



## Déficit acquis en protéine S et COVID-19. A propos d'un cas.

### Acquired protein S deficiency and COVID-19. A case report.

IM ERNESTHO—GHOUD<sup>(1)\*</sup>, MA SOILIHI<sup>(2)</sup>, NONLH RAJAONARISON<sup>(3)</sup>, A AHMAD<sup>(3)</sup>, NE RAVELOSON<sup>(2)</sup>, H M D VOLOLONTIANA<sup>(4)</sup>

- (1) Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier de Tolagnaro, Madagascar
- (2) Service de Réanimation Polyvalente, Centre Hospitalier Universitaire Andohatapenaka, Antananarivo, Madagascar
- (3) Service d'Imagerie Médicale, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona, Antananarivo, Madagascar
- (4) Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo, Madagascar

Soumis le 09 Février 2023  
Accepté le 09 Juillet 2023

#### RESUME

La physiopathologie exacte du déficit acquis en protéine S au cours de la COVID-19 est encore mal élucidée. Son évolution est imprévisible. Notre objectif était de décrire l'interaction entre le déficit acquis en protéine S et la COVID-19 ainsi que les possibles retentissements du déficit acquis en protéine S au cours de cette maladie en dehors de toutes situations thrombotiques. Nous rapportons un homme de 58 ans, hypertendu, diabétique type 2 et tabagique. Il développait une cardiopathie ischémique au cours de la COVID-19 et du déficit acquis en Protéine S. L'évolution était marquée par l'apparition de façon successive d'une thrombose artérielle humérale gauche, une thrombose de la carotide droite, deux foyers ischémiques cérébraux multifocaux à gauche et à droite. Le décès était survenu suite à un arrêt cardiocirculatoire. A partir de ce cas, le déficit acquis en protéine S devait être compté parmi les étiologies possibles de la complication thrombotique au cours de la COVID-19.

**Mots clés :** Accident vasculaire cérébral; COVID—19; Déficit acquis en protéine S; Thrombose.

#### ABSTRACT

The influence of acquired protein S deficiency on COVID-19 remains unexplained. Its evolution is unpredictable. Our aim was to describe a case-report which illustrated such interactions. The case consisted of a 58-year-old man. He had hypertension, type-2 diabetes and smoking habits. He presented ischemic heart disease, COVID-19 infection and acquired protein S deficiency. The follow-up showed humeral arterial thrombosis, right carotid thrombosis, new episodes of ischemic infarctions at the right and the left brain. Death occurred as a result of cardiac and circulatory arrest. Medical investigation allowed excluding other infectious diseases, malignancies and other rheumatic and vasculitis affections. From this case, acquired protein S deficiency should be considered as a possible cause of thrombotic event on COVID-19.

**Keywords:** Acquired protein S deficiency; COVID—19; Stroke; Thrombosis.

#### INTRODUCTION

L'infection par la COVID-19 est une pathologie grave potentiellement mortelle liée aux complications thromboemboliques [1, 2]. Le mécanisme exact des complications thrombotiques au cours de COVID-19 n'est pas parfaitement connu. La protéine S est un anti-coagulant naturel. Son déficit est responsable d'une maladie thrombophilique héréditaire ou acquis induisant de complications thromboemboliques. La fréquence de l'association entre l'infection par la COVID-19 et le déficit acquis en protéine S est variable allant de 20% à 65% des cas [2, 3]. La physiopathologie exacte du déficit acquis en protéine S au cours de la COVID-19 est encore mal élucidée. Son évolution est tout aussi imprévisible. Dans cet article, notre objectif était de décrire l'interaction entre le déficit acquis en protéine S et la COVID-19 ainsi que les possibles retentissements du déficit acquis en protéine S au cours de cette maladie en dehors de toutes situations thrombotiques.

#### OBSERVATION

Il s'agissait d'un homme âgé de 58 ans, admis pour une dyspnée d'effort new work heart association (NYHA) II dans un contexte apyrétique. Ses antécédents étaient une hypertension artérielle sous candesartan, un diabète de type 2 mal équilibré par un glibenclamide avec une hémoglobine glyquée à 14%, un tabagisme actif non sevré à 58 paquets-années. A

l'examen clinique, le patient était lucide avec un score de Glasgow à 15/15, un indice de performance status à 1, une tension artérielle à 180/80mmHg, une fréquence cardiaque à 110 bpm, une saturation en oxygène à 85% en air ambiant. Des râles crépitants basaux et bilatéraux ont été objectivés. Le reste de l'examen clinique était normal. Aux examens complémentaires, l'hémogramme était normal, le Genexpert SARS-CoV-2 était positif. Une élévation des D-Dimères à 2192 ng/ml, de la troponine à 696 ng/ml, de la créatinine à 145 mg/ml et de la C-réactive protéine à 48 mg/dl a été observée. L'électrocardiogramme révélait une onde T négative en latéro-septo-apical. L'échocardiographie montrait une dysfonction systolique sévère du ventricule gauche avec une fraction d'éjection du ventricule gauche à environ 28 %, associée à un trouble de la cinétique segmentaire : akinésie inféro-médiane et inféro-apicale, akinésie antéro-septale, hypokinésie inféro-septale et antérieure. Le débit cardiaque était

Du Centre Hospitalier Tolagnaro,  
Toliara, Madagascar.

\*Auteur correspondant :

Dr. Indretsy Mahavivola ERNESTHO—GHOUD

Adresse : Service de Médecine Interne  
Centre Hospitalier Tolagnaro  
Toliara, Madagascar

Téléphone : +261 34 14 775 45

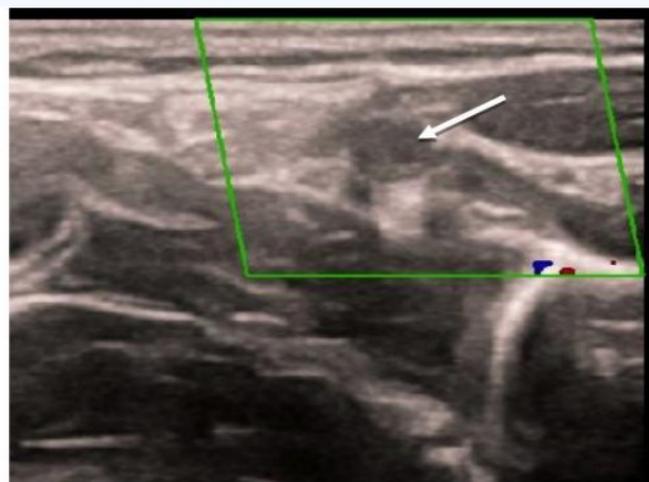
E-mail : ernesthghoud@gmail.com

diminué (Intégral temps vitesse sous aortique à 11 cm ; normal entre 14 à 20 cm). Les pressions de remplissage étaient estimées normales. Le scanner thoracique sans injection montrait une condensation en verre dépoli bilatérale avec *crazy paving* en faveur d'une pneumopathie COVID-19 dont l'atteinte était estimée à 20-25%. Était retenu le diagnostic d'un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage de ST chez un sujet à très haut risque cardiovasculaire et une pneumopathie COVID-19. Le patient bénéficiait d'un périndopril, bisoprolol, acide acétylé salicylique, clopidogrel, atorvastatine, dexaméthasone, pantoprazole, enoxaparine et insulinothérapie. La prise des traitements oraux était assistée par les personnels paramédicaux. La durée totale de l'énoxaparine était de 21 jours dont 10 jours à dose curative.

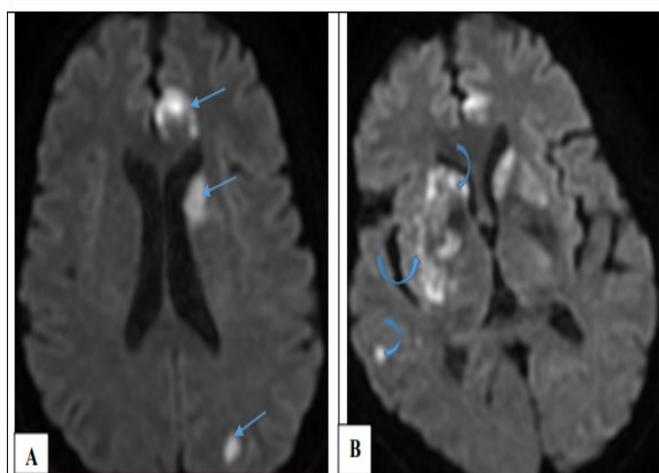
Après trois jours de traitements, l'apparition brutale d'une ischémie aiguë de la main gauche a été notée. L'échographie doppler (Figure 1) des quatre membres révélait une thrombose artérielle humérale profonde très étendue du membre supérieur gauche jusqu'en distalité. Le patient avait bénéficié d'une thrombectomie. Initialement, il bénéficiait de pantoprazole, changé par l'esomeprazole à dose préventive après ce premier événement thrombotique artériel.

Deux jours plus tard, il y avait une hémiparésie gauche avec une force musculaire cotée à 2/5. Le patient était encore conscient. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale (Figure 2A) retrouvait des foyers d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique multifocal dans le territoire profond et superficiel de la sylvienne gauche et de la cérébrale antérieure alors que l'hémisphère droit était sans anomalie notable, ne correspondant pas avec la clinique neurologique. Son traitement initial a été continué. La thrombolyse n'était pas disponible. Trois jours plus tard, le patient présentait un trouble de la conscience avec un score de Glasgow à 10/15, une anisocorie avec un myosis gauche et une mydriase droite, un ptosis oculaire droit, un trouble de la déglutition, une aphasie mixte et un signe de Babinski à gauche. L'IRM cérébrale de contrôle (Figure 2B) révélait cette fois-ci une majoration des lésions ischémiques hémisphériques à gauche associées à des nouvelles lésions multifocales de l'hémisphère droit. L'échographie doppler des troncs artériels supra-aortiques révélait une thrombose carotidienne commune, interne et externe droite. Il n'existait pas de plaques d'athéromes. L'Holter-électrocardiogramme, l'échographie transœsophagienne et la coronarographie n'étaient pas réalisés. Devant l'extension des thromboses et les AVC ischémiques récurrents, la recherche étiologique avait découvert un déficit en protéine S à 58% (70-130%). Le bilan auto-immun (anticorps antinucléaires, anticytosol des polynucléaires neutrophiles) et les anticorps du syndrome des antiphospholipides étaient normaux. Les autres examens complémentaires étaient sans particularités.

Après 30 jours du traitement, le patient était comateux avec un score de Glasgow à 7/15, nécessitant un transfert aux soins intensifs et a bénéficié d'une intubation orotrachéale associée à une ventilation mécanique et une sédation. Par ailleurs, l'évolution était aussi marquée par l'apparition d'un purpura pétiérial et une hématurie macroscopique.



**Figure 1 :** Echodoppler en mode couleur du bras montrant une thrombose de l'artère humérale (flèche)



**Figure 2 :** IRM en séquence axiale diffusion, réalisée à l'admission (A) montrant des foyers d'accident vasculaire ischémique multifocaux dans le territoire profond et superficiel de la sylvienne gauche, et de la cérébrale antérieure (flèches). (B) Majoration des lésions ischémiques hémisphériques à gauche et apparition d'autres lésions multifocales de l'hémisphère droit (flèches courbes)

Le même jour, l'hémogramme révélait une anémie normochrome normocytaire à 8 g/dl et une thrombopénie à 25 000/mm<sup>3</sup>. Le taux de prothrombine était bas à 67%, le temps de céphaline activé était allongé à 74 secondes et les D-Dimères étaient élevés à 2664 ng/ml. L'anticorps anti-facteur 4 plaquettaire n'était pas demandé. Le scanner cérébral révélait un ramollissement hémorragique. Ce tableau évoquait une coagulation intravasculaire disséminée. Le bi antiagrégant plaquettaire a été arrêté. Le patient est décédé au bout de 45 jours de traitement.

## DISCUSSION

L'association entre la COVID-19 et le déficit acquis

en protéine S était responsable des thromboses et des AVC ischémiques récurrents et multifocaux graves pouvant engager le pronostic fonctionnel et vital.

Dans notre observation, l'apparition brutale d'une ischémie digitale de la main gauche et des foyers ischémiques cérébraux multifocaux chez un sujet gros tabagique faisait suspecter la thromboangéite oblitérante ou la maladie de Leo Buerger. Cette entité était plus souvent évoquée chez un sujet jeune moins de 45 ans. Cependant, l'âge à 58 ans, la présence d'une cardiopathie ischémique, une hypertension artérielle, un diabète type 2, une infection à COVID-19 et le déficit en Protéine S écartait ce diagnostic. Il s'agissait d'un diagnostic d'élimination. Le pantoprazole a été remplacé par un esomeprazole pour éviter une interaction médicamenteuse avec les antiagrégants plaquettaires et la corticothérapie. Cette stratégie thérapeutique ne permettait pas d'arrêter les complications thrombotiques. Par ailleurs, l'IRM du patient était évocatrice de plusieurs événements ischémiques suggestifs d'une origine emboligène. L'échocardiographie ne montrait pas d'image de végétations ni de thrombus ni de shunt. Cette étude avait connu des insuffisances méthodologiques pour des raisons techniques et financières. L'Holter-ECG n'était pas disponible ; ne permettait pas d'écarter la résistance aux antiagrégants plaquettaires et/ou anticoagulants. Par conséquent, la cause de la thrombose humérale, carotidienne et l'AVC ischémique multifocal inexpliquée était le point d'intérêt chez ce patient.

Les causes directes de la thrombose artérielle ont été écartées. Les vascularites et le syndrome des antiphospholipides ont été éliminés. Nous nous sommes concentrés sur une cause de thrombophilie acquise en protéine S. Une étude asiatique rapporte en 2007, le cas d'un homme de 28 ans, qui présente une occlusion de l'artère centrale de la rétine, une occlusion de l'artère carotide commune gauche et des occlusions de l'artère brachiale secondaire à un déficit en Protéine S [4]. Ali et al, ont décrit le cas d'une patiente de 52 ans, ayant un antécédent de déficit héréditaire en protéine S et associé à une infection à la covid-19, présentant un AVC ischémique récurrent et multifocal, malgré l'héparinothérapie [5]. En effet, l'hypercoagulabilité et les thromboses sont des complications connues du déficit en protéine S. par ailleurs, la COVID-19 est aussi largement associée à un risque thrombotique.

Au début de la pandémie en 2020, Duplantier et al, rapportent le premier cas d'un homme âgé de 73 ans, qui présente un accident ischémique constitué et une thrombose de l'artère carotide commune au cours de l'infection à COVID-19 [6]. En 2021, un Coréen de 60 ans, sans facteurs de risque cardio-vasculaire, présente une pneumopathie COVID-19, compliquée de thrombose coronaire aiguë et est responsable de son décès [1]. En effet, chez le sujet non COVID-19, un accident vasculaire cérébral secondaire à une thrombose carotidienne est rare [6]. La thrombose artérielle périphérique et l'ischémie aiguë des membres sont en effet des complications rares et imprévisibles de l'infection à COVID-19 [8]. Cette thrombose est non seulement liée aux taux de D-Dimères élevés mais aussi à une coagulopathie induite par la COVID-19 [6].

A l'heure actuelle, la physiopathologie de l'état d'hypercoagulable est encore mal comprise. Plusieurs

hypothèses ont été avancées pour tenter d'expliquer les thromboses au cours de la covid-19, notamment la présence des anticorps antiphospholipides, la dysfonction endothéliale, les lésions pulmonaires, la dysrégulation du système du complément et du système rénine-angiotensine [7]. Mais ces hypothèses ne font pas l'unanimité. Cette étude ne fait pas mention du déficit en protéine S. Dans notre observation, la recherche étiologique retrouvait le déficit acquis en protéine S dans un contexte de la COVID-19 en dehors de toutes situations thrombotiques. Ceci semblait indiquer que le déficit en protéine S était induit par la COVID-19, d'autant plus que le diagnostic a été fait de façon simultané. Cela permettait d'écarter le déficit héréditaire en protéine S. L'absence des cas publiés sous d'autres cieux, n'a pas permis la comparaison avec les données de la littérature Asiatique et Occidentale. Toutefois, le présent cas pourrait permettre d'éclaircir certains points et d'apporter des explications sur la physiopathologie de cette pathologie en Afrique Subsaharienne. En 2019, une étude Française rapporte 89 malades atteints de COVID-19 dont 18 cas de déficit en protéine S, soit une prévalence de 20% des cas. La présence de déficit en protéine S n'est pas corrélée ni à la gravité de la maladie et ni aux phénomènes thrombotiques [3].

En 2020, une étude Roumaine évalue les taux de protéine S au cours de l'infection à COVID-19. Parmi les 91 patients inclus dans l'étude, le déficit en protéine S est retrouvé chez 59 patients soit 65% de cas et sont responsable de décès dans 23,3% des cas soit 21 patients. Cette étude suggère que le déficit en protéine S pourrait jouer un rôle dans les manifestations thrombotiques de la maladie [2].

Le déficit en protéine S peut être causé par la consommation, la diminution de la synthèse ou par la liaison de la Protéine S à d'autres protéines plasmatiques, qui bloquent son activité anticoagulante [8]. Par ailleurs, l'orage de cytokines induit par l'interleukine 6 et l'hypoxémie provoque également un déficit en protéine S, qui exacerbe le risque thrombotique au cours de la COVID-19 [9, 10]. Cette maladie a causé une mortalité monumentale liée aux complications thromboemboliques. Cependant, il n'existe pas de traitements préventifs ou curatifs adéquats de ces thromboses. En 2018, in vitro, la supplémentation en protéine S chez les souris avec des thromboses était capable de réduire les phénomènes thrombotiques. De plus, l'ajout de protéine S dans le plasma de souris normales a également réduit la thrombogénèse [8]. Cette étude a été confirmée par l'équipe de Chatterjee et al, en 2020. Par conséquent, l'administration directe de protéine S devrait avoir un effet anticoagulant hautement spécifique dans toutes les complications thrombotiques causées par le déficit en protéine S [10].

Pour revenir au cas en discussion, et en se basant sur les séries Asiatiques et occidentales, l'association entre le déficit acquis en protéine S et la COVID-19 peut aussi toucher les sujets de races noires. En effet, la relation de cause à effet entre la COVID-19 et le déficit en protéine S semblait être définitivement établie malgré quelques controverses. Par contre, la discussion sur la physiopathologie de ces complications thrombotiques reste totalement ouverte et l'hypothèse déficit acquis en protéine S constitue une piste solide,

mais parmi d'autres. Par conséquent, on peut s'interroger sur l'absence de la recherche systématique du déficit en protéine S au cours de la COVID-19, surtout au vu de la prévalence estimée élevée en pratique de cette association. D'autant plus que cette association peut être très sévère, pouvant conduire à des thromboses, des AVC ischémiques récurrent et multifocaux, à une coagulation intravasculaire disséminée voire au décès. A part l'héparinothérapie, l'anticoagulation par protéine S pourrait être considérée raisonnable chez les patients atteints de COVID-19 sévère et thrombotique.

## CONCLUSION

Le déficit acquis en Protéine S et la COVID-19 coexistent dans notre observation. A partir de ce cas, le déficit acquis en protéine S devait être comptée parmi les étiologies possibles des thromboses au cours de la COVID-19. Une supplémentation par la protéine S pourrait être une alternative thérapeutique. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'association de tels facteurs.

## REFERENCES

1. Genovese L, Ruiz D, Tehrani B, Sinha S. Acute coronary thrombosis as a complication of COVID-19. *BMJ Case Rep* 2021 ; 14(3) : e238218.
2. Stoichitoiu LE, Pinte L, Balea MI, Nedelcu V, Badea C, Baicus C. Anticoagulant protein S in COVID-19: low activity, and associated with outcome. *Rom J Intern Med* 2020; (4): 251—8.
3. Ferrari E, Sartre B, Squara F, et al. High Prevalence of Acquired Thrombophilia Without Prognosis Value in Patients with Coronavirus Disease 2019. *J Am Heart Assoc* 2020; 9 (21): e017773.
4. Loh BK, Lee SY, Goh KY. Protein S deficiency manifesting simultaneously as central retinal artery occlusion, oculomotor nerve palsy, and systemic arterial occlusive diseases. *Eye* 2007; 21(5): 684—6.
5. Ali L, Jamoussi H, Kouki N, et al. COVID-19 Infection and Recurrent Stroke in Young Patients with Protein S Deficiency: A Case Report. *Neurologist* 2021; 26(6): 276—80.
6. Viguier A, Delamarre L, Duplantier J, Olivot JM, Bonneville F. Acute ischemic stroke complicating common carotid artery thrombosis during a severe COVID-19 infection. *J Neuroradiol* 2020; 47(5): 393—4.
7. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res* 2020; 194: 101—15.
8. Saidani, A, Wadhane I, Gargouri R, et al. Les complications thromboemboliques artérielles aiguës des membres au cours du COVID-19 : *Rev Mal Respir Actual* 2022; 14(1): 125.
9. Pilli VS, Datta A, Afreen S, Catalano D, Szabo G, Majumder R. Hypoxia downregulates protein S expression. *Blood* 2018; 132(4): 452—5.
10. Chatterjee S, Sengupta T, Majumder S, Majumder S. COVID-19: a probable role of the anticoagulant Protein S in managing COVID-19-associated coagulopathy. *Aging* 2020; 12(16): 15954—61.