

Protéine Z et pathologie vasculaire placentaire grave : existe-t-il un lien ? Résultats d'une étude originale.

Dr Véronique Le Cam-Duchez
Dr Jeanne-Yvonne Borg
UF Hémostase Vasculaire
CHU de Rouen

Protéine Z : quelques rappels

① Protéine vitamine K dépendante synthétisée dans le foie

② Concentration :

⦿ Variable selon les individus et selon l'origine de la population

⦿ Plus élevée chez l'homme que chez la femme

⦿ Constante dans le temps

⦿ Diminuée :

‣ À la naissance

‣ Sous anti-vitamine K

‣ Dans l'insuffisance hépato-cellulaire

‣ Dans la CIVD

‣ Dans l'amylose

Augmentée :

Hémodialysés

Œstroprogestatifs

③ Gène situé sur le chromosome 13

⦿ 8 exons : 17 polymorphismes récemment décrits tout au long du gène : (Rice GI., TH 2001 – Santacroce R., JTH 2004)

‣ Certains associés avec une diminution du taux plasmatique de PZ

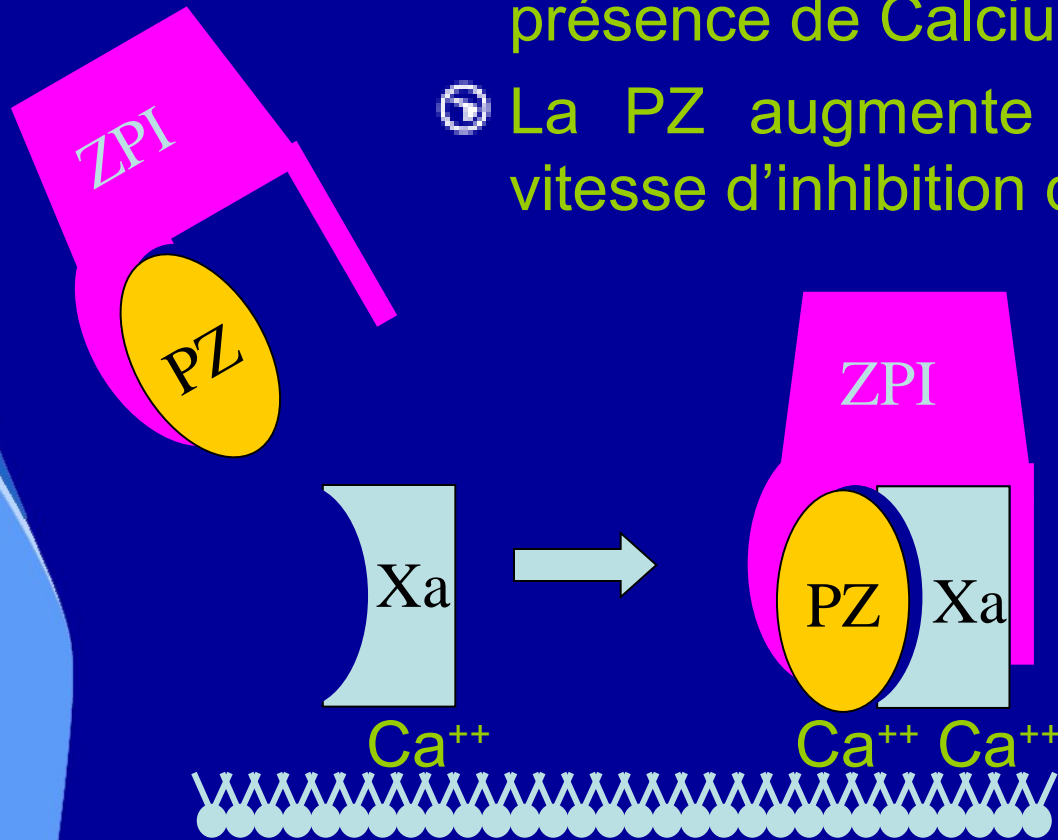
" G 79A dans l'intron F

" G-103A dans l'intron A

" A-13G du promoteur

Le «mode de fonctionnement» :

- ① Le ZPI inhibe le facteur Xa à la surface des phospholipides membranaires et en présence de Calcium et de PZ
- ② La PZ augmente d'environ 1000 fois la vitesse d'inhibition du Xa par le ZPI



Phospholipides membranaires

Grossesse normale :

① Guillard, Thèse de doctorat en pharmacie Rouen 1995

- Pas de variation significative de la PZ au cours de la grossesse

① Quack-loetscher, Thromb Haemost 2005

- Augmentation de 20 % entre le 1^{er} trimestre et l'accouchement
- 1^{er} trim : 1,53 – 2^{ème} trim : 1,75 – 3^{ème} trim : 2,03 $p = 0,005$

① Paidas, JTH 2005

- Diminution de la PZ tout au long de la grossesse (103 grossesses normales)
- 1^{er} trim : 2,34 – 2^{ème} trim : 1,98 – 3^{ème} trim : 1,93 $p < 0,001$

① Bretelle, Am J Obst Gynecol 2005

- Pas de différence de médiane de PZ entre 50 femmes non enceintes (1,63) et 34 grossesses normales (1,69).

Pertes fœtales (1) :

⊙ Gris, Blood 2002

⊙ Populations étudiées :

- Groupe P1 : 200 ♀ 3 PF < 8 SG
- Groupe P2 : 200 ♀ 1 PF entre 10 et 19 SG
- Groupe P3 : 50 ♀ 1 PF > 20 SG
- Groupe T : 200 ♀ grossesse normale

⊙ Résultats :

- PZ < 5^{ème} percentile :
4 % groupes P1, P3 et T
vs 22% groupe P2
- Groupe P2 :
115 PF entre 10 et 15 SG :
50,6% déficit en PZ
85 PF entre 16 et 19 SG :
9,35% déficit en PZ

⊙ Gris, Blood 2003

⊙ Populations étudiées :

- Groupe P1 : 112 ♀ 3 PF < 8 SG
- Groupe P2 : 41 ♀ 1 PF > 10 SG
- Groupe P3 : 20 ♀ 3 PF et déficit en PZ
- Groupe T : 191 ♀ grossesse normale

⊙ Recherche d'Ac anti-protéine Z

⊙ Résultats :

- Taux d'Ac anti-PZ non corrélé à la concentration de PZ sauf dans groupe P3 pour le taux d'IgM
- Ac anti-PZ IgG ou IgM sans déficit en PZ dans groupes P1 et P2
- Ac anti-PZ IgM avec déficit en PZ dans le groupe P1.

Pertes fœtales (2) :

④ Hopmeier, ISTH 2003

● Populations étudiées :

➤ Groupe P : 47 ♀ 2 PF consécutives ou 3 à 6 PF non consécutives

⇒ 171 PF

166 PF entre 8 et 15 SG

5 PF entre 15 et 20 SG

➤ Groupe T : 47 ♀ grossesse

normale

● Résultats :

➤ Concentration médiane de PZ identique dans les 2 groupes

➤ 3 ♀ du groupe P ont une PZ < 5^{ème} percentile (ns)

④ Grandone, Fertility & Sterility 2004

● Populations étudiées :

124 ♀ au moins 3 PF < 14 SG ou 1 PF ≥ 20 SG

Sans cause connue de PF ni thrombophilie biologique

➤ Groupe P1 : 50 ♀ PF < 10 SG

➤ Groupe P2 : 42 ♀ PF > 10 SG

➤ Groupe P3 : 29 ♀ PF avant & après 10 SG

➤ Groupe T : 60 ♀ grossesse normale

● Résultats :

➤ Concentration moyenne de PZ identique dans les 4 groupes

Pertes foétales (3) :

Grandone, ISTH 2007

Bretelle, Am j Obst Gyn 2005

Populations étudiées :

- Groupe P : 16 ♀ PF > 15 SG dont 8 sans cause associée
- Groupe T : 34 ♀ grossesse normale

Résultats :

T	Groupe P	Groupe T
Médiane de PZ	1,57	1,63
PZ < 10 ^{ème} perc	50%	8,8%
	p=0,003	

Grandone, ISTH 2007

Populations étudiées :

- Groupe P : 124 ♀ PF inexplicées
- Groupe T : 104 ♀ grossesse normale

Étude d'un nouveau polymorphisme : G-42A dans l'intron C

Résultats :

	Groupe P	Groupe T
PZ < 5 ^{ème} perc	5,6%	4,8%
polym. G-42A	71,4%	20,2%
	p=0,008	

Erez, Journal of Maternal - Fetal

Populations étudiées :

- Groupe P : 58 ♀ PF > 19 SG sans cause retrouvée
- Groupe T : 71 ♀ grossesse normale

and Neonatal Medecine 2007

Résultats :

	Groupe P	Groupe T
Médiane de PZ	2,6	2,4
PZ < 5 ^{ème} perc	25,9%	4,2%
	p=0,012	

Pré éclampsies (1) :

⊙ Gris, Blood 2003

⊙ Populations étudiées :

- Groupe P : 18 ♀ PE sévères
- Groupe T : 191 ♀ grossesse normale

⊙ Recherche d'Ac anti-protéine Z

⊙ Résultats :

- Présence d'Ac anti – PZ de classe IgM plus fréquente dans le groupe P que dans le groupe T

⊙ Païdas, JTH 2005

⊙ Populations étudiées :

- Groupe P : 26 ♀ PE parmi 106 grossesses pathologiques
- Groupe T : 103 ♀ grossesse normale

⊙ Résultats :

- Le taux plasmatique de protéine Z est significativement plus bas dans les grossesses pathologiques que dans la grossesses normales au trois trimestres de la grossesses
- La diminution du taux plasmatique de PZ est un facteur de risque d'insuffisance vasculo placentaire
- Pas de résultats individualisés pour les PE

Pré éclampsies (2) :

⊙Bretelle, Am j Obst Gyn 2005

⊙Populations étudiées :

- Groupe P : 29 ♀ PE sévères
- Groupe T : 34 ♀ grossesse normale

⊙ Résultats :

	Groupe P	Groupe T
Médiane de PZ	1,75	1,63
PZ < 10 ^{ème} perc	20,6%	8,8%
		ns

⊙Erez, J. of Maternal-Fetal and Neonatal Medecine 2007

⊙ Populations étudiées :

- Groupe P : 130 ♀ PE
- Groupe T : 71 ♀ grossesse normale

⊙ Résultats :

	Groupe P	Groupe T
Médiane de PZ	1,6	2,4
		p < 0,001
PZ < 5 ^{ème} perc	50%	4,2%
		p < 0,001

Pas de différence de médiane de PZ entre les PE sévères ou non

Pré éclampsies (3) :

① Étude rouennaise :

- ② Population étudiées
 - Groupe P : 96 PE sévères
 - Groupe T : 96 grossesses normales
- ② Dosage de PZ dans les 2 jours suivant l'accouchement
- ② Étude de 3 polymorphismes influençant la concentration plasmatique de PZ
 - A-13G dans le promoteur
 - G-103A dans l'intron A
 - G79A dans l'intron F
- ② Résultats :
 - Moyenne de PZ identique entre les 2 groupes
 - Autant de patientes que de témoins avec PZ < 5^{ème} percentile
 - MAIS : plus de témoins que de patientes avec PZ > 90^{ème} percentile (p=0,03)
 - Aucun rôle des différents polymorphismes étudiés

Hypotrophies (1) :

⊙Bretelle, Am j Obst Gyn 2005

⊙Populations étudiées :

- Groupe P : 25 ♀ avec RCIU
- Groupe T : 34 ♀ grossesse normale

⊙ Résultats :

	Groupe P	Groupe T
Médiane de PZ	1,79	1,63
PZ < 10 ^{ème} perc	33,3%	8,8%
	p=0,04	

⊙Païdas, JTH 2005

⊙Populations étudiées :

- Groupe P : 6 ♀ avec RCIU parmi 106 grossesses pathologiques
- Groupe T : 103 ♀ grossesse normale

⊙ Résultats :

- La diminution du taux plasmatique de PZ est un facteur de risque d'insuffisance vasculo placentaire
- Particulièrement dans le RCIU :
Groupe P : 1,38 ± 0,66
Groupe T : 2.21 ± 0,8

⊙Erez, Journal of Maternal – Fetal

⊙Populations étudiées :

- Groupe P : 58 ♀ avec RCIU
- Groupe T : 71 ♀ grossesse normale

and Neonatal Medecine 2007

⊙ Résultats :

	Groupe P	Groupe T
Médiane de PZ	2,3	2,4
PZ < 5 ^{ème} perc	20,7%	4,2%
	ns	

Hypotrophies (2) :

④ Étude rouennaise :

- ④ Population étudiées
 - Groupe P : 25 hypotrophies sévères
 - Groupe T : 25 grossesses normales
- ④ Dosage de PZ dans les 2 jours suivant l'accouchement
- ④ Étude de 3 polymorphismes influençant la concentration plasmatique de PZ
 - A-13G dans le promoteur
 - G-103A dans l'intron A
 - G79A dans l'intron F
- ④ Résultats :
 - Moyenne de PZ identique entre les 2 groupes
 - Autant de patientes que de témoins avec PZ < 5^{ème} percentile
 - Aucun rôle des différents polymorphismes étudiés

Conclusions

- ① Dans les pertes fœtales : une majorité des études publiées (4/6) montrent une influence d'un taux bas de PZ sur la survenue de pertes fœtales
- ① Dans la pré éclampsie : 50 % des études (2/4) évoquent aussi ce rôle du déficit en protéine Z
- ① De même dans le retard de croissance intra utérin : le rôle du déficit en protéine Z est démontré dans 2 études sur 4
- ① La majorité de ces études sont sur des effectifs relativement faibles dans chaque sous groupe de pathologie vasculo-placentaire