

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 23 juillet 2024

Cas cliniques de médecine interne

Dre Laura Bergé, Dre Lena Groenendijk

Mr C., 76 ans, connu pour hypertension et hypercholestérolémie

06.05: Début des symptômes → myalgies mollets et état fébrile

09.05: Péjoration clinique → livedo, cyanose des orteils + parésie et hypoesthésie m.inf.

- Laboratoire:
 - Anémie microcytaire normochrome
 - Insuffisance rénale aiguë KDIGO 3 (inconnue)
 - Rhabdomyolyse
- Examens:
 - AngioCT des jambes: perméabilité des grands axes
 - Bilan angio: pas d'atteintes macrovasculaires
- Prise en charge:
 - Hospitalisation au SMIG
 - Héparine non fractionnée prophylactique
 - Aspirine Cardio empirique

Hb **80 g/l** (microcytaire normochrome)
Réticulocytes 30 G/l
Leuco 6 G/l
Thrombo **120 G/l**
Frottis : Schizocytes <1%

Quick 100%
INR 1.00
PTT 31s
Fibrinogène **8.5g/l**

Créatinine **267**umol/l
Urée 26 mmol/l

Spot : protéinurie **2gr/24h**
albuminurie 930mg/l

Créatinine Kinase (CK) **8200 U/l**

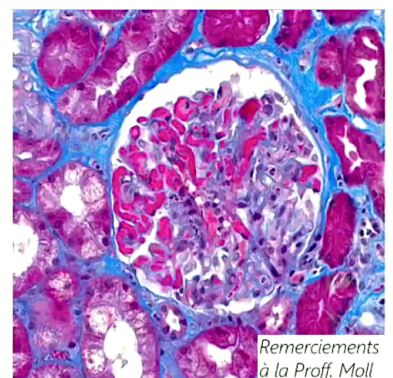
10.05 - 12.05: évolution défavorable, début de nécrose sur les orteils des deux pieds, avec des lésions qui remontent au membre supérieur et un début de nécrose des doigts de la main
→ compatible avec un syndrome "blue toe and finger syndrom" (acrocyanose + nécrose)

- Il n'y a toujours pas d'indication à la revascularisation (axes épargnés)
- Péjoration de la fonction rénale: créat ~400 µmol/l
- Protéinurie glomérulaire importante



13.05: Biopsie rénale

- Atteinte glomérulaire importante: destruction du glomérule, disparition de l'espace glomérulaire, PMN +++, microthrombis (tâches roses)
 - Glomérulonéphrite endocapillaire
 - Microangiopathie thrombotique sévère
- prise en charge: corticothérapie prednisone 1mg/kg



Remerciements
à la Proff. Moll

1. A ce stade, quel est le diagnostic le plus probable?
 - a. HIT: thrombopénie induite par l'héparine
 - b. CAPS: Syndrome catastrophique des anticorps anti-phospholipides
 - c. MAT: Microangiopathie thrombotique
 - d. CIVD: Coagulation intravasculaire disséminée
 - e. Sepsis

14.05 : anticorps anti-phospholipides positifs

- lupus anticoagulant négatif, anticardiolipines et anti-β2glycoprotéine-1 positives
→ Diagnostic de syndrome catastrophique des anticorps anti-phospholipides
- prise en charge: HNF thérapeutique, poursuite de la corticothérapie

C'est une complication rare d'une maladie rare, une version accélérée et grave du syndrome des anticorps anti-phospholipides, qui se caractérise par des thrombus dans la microcirculation, touchant plusieurs organes à la fois et menant au décès dans 37% des cas.

Étant rare, la littérature reste pauvre à ce sujet. Un registre international, "CAPS registry", créé en 2000 rassemble 500 patients dans une cohorte.

- 60% des cas ont un diagnostic de SAPL primaire (CAPS d'emblée sans diagnostic de SAPL auparavant)
- 30% des cas ont un Lupus LES lié, aggravant le pronostic

Critères diagnostiques:

1. Cliniques: atteinte de ≥ 3 organes, avec confirmation histologique
2. Biologiques: anticorps aPL ($\geq 1/3$) → LA, anticardiolipine, anti-β2GP1
NB: sévérité clinique pas corrélée au taux d'anticorps, très pathogéniques.
3. Temporalité: Survenue simultanée des différentes atteintes en < 1 semaine
4. Exclusion des diagnostics différentiels
→ le CAPS est alors probable ou certain selon les critères remplis.

Manifestations cliniques dans le CAPS:

Les plus fréquentes	Moins fréquentes
- Atteinte rénale: insuffisance rénale, protéinurie - Atteinte pulmonaire: Hémorragie alvéolaire, ARDS, embolie pulmonaire - Atteinte cérébrale: AVC, AIT, neuropathies - Atteinte cardiaque: valvulopathie, insuffisance cardiaque, infarctus	- Atteinte cutanée: Livedo reticularis - Atteinte des gros vaisseaux: TVP - Atteinte digestive: ischémie mésentérique p.ex.

Facteurs déclenchants

Ceux-ci sont retrouvés dans 65% des cas. On y retrouve les infections respiratoires, urinaires, cutanées, tous types de chirurgie, les cancers solides ou non, toute la période péripartum ... une modification d'un traitement anticoagulant déjà en place pour x raison est à risque de déclencher un CAPS (Sintron → ACOD par exemple)

Prise en charge du CAPS - Peu de preuves

triple thérapie + traitement du facteur déclencheur:

- anticoagulation thérapeutique: HNF > HBPM
- Corticothérapie
- IVIG ou plasmaphérèse

2ème ligne: Rituximab (anti-CD20, preuve moyenne), Eculizumab (anti-C5, preuve faible)



15 - 20.05: Mr C continue de s'aggraver, mis sous plasmaphérèse en plus des corticoides + HNF

Il développe un hématome rénal suite à la biopsie, qui est embolisé une 1ère fois mais revient à 5j avec instabilité hémodynamique.

Lors de la 2ème embolisation, le scanner montre un saignement actif, de l'infarctisme rénal, ainsi qu'un micro-anévrisme de l'artère intrarénale distale.

Lors de la reprise de la plasmaphérèse, Mr C. fait un arrêt cardio-respiratoire et en décède.

Les résultats de l'autopsie ne sont pas encore disponibles...la cause du décès est probablement une complication hémorragique voir thrombo-embolique liée au CAPS.

Réponse à la question du diagnostic de Mr C.:

- Pas un HIT, la thrombopénie n'est pas assez sévère. anti-pf4 probablement positif mais non testé.
- **CAPS**: possible, anticorps antiphospholipides à tester.
- MAT possible sous forme de SHU mais anémie non hémolytique → réticulocytes plutôt abaissés, pas de schizocytes au frottis.
- CIVD: improbable au vu du fibrinogène élevé
- Sepsis évocable avec embolies septiques, ne colle pas au tableau clinique.

Mr W, 79 ans, connu pour HTA traitée, adénocarcinome opéré/surveillé, arthrose

Consulte pour douleur en face intérieure de la cuisse gauche, qui est tuméfiée sur 20cm ce qui l'empêche de marcher correctement. Il présente une macrohématurie depuis le matin même, sans autre source de saignement.

Il n'y a pas de lésion cutanée en regard, pas de notion de traumatisme.

Laboratoire: Anémie hypochrome (Hémoglobine 98 g/l), CRP 8, créatinine dans la norme

Echographie: Hématome intramusculaire volumineux dans le droit fémoral.

Crases: TP normal, PTT au double de la norme HUG, fibrinogène augmenté

1. Quelle est **LA** prochaine étape diagnostique ?

- a. Scanner les membres inférieurs
- b. Dosage des facteurs VII et IX
- c. Dosage du facteur V
- d. Recherche du lupus anti-coagulant

Pour rappel, dans la [cascade de coagulation](#), la voie extrinsèque est testée par le temps de prothrombine TP et la voie intrinsèque par le temps de céphaline activée TCA, aussi connu comme "activated partial thromboplastin time", aPTT.

Chez Mr. W, le facteur VIII est effondré à 2% d'activité. Les facteurs IX et wilderbrand sont dans la norme. Le scanner exclut un saignement actif de l'hématome.

Un diagnostic d'hémophilie A acquise est posé, chez un patient avec une primo-présentation à 80 ans, sans antécédents personnels ni familiaux.

L'hémophilie acquise est très rare, à 1,5 personne/million/année. 52% de cas sont idiopathiques et 21% des cas sont fatals. 70% auront une hémorragie majeure.

Le taux d'activité du fVIII n'est pas corrélé à la gravité du saignement! 20% d'activité et saignement du SNC tout comme 1% d'activité sans saignement sont possibles.

Les saignements apparaissent principalement spontanément, mais peuvent aussi être causés par un microtraumatisme, une chirurgie ou en péripartum.

La peau et les tissus profonds (musculosquelettiques, rétropéritonéal) sont les organes les plus touchés. Peut aussi atteindre les muqueuses, les articulations ou le SNC.

2. Comment poursuivre le bilan étiologique?

- a. Analyses génétiques
- b. Recherche d'anticorps anti-facteur VIII
- c. Bilan oncologique
- d. Appel à la garde d'hémostase

Les résultats montrent des inhibiteurs du facteur VIII élevés (8,9 U Bethesda).

La recherche d'étiologie est encore en cours. Pour l'instant, aucune piste oncologique (CT, cytométrie de flux, PSA...) ni immunologique (anti-nucléaires et hépatites auto-immunes neg..) n'est confirmée. La piste de l'adénocarcinome est la plus probable.

Bien que l'étiologie reste le plus souvent un mystère, des associations fréquentes sont reconnues: Polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique, néoplasies (tumeurs solides de type adénocarcinome), ainsi qu'en post-partum...

Il y a un pic d'incidence chez les femmes en post-partum (médiane 34 ans), qui s'explique par l'hypothèse d'une exposition au gène fVIII sur le chromosome X paternel et la création d'inhibiteurs du facteur VIII par la suite...

3. Quelles thérapies initier?

- a. Administrer du facteur VIII
- b. Glucocorticoïdes à haute doses
- c. Administrer du facteur VII
- d. Emicizumab

Selon les recommandations internationales, le traitement se base sur trois piliers:

- Prévention des saignements: éviter les gestes invasifs → pression avant ponction veineuse, pas de brassard tensionnel automatique car surpression.
- Hémostase thérapeutique: Traiter la source, facteur VII recombiné, prothromplex, plasma frais congelé, concentrés de facteur VIII, Emicizumab: anticorps monoclonal qui imite la structure du fVIII et peut activer la cascade (~6mois, off-label).
- Immunosuppression: glucocorticoïdes ± cyclophosphamide ou rituximab.

Comme Mr W. a peu d'activité fVIII, il reçoit 5 concentrés de fVIII, 4 doses d'Emicizumab, des glucocorticoïdes complétés par cyclophosphamide, qui lui ont permis de normaliser sa fonction du fVIII.

Réponses

1. Quelle est **LA** prochaine étape diagnostique ?
 - dosage des facteurs VII et IX
 - Facteur V ne concerne pas le PTT
 - Lupus anticoagulant: présentation thrombotique > hémorragique
 - Scanner a faire mais n'apporte pas d'élément diagnostic.
2. Comment poursuivre le bilan étiologique?
 - Appeler la garde d'hémostase avant tout traitement, rechercher anti-facteur VIII, faire un bilan oncologique...
 - La forme acquise n'est pas héréditaire, mais auto-immune. Pas d'analyse génétique donc.
3. Quelles thérapies initier?
 - Toutes les réponses sont justes, à voir en fonction de la sévérité du saignement et de l'activité restante du facteur VIII.



Compte-rendu de Valentine Borcic

valentine.borcic@gmail.com

Transmis par le laboratoire MGD

colloque@labomgd.ch