

**Projet 2 : Polymorphismes
du promoteur du gène de la protéine C
et du gène de la protéine Z
dans la thrombose splachnique**

Dr Odile GORIA,

Dr Véronique Le Cam-Duchez

Dr Jeanne Yvonne Borg, CHU de
Rouen

« Similitude » thromboses splanchniques / thromboses veineuses cérébrales

	Thromboses veineuses périphériques	Thromboses veineuses cérébrales	Thromboses splanchniques	
			Thromb. Porte	Budd Chiari
Mutation Leiden Facteur V (littér.)	18 à 20 %	10 à 30 % Moy = 15 %	3 à 8 %	4 à 32%
Rouen	95/692 = 13,7%	5/54 = 9,3 %	3/31 = 10 %	1/16 = 6.25%
Mutation 20210A Facteur II (littér.)	4 à 7 %	10 à 30% Moy = 18.5	3 à 24 %	3 à 8 %
Rouen	42/692 = 6,1%	11/54 = 20,4%	5/31 = 16,1%	2/16 = 12,5 %

« Recherche de Gènes candidats »

- ✘ Recherche de facteurs génétiques modulant le risque de thrombose :
 - ✓ 2 Polymorphismes dans le promoteur du gène de la protéine C dont une combinaison particulière résulte en un haplotype délétère
 - ✓ Protéine Z : taux plasmatique et polymorphismes

Les polymorphismes du promoteur de la Protéine C

✗ 2 polymorphismes dans le promoteur de la protéine C :

✓ C-1654T ✓ A-1641G

✓ CG, CA, TA mais pas TG

✗ Influence des haplotypes sur le taux de Protéine C (Spek, BCF 1994)

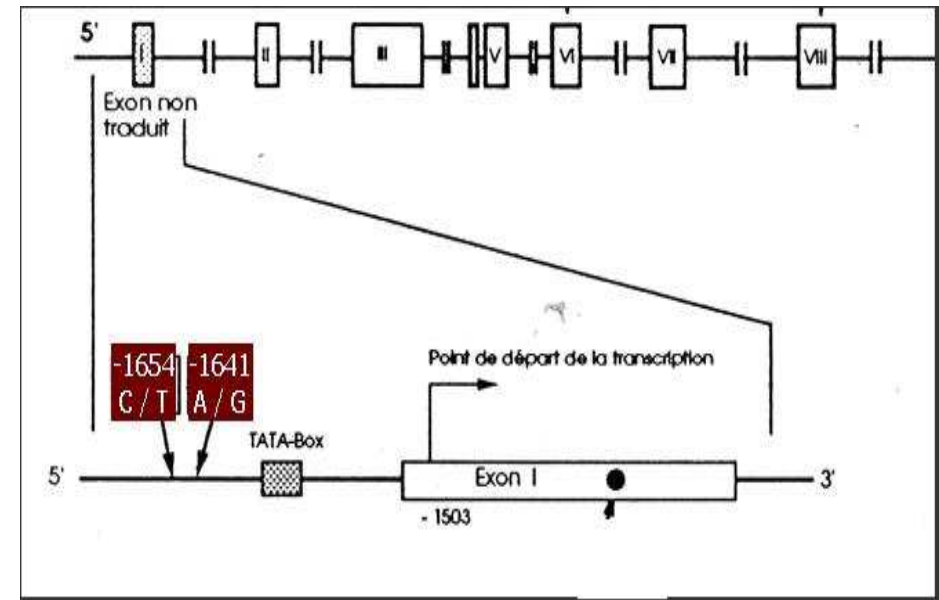
✓ CG/CG : PC = 95 ± 18 %

✓ CG/TA : PC = 101 ± 13 %

✓ TA/TA : PC = 115 ± 18 %

✗ CG/CG versus TA/TA

✓ OR = 1,96 [1,0-2,5] pour thrombose veineuse profonde (Spek, ATVD 1995)



Influence of three potential genetic risk factors for thrombosis in 43 families carrying the factor V Arg 506 to Gln mutation

VÉRONIQUE LE CAM-DOCHEZ,¹⁻³ SOPHIE GANDELLI,³ DAVID TRÉGOÛZ,² MARTINE ALBENC-GELAS,¹ JOSEPH EMMERTCH,¹ JEAN-NOËL FESSINGER,¹ JEANNE-YVONNE BOGIC¹ AND MARTINE ALACH²
¹Unité INSERM 428, UFR de Pharmacie oral Hôpital Broussais, Paris, ²Unité INSERM 258, Hôpital Broussais, Paris, and ³Laboratoire d'Hémostase, CHU Hôpital Charles Nicolle, Rouen, France

- ✗ 370 membres de 43 familles issues de Rouen et de l'Hôpital Broussais à Paris: 203 V Leiden hétérozygotes
- ✗ Gènes candidats :
 - ✓ Allèle R2 dans l'exon 13 du facteur V
 - ✓ Polymorphisme C677T de la MTHFR
 - ✓ Haplotype CG du promoteur de PC
- ✗ Aucune différence de distribution de ces gènes candidats entre les sujets symptomatiques et asymptomatiques
- ✗ Mais ceux qui portent haplotype CG « thrombosent » pour la première fois plus tôt (4 ans)

Association of the protein C promoter CG haplotype and the factor II G20210A mutation is a risk factor for cerebral venous thrombosis

Véronique Le Cam-Duchez^{a,b}, Aude Bagan-Triquenot^c, Jean-François Ménard^d, Bruno Mihout^c and Jeanne-Yvonne Borg^{a,b}

BCF 2005, 16:495-500

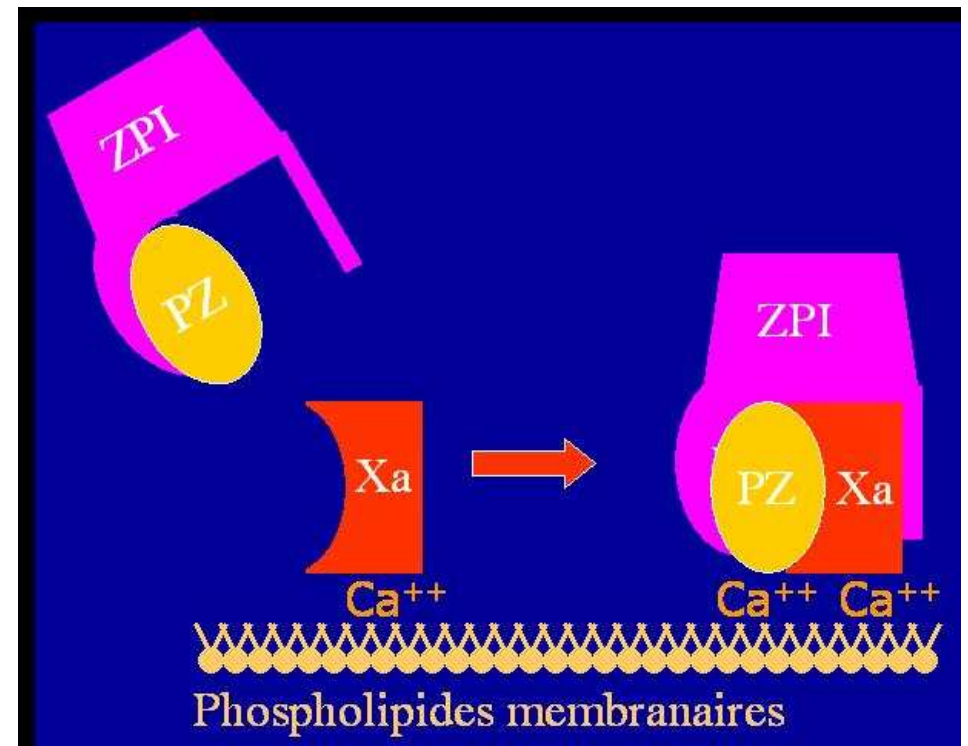
	Témoins (n=84)	TVC (n = 26)	OR [IC 95 %]
Mutation Leiden facteur V ^{ns}	3,6 %	11,5 %	
Mutation G20210A facteur II ^{***}	3,6 %	26,9 %	9,9 [2,3 – 43,3]
Haplotype CG promoteur PC ^{ns}	66,7 %	84,6 %	2,8 [0,8 – 9]
Mutation facteur II + Haplotype CG de la PC ^{**}	1,2 %	19,2 %	19,8 [2,1 -186,5]
Femmes entre 15 et 65 ans oestrogénothérapie ^{ns}	n = 50 38 %	n = 12 66,7 %	2,21 [0,56 – 8,78]
Mutation du facteur II [*]	6 %	33,3 %	7,83 [1,42 – 43,2]
Mutation du facteur II + oestrogénothérapie ^{**}	2 %	33,3 %	24 [2,26 – 127,3]

*** $p \leq 0,001$ - ** $0,001 < p < 0,01$ - * $0,01 < p < 0,05$ – ^{ns} non significatif

Protéine Z

- ✗ Protéine vitamine K dépendante
- ✗ Rôle dans l'inhibition du facteur Xa

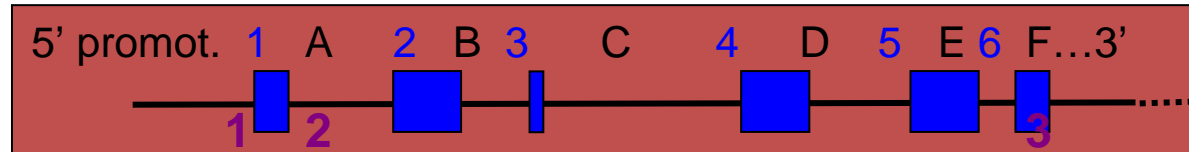
- ✓ Le ZPI inhibe le facteur Xa
 - à la surface des phospholipides membranaires
 - en présence de Calcium
 - et de PZ
- ✓ En milieu purifié, la PZ augmente d'environ 1000 fois la vitesse d'inhibition du Xa par le ZPI
- ✓ Dans le plasma cette activité inhibitrice concernerait seulement 20 à 30% du Xa (C. Soria et al.)



Concentration de Protéine Z et thrombose veineuse

<p>Moyenne de PZ diminuée (Pardos-Gea J., 2005)</p> <p>64 patients vs 82 contrôl.</p> <p>PZ moy. = 1,74 vs 2,44</p> <p>OR = 18 !</p>	<p>PZ < 5^{ème} percentile (Santacroce R., 2006)</p> <p>197 patients vs 197 contrôl.</p> <p>10,2 % vs 4,1 %</p> <p>OR = 2,7 [1,2 – 6,3]</p>
<p>PZ haute ou basse (LETS, Al-Shanqeeti A., 2005)</p> <p>426 patients vs 471 contrôl.</p> <p>Pas d'impact</p> <p>Sauf PZ basse et moins de 55 ans OR = 3,3</p>	<p>PZ < 10^{ème} percentile (Martinelli I, 2003)</p> <p>443 patients vs 394 contrôl.</p> <p>Pas de différence</p> <p>Sauf si PZ basse et autre thrombophilie</p>

Polymorphismes de la PZ et thrombose veineuse



- Maladie thromboembolique veineuse :
 - Rice G.I., TH 2001 : A-13G **(1)**, G79A **(3)**...
 - 564 cas de TV Profonde versus 492 contrôles
 - Aucun rôle des polymorphismes
 - Santacrose R., JTH 2006 : G-103A **(2)**, G79A **(3)** et G-42A
 - 197 patients versus 197 contrôles
 - Aucun impact des polymorphismes dans la survenue de la TVP
- Thrombose Veineuse cérébrale
 - Lichy C., J Neurol 2005 : G79A **(3)**
 - 77 patients versus 203 contrôles
 - Tendence vers un rôle protecteur de l'allèle 79A mais non significatif

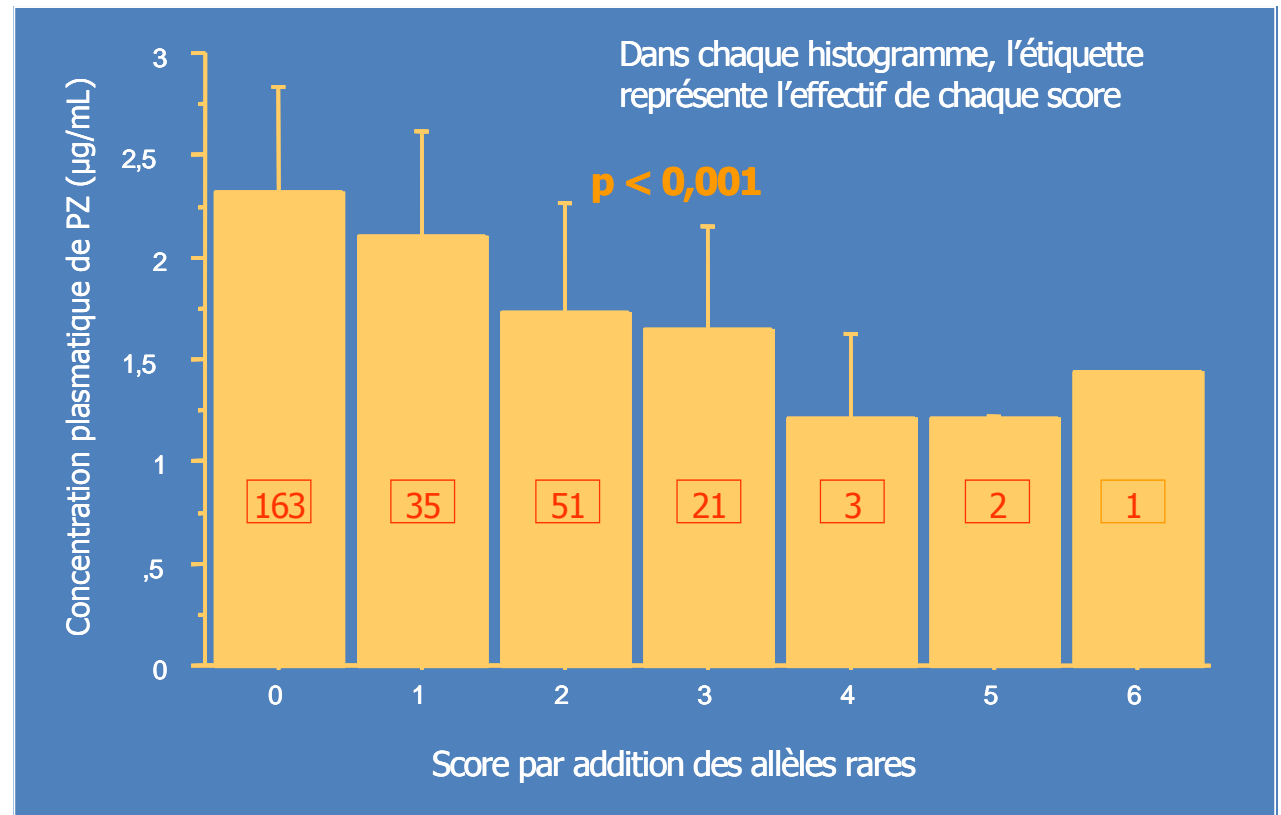
PZ: relation phénotype biologique/génotype

Haplotypic or genotypic combinations of three protein Z polymorphisms influence protein Z plasma level

Véronique Le Cam-Duchez^{1,2}; Virginie Barbay¹; Claire Bal dit Sollier²; Ludovic Drouet²; Mathieu Coudert^{4,5}; Claudine Soria^{2,3}; Jeanne-Yvonne Borg^{1,2}

¹Unit of Vascular Haemostasis, Rouen University Hospital, Rouen, France; ²EA3829 (Research Group MERCI), Institute for Biomedical Research, University of Rouen, Rouen, France; ³Haematology Laboratory, Lariboisière University Hospital, Paris, France; ⁴APHP, Pitié-Salpêtrière Charles-Foix Clinical Research Unit, Paris, France; ⁵UPMC Univ Paris 06, EA 3974, Modelling in Clinical Research, Paris, France

- × 306 sujets FITE NAT
- × Influence des 3 polymorphismes isolément
- × Rôle additionnel des 3 polymorphismes
- × Influence des haplotypes résultant de la combinaison des 3 polymorphismes



V. Le Cam-Duchez
A. Bagan-Triquenot
V. Barbay
B. Mihout
J. Y. Borg

The G79A polymorphism of protein Z gene is an independent risk factor for cerebral venous thrombosis

	Témoins (n=100)	P OR ajusté	TVC (n = 54)
Mutation Leiden facteur V	3 %	0,11	9,2 %
Mutation G20210A facteur II	2 %	<0,001 13 [2,7-62,7]	20,4 %
Haplotype CG promoteur PC présent	66 %	0,77	72,2 %
Mutation facteur II + Haplotype CG de la PC	0 %	<0,001	14,8 %
PZ A-13G : AA / AG / GG (%)	90 / 10 / 0	0,47	81,5 / 16,7 / 1,8
PZ G-103A : GG / GA / AA (%)	77 / 21 / 2	0,62	70,4 / 25,9 / 3,7
PZ G79A : GG / GA / AA (%)	74 / 21 / 5	0,032 2,6 [1,2-5,3]	53,7 / 40,7 / 5,6
Score : 0 / 1 / 2 3 / 4 / 5 / 6 (%)	69 / 6 / 18 5 / 1 / 1 / 0	0,008 3,2 [1,5-6,6]	44,4 / 25,9 / 18,5 5,6 / 1,9 / 3,7 / 0

Conclusion

- Ces polymorphismes ont-ils la même influence sur les thromboses splanchniques que sur les thromboses veineuses cérébrales ?
- 1^{ère} étape : cohorte de Rouen : environ 50 patients
- Si résultats encourageants
⇒ Extension cohorte « ENVIE » ?