCKAY D., MARRON C., and BROWN R., 2006. Testicular infarction secondary to protein S deficiency: a case report. *BMC UROL. 6:17* Published online 2006 July .doi:10.1186/1471. MIM ID*176880. Protein S; Pros1. OMIM Result NCBI.

MINUK L., ALEJANDRO LAZO-LANGNER A., KOVACS J., ROBBINS M., MORROW B. and KOVACS M., 2010. Normal levels of protein C and protein S tested in acute phase of venous thromboembolic event are not falsely elevated. *Thromb J.*; 8:10

MIYAKIS S., LOCKSHIN M. D., ATSUMI T., BRANCH D. W., BREY R. L., CERVERA R., DERKSEN RHWM, DE GROOT P. G., KOIKE T., MERONI P. L., REBER G., SHOENFELD Y., TINCANI A., VLACHOYIANNOPOULOS P. G., KRILIS S. A., 2006. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *JTH*; 4: 295–306

ORLOVIC D., SMEGO R. A., 2009. Hypercoagulability Due to Protein S Deficiency in HIV-Seropositive Patients. *IJCRIMPH Vol. 1 No. 6- 7* (August - September) pp. 187-193.

PEGELOW C. H., LEDFORD M., YOUNG J. et al., 1992. Severe protein S deficiency in a newborn. *Pediatrics.* 89:674-676.

ROMANO N., PROSPERI V., GIANCARLO B., LORENZETTI L., GENTILE V., LUCERETTI R., BIONDI G., GOLETTI O., 2011. Acute thrombosis of Superior mesenteric artery in 39-years –old woman with protein-S deficiency: a case report. *J Med CASE reports*; 5:17.

SERÉ K. M., ROSING J., and HACKENG T. M., 2004. Inhibition of thrombin generation by protein S at low pro-coagulant stimuli: implications for maintenance of the hemostatic balance. *Blood. Déc. 1*; 104(12):3624-3630.

TRIPLETT D. A., 1994. Assays for detection of antiphospholipid antibodies. *Lupus* 3,281-287

TROSSAËRT M., 2009. *Maladie de Willebrand IN Hémorragies et thromboses. Du diagnostic aux traitements* Samama M.M *et al.*, Elsevier Masson SAS Paris 39-52.

WILLEM M. LIJFERING, JAN-LEENDERT P. BROUWER, NIC J. G. M. VEEGER, IVAN BANK, MICHIEL COPPENS, SASKIA MIDDELDORP, KARLY HAMULYÁK, MARTIN H. PRINS, HARRY R. BÜLLER, and JAN VAN DER MEER, 2009. Results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood May 21*; 113(21):5314-22. Epub 2009