

 <p>ISSN NO. 2320-5407</p>	<p>Journal Homepage: <a href="http://www.journalijar.com">-www.journalijar.com</a></p> <h2>INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)</h2> <p>Article DOI:10.21474/IJAR01/12557 DOI URL: <a href="http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/12557">http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/12557</a></p>	 <p>INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR) ISSN 2320-5407 Journal Homepage: <a href="http://www.journalijar.com">http://www.journalijar.com</a> Journal DOI:10.21474/IJAR01</p>
---	---	---

### RESEARCH ARTICLE

## NECROSE CUTANEE REVELANT UN DEFICIT CONGENITAL EN PROTEINE C : A PROPOS DE 3 CAS

S.Halouani, W. Kojmane, F. Hmami and S. Atmani

Service de Néonatalogie Et Réanimation Néo-Natale, CHU Hassan II, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès, Maroc.

### Manuscript Info

#### Manuscript History

Received: 05 January 2021

Final Accepted: 09 February 2021

Published: March 2021

#### Key words:-

Proteine C, Skin Necrosis, Newborn

### Abstract

Neonatal skin necrosis in the context of a congenital homozygous protein C deficiency is a rare inherited autosomal recessive disorder, it is characterized by rapidly extensive necrotic patches occurring a few hours after birth in a newborn who doesn't present any hemodynamic disorder. The diagnosis is based on the assay of protein C activity which is collapsed or even undetectable. Early diagnosis and replacement therapy are the mainstays of management before the onset of disseminated intravascular coagulation. We report three cases of newborns presenting with DIC in the context of protein C deficiency and the course of which was fatal.

Copy Right, IJAR, 2021,. All rights reserved.

### Introduction:-

La nécrose cutanée chez le nouveau-né est une entité clinico-pathologique résultant d'un trouble vasomoteur ou d'occlusion de la lumière artériolaire par mécanisme embolique, thrombotique ou par anomalies pariétales.

L'origine infectieuse fréquente à cet âge doit être évoquée en premier et traitée dès la phase de suspicion clinique mais parfois le purpura fulminans néonatal peut être l'expression d'un déficit congénital en protéine C dont l'évolution est rapidement fatale en absence d'une reconnaissance précoce et d'un traitement substitutif en urgence. Nous rapportons dans cet article trois observations de nouveau-né présentant un déficit par protéine C révélé par une nécrose cutanée.

### Observation 1 :

Nouveau-né de sexe masculin, né à terme de parents consanguins de 1er degré, était admis à H24 de vie pour un placard nécrotique cutané. La lésion cutanée avait débutée à H6 de vie en péri-ombilicale. L'examen à l'admission avait objectivé la présence d'un placard nécrotique avec un décollement cutané sur un fond ecchymotique et induré étendu de la région péri-ombilicale à la région scrotale. L'examen clinique était par ailleurs normal. Le bilan biologique avait objectivé un TP à 50 %, un TCA à 40 s (32 s pour le témoin), une thrombopénie à 76 000/mm<sup>3</sup> et un taux de fibrinogène à 0,8g/l. Le bilan infectieux était négatif. Le bilan de thrombophilie avait montré une activité de la protéine C indétectable chez le nouveau-né et basse chez les deux parents (40 % chez la mère et 42 % chez le père). Le reste du bilan de thrombophilie, notamment les taux de protéine S, de prothrombine, d'homocystéine, de facteur V Leiden et d'anticorps anti-phospholipides étaient corrects. Les échographies abdominale, cardiaque et testiculaire étaient sans particularité alors que l'échographie transfontanellaire avait montré la présence d'une hémorragie ventriculaire avec dilatation ventriculaire importante témoignant de l'ancienneté des lésions et d'un début anténatal de l'hémorragie. Sur le plan thérapeutique, le bébé était mis sous perfusion de plasma frais congelé,

**Corresponding Author:-S.Halouani**

Address:-Service de Néonatalogie Et Réanimation Néo-Natale, CHU Hassan II, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès, Maroc.

une héparinothérapie, une antibiothérapie, et les soins biquotidiens des lésions. Une extension rapide des lésions était constatée au cours des premières 48 h avec l'apparition de lésions purpuriques aux membres inférieurs gauche et supérieur droit. Les lésions étaient par la suite stabilisées mais sans régression des lésions construites. Un débridement des tissus nécrosés était réalisé à H48 de vie en raison d'une parfaite délimitation des lésions. L'évolution ultérieure était marquée par le développement des signes cliniques et biologiques de CIVD et le décès était survenu au 17<sup>ème</sup> jour de vie.

#### **Observation 2 :**

Il s'agissait d'un nouveau-né de sexe masculin, né à terme de parents non consanguins, admis à H61 de vie pour une nécrose cutanée intéressant les deux pieds et les deux jambes en chaussettes. La lésion initiale était constatée à H8 de vie au niveau des orteils, puis la lésion s'était étendue de manière bilatérale et symétrique au niveau des deux jambes. Sur le plan biologique, on notait un TP à 45%, un TCA à 49 s (36 s pour le témoin), une thrombopénie à 78000/mm<sup>3</sup>. Le bilan infectieux était négatif. Le bilan de thrombophilie avait retrouvé une activité de la protéine C indétectable chez le bébé, basse chez la mère (45%) et normale chez le père (120%). Le reste du bilan de thrombophilie, notamment les taux de protéine S, de prothrombine, d'homocystéine, de facteur V Leiden et d'anticorps anti-phospholipides étaient corrects. L'échographie transfontanellaire et l'échographie doppler abdominopelvienne étaient sans particularités. Sur le plan thérapeutique, le bébé était mis sous perfusion de plasma frais congelé, une héparinothérapie, et les soins quotidiens des lésions. Le bébé était décédé à J7 de vie dans un tableau de CIVD.

#### **Observation 3 :**

Nouveau-né de sexe féminin, premier bébé d'un couple consanguin. La grossesse s'était déroulée sans incidents. A la naissance, le bébé était hypotonique avec des réflexes archaïques faibles, il présentait une détresse respiratoire cotée à 4/10 avec à l'examen cutané une lésion nécrotique au niveau de la cuisse droite devenue rapidement extensive vers la région pelvienne. Le bébé était intubé ventilé sur des critères neurologiques et respiratoires. L'état hémodynamique était stable et le reste du bilan somatique était par ailleurs sans anomalies. L'échographie transfontanellaire avait retrouvé une hémorragie ventriculaire avec hydrocéphalie. Sur le plan biologique, le TP était à 46%, le TCA à 48s (34 s pour le témoin), une thrombopénie à 84000/mm<sup>3</sup>. L'échographie transfontanellaire avait objectivé un hématome avec une hydrocéphalie. L'échographie abdomino-pelvienne était normale. Le bilan de thrombophilie avait retrouvé une activité C indétectable et trop basse chez les deux parents, ce qui était en faveur d'un déficit homozygote. Le bébé était mis sous plasma frais congelé, héparinothérapie et antibiothérapie. Le bébé était décédé à J20 de vie dans un tableau de CIVD et de sepsis sévère.

#### **Discussion :-**

Le déficit congénital sévère en protéine C est un trouble héréditaire de la coagulation, à transmission autosomique récessive, dont la prévalence est estimée à 1/500 000.

La protéine C activée a un rôle régulateur de la coagulation, rôle anticoagulant connu par inactivation des facteurs Va et VIIIa, et un rôle pro fibrinolytique (in vitro) par inactivation de I 'inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène. Son déficit est responsable d'un état d'hypercoagulabilité.

Les systèmes inhibiteurs et activateurs de la coagulation sont en équilibre précaire chez le nouveau-né : ainsi, tout déficit primaire en inhibiteur de la coagulation (protéine C, protéine S, antithrombine III) ou secondaire (souffrance foetale aigüe, insuffisance hépatique et septicémie) est procoagulant et générateur de thromboses.

-2-

Le déficit en protéine C s'exprime dès les premières heures de vie par de larges ecchymoses symétriques recouvrant le corps et évoluant en quelques heures vers des bulles hémorragiques et des plages de nécrose. Les lésions siègent souvent sur des zones de traumatisme même minimales : fesses, extrémités, tronc, cuir chevelu.-3- Ce tableau de purpura fulminans extensif avec nécrose cutanée étendue contraste avec un état général conservé et un bilan infectieux négatif. L'origine infectieuse du purpura fulminans doit être redoutée au premier plan surtout si l'altération de l'état général et l'état septicémique précède les lésions cutanées. Dans les trois observations rapportées le nouveau-né était stable sur le plan hémodynamique avec un bilan infectieux négatif ce qui suggère l'origine constitutionnelle du purpura fulminans.

Le tableau peut se compliquer des fois d'hémorragies cérébrales avec risque de cécité et de thromboses viscérales.

Au cours de la phase aiguë, le bilan biologique initial peut objectiver une thrombopénie, une hypofibrinogénémie, et un TCA allongé.

Une consanguinité parentale est fréquemment retrouvée, ce qui pourrait suggérer que les nouveau-nés sont homozygotes et que la transmission est autosomique récessive.

Le déficit en protéine C se manifeste le plus souvent suite à un déficit homozygote chez un nouveau-né dont les parents sont hétérozygotes, si les taux de protéine C sont indétectables en cas de déficit homozygotes, des taux physiologiquement bas en période néonatale ne permettent pas d'affirmer la réalité du déficit hétérozygote [4] ; la biologie moléculaire serait d'un grand apport dans ces cas surtout en l'absence de déficit familial connu. Mais au cas où les parents présentent une réduction partielle des niveaux de PC, c'est très suggestif que les deux parents sont des porteurs hétérozygotes. Ce qui est le cas chez le bébé de l'observation N2, qui a un taux de protéine C indétectable (déficit homozygote), un taux bas chez la mère (45%), qui était toujours asymptomatique, ce tableau clinique évocateur et une activité plasmatique de la protéine C effondrée ou indétectable chez le nouveau-né et modérément basse chez les deux parents sont suffisants pour poser le diagnostic du déficit congénital sévère en protéine C.

Si l'enfant présente les signes classiques de purpura fulminans secondaire à une coagulopathie, des échantillons de sang de l'enfant et des parents doivent être prélevés dans un tube citraté pour le dosage de l'antigène et les niveaux d'activité de la protéine C et de la protéine S, avant le début du traitement.

Le traitement doit être démarré précocement en utilisant le plasma frais congelé, ou une protéine C virale inactivée dérivée du plasma humain concentré. [5]

Le plasma frais congelé doit être administré à une dose de 10 à 20 mL / kg toutes les 6 à 12 h jusqu'à ce qu'un concentré de protéine C soit disponible. Les effets secondaires d'une perfusion PFC est la surcharge liquidienne avec risque d'exposition à des agents pathogènes, ainsi l'éventualité de survenue d'accident allergique.

L'utilisation de plasma traité au solvant avec un détergent peut éviter ces effets mais n'est pas disponible partout. Au total, 1 mL / kg de PFC augmentera la concentration de protéine C de 1 UI / dL, en attendant le concentré de protC. [6] [7]

Il existe deux protéines virales inactivées dérivées du plasma humain : Ceprotrin (Baxter Bioscience, Glendale, CA, États-Unis) est autorisé pour une utilisation en cas de déficit congénital en protéine C commercialisé aux États-Unis et Europe; et Protexel (LFB, Lille, France) qui est autorisé en Europe. Malheureusement, ces produits ne sont pas largement disponibles en de nombreux pays, notamment le Maroc. Les nouveau-nés des trois observations n'ont pas pu en bénéficier. La dose initiale pour les deux produits est de 100 U / kg suivi de 50 U / kg toutes les 6 h. [8] Le dosage est basé sur le fait que 1 UI / kg de concentré de protéine C augmente la protéine C plasmatique de 1 UI / dL et la demi-vie de la protéine plasmatique C est de 6 à 10 h. Dans certaines études, ces produits ont été utilisés dans le traitement du purpura fulminans acquis notamment d'origine infectieuse mais n'ont pas d'AMM. [9] [10]

Le traitement pendant la phase aiguë doit se poursuivre jusqu'à ce que toutes les lésions, y compris la peau, le SNC et les lésions oculaires, ont disparu.

Un accès veineux fiable peut être difficile et il y a des rapports de concentré de protéine C administré par voie sous-cutanée. [11] La transplantation hépatique a été réalisée comme un traitement réussi de déficit homozygote en protéine C lorsque le traitement substitutif n'est pas facilement disponible. [12]

Le traitement d'entretien consiste en une prophylaxie secondaire avec anticoagulation orale seule ou concentré de protéine C: 30 à 50 U/kg tous les 1 à 3 jours avec un traitement par warfarine. La surveillance de traitement se fait par INR qui doit être compris entre 2,5 et 3,5 ; ainsi que le dosage des D-dimères qui sont un marqueur utile pour l'activation de la cascade de la coagulation, un D-dimère croissant ou élevé peut être le premier signe de récurrence de purpura fulminans.

**Conclusion :-**

le purpura fulminans néonatale qu'il soit secondaire à un déficit congénital ou acquis en protéine C est associé à un risque accru de mortalité. Le diagnostic précoce et le traitement par concentré en protéine C permettent de réduire la morbidité de façon significative; bien que leur disponibilité soit limitée dans certains pays.

**Conflit d'intérêt :**

les auteurs de l'article ne déclarent avoir aucun conflit d'intérêt.

**Références:-**

1. -1- purpura fulminans néonatal révélant un déficit congénital en protéine C ; case report volume 2 article 18 ; 22jan2020
2. -2- Déficit hétérozygote en protéine C : propos de deux cas avec thromboses veineuses cérébrales en périodoneonatale A. Ibrahim , G. Damon °, G. Teyssier , K. Billiemaz<sup>1</sup>, I. Rayet , B. Tardy\*
3. *Service de réanimation pédiatrique néonatalogie, laboratoire d'hémo.stase, hôpital Nord, 42055 Saint-Etienne cedex 2, France*
4. (Reçu le 29 mars 1999 ; accepté le 11 septembre 1999)
5. -3- Price VE, Ledingham DL, Krümpel A, et al. Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:31822.
6. -4- Van teunenbroek A, Peters M, Sturk A Borm JJJ, Breederveld C protein C activity and antigen levels in childhood. *Eur J pediatr* 1990 149 774-8
7. -5- Monagle P, Chalmers E, Chan A, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:887Se968S.
8. -6- Marlar RA, Montgomery RR, Broekmans AW. Diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. Report of the working party on homozygous protein C deficiency of the Subcommittee on Protein C and Protein S, International Committee on Thrombosis and Haemostasis. *J Pediatr* 1989;114:528e34.
9. -7- Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency. *Haemophilia*
10. 2008;14:1214e21.
11. -8- Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency. *Haemophilia* 2008;14:1214e21.
12. -9- Veldman A, Fischer D, Wong FY, et al. Human protein C concentrate in the treatment of purpura fulminans: a retrospective analysis of safety and outcome in 94 pediatric patients. *Crit Care* 2010;14. R156.
13. -10- Fischer D, Schloesser RL, Nold-Petry CA, Nold MF, Veldman A. Protein C concentrate in preterm neonates with sepsis. *Acta Paediatr* 2009;98:1526e9
14. -11- Sanz-Rodriguez C, Gil-Fernandez JJ, Zapater P, et al. Long-term management of homozygous protein C deficiency: replacement therapy with subcutaneous purified protein C concentrate. *Thromb Haemost* 1999;81:887e90.
15. -12- Lee MJ, Kim KM, Kim JS, Kim YJ, Lee YJ, Ghim TT. Long-term survival of a child with homozygous protein C deficiency successfully treated with living donor liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2009;13:251e4.
16. -13- Purpura fulminans neonatal sans sepsis par déficit congénital sévère en protéine C Neonatal purpura fulminans without sepsis due to a severe congenital protein C deficiency F. Hmami , H. Cherrabib,c , A. Oulmaatia,c , Y. Bouabdallah,b,c , A. Bouharroua,c juin 2015 service de néonatalogie et réanimation CHU hassan II
17. -14- Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans V .E. Price a,\* , D.L. Ledingham b , A. Krümpel c , A.K. Chan d 2011
18. -15- Acquired Versus Congenital Neonatal Purpura Fulminans: A Case Report and Literature Review 2018
19. -16- Implications physiopathologiques et cliniques des déficits en protéine C. CORDA\*, P. BIELEFELD\*\*, P. MORELON\*, 1991 ESANCENOT\*\*, J.L. LORENZINI\*\*\*, P. LOUIS\*.