

Thromboses inhabituelles et syndrome catastrophique des antiphospholipides

Unusual thrombosis and catastrophic antiphospholipid syndrome

D. Lanéelle · G. Urbanski · A.-B. Beucher · C. Lavigne

Reçu le 29 mars 2013 ; accepté le 16 août 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

Résumé Les manifestations de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) sont fréquentes chez le patient hospitalisé et en particulier dans les services de réanimation. Cependant, la MTEV ne se résume pas aux thromboses des membres, éventuellement compliquées d'embolie pulmonaire, et peut se manifester sous des formes plus sévères ou concerner des localisations inhabituelles ou multiples. L'objectif de cet article est de passer en revue ces thromboses veineuses de localisation ou de sévérité inhabituelles. La problématique des thromboses artérielles non athéromateuses sera également abordée mais de façon plus brève. Nous évoquerons ensuite le syndrome catastrophique des antiphospholipides, dont la gravité et la complexité amènent le plus souvent le patient en unité de soins intensifs.

Mots clés Thrombose veineuse profonde inhabituelle · Syndrome de Budd-Chiari · Mutation JAK2V617F · Thrombose artérielle · Syndrome catastrophique des antiphospholipides

Abstract Manifestations of venous thromboembolic disease (VTE) are common in hospitalized patients, particularly in the intensive care unit. However, VTE is not limited to lower extremity deep vein thrombosis, possibly complicated by pulmonary embolism, and can occur in more severe forms or involve unusual or multiple localisations. The objective of this article is to review the unusual sites or severity of venous thrombosis. The problem of non-atherosclerotic arterial thrombosis will be discussed more briefly. Then we will review the catastrophic antiphospholipid syndrome, as its severity and complexity most often lead the patient to the intensive care unit.

D. Lanéelle (✉) · G. Urbanski · A.-B. Beucher · C. Lavigne
Département de médecine interne et maladies vasculaires,
centre hospitalier universitaire, 4 rue Larrey,
F-49933 Angers cedex 9, France
e-mail : damien.laneelle@gmail.com

Keywords Unusual deep vein thrombosis · Budd-Chiari syndrome · JAK2V617F mutation · Arterial thrombosis · Catastrophic antiphospholipid syndrome

Introduction

Les phénomènes régissant le développement de thromboses, qu'elles soient artérielles, veineuses ou microcirculatoires, sont complexes. En 1856, Virchow identifiait trois facteurs thrombogènes principaux : les dysfonctions endothéliales, les modifications rhéologiques et les facteurs d'hypercoagulabilité, déterminant la localisation, l'évolution et les caractéristiques d'une thrombose. Derrière ces mécanismes communs se cache une variété de situations cliniques très hétérogènes, en fonction notamment du type de vaisseaux atteints.

Les pathologies thrombotiques artérielles constituent la première cause de mortalité dans les pays développés. Elles sont généralement à l'origine de tableaux cliniques bruyants liés dans la majorité des cas au développement de l'athérosclérose. Les thromboses artérielles non athéromateuses restent des situations beaucoup plus rares.

Les états de thrombophilie veineuse sont nombreux et leur expression parfois sourde. La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est fréquente chez le patient hospitalisé et en particulier dans les services de réanimation [1]. Dans une étude rétrospective canadienne, concernant 600 patients hospitalisés en unité de soins intensifs [1], 8,3 % ont présenté une thrombose veineuse profonde d'un membre ou une embolie pulmonaire (EP) au cours de leur séjour, malgré une prévention thromboembolique adaptée. Cependant, la MTEV ne se résume pas à cette entité classique mais peut se manifester sous des formes plus sévères ou concerner des localisations inhabituelles ou multiples.

L'objectif de cet article est de passer en revue ces thromboses de localisation ou de sévérité inhabituelles. Les localisations veineuses abdominopelviennes, cérébrales ainsi

que thoraciques et des membres supérieurs seront présentées en détail. La problématique des thromboses artérielles, du fait des spécificités de leur prise en charge et notamment du caractère totalement distinct de la réflexion étiologique, sera évoquée plus brièvement. Nous avons souhaité aborder ensuite le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS), de mécanisme différent et de localisation principalement microcirculatoire mais dont la gravité et la complexité amène le plus souvent le patient en unité de soins intensifs.

Thromboses veineuses de localisation inhabituelle

Thromboses veineuses abdominopelviennes

Les thromboses veineuses mésentériques (TVM) sont potentiellement sévères. Leur diagnostic est souvent retardé du fait de présentations trompeuses. Une méta-analyse a retrouvé une prévalence de la mutation JAK2 (Janus kinase 2, cf. infra) de 32,7 % chez des patients ayant une TVM, alors que cette mutation n'était présente que chez 1 % des patients présentant une thrombose veineuse d'un autre site [2]. Les formes aiguës se manifestent par une douleur abdominale fébrile associée à un iléus, elles évoluent dans environ un tiers des cas vers un tableau d'infarctus mésentérique [3], d'installation moins brutale qu'en cas d'occlusion artérielle. La mortalité est estimée à 20 % à 30 jours. Le diagnostic nécessite souvent la réalisation d'un angioscanner ou d'une angio-IRM (imagerie par résonance magnétique). Le traitement est médical (anticoagulants) et chirurgical (résection des segments nécrosés), au prix de résections intestinales parfois étendues, source de malabsorption (syndrome du grêle court). Le traitement anticoagulant héparinique puis antivitamine K prévient l'extension du thrombus [4] et semble efficace et sûr au long cours [5].

La thrombose de la veine porte (TVP) peut être à l'origine d'un tableau clinique similaire mais aussi être découverte de façon fortuite sur l'imagerie (cavernome portal). Elle peut compliquer un carcinome hépatocellulaire, un cancer des voies biliaires ou une cirrhose avec hypertension portale (HTP) mais elle doit également faire rechercher une mutation JAK2, une hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ou une maladie de Behçet [1]. Elle peut s'étendre au réseau mésentérique ou splénique et se compliquer elle-même d'une HTP, avec ascite et hémorragie sur varices œsophagiennes. Le diagnostic est généralement échographique. Le traitement anticoagulant prescrit pour une durée de 3 à 6 mois prévient l'extension du thrombus et favorise la recanalisation veineuse [4]. Il doit être prolongé en cas de thrombophilie non curable. Sa gestion est plus complexe en cas de risque hémorragique accru (varices œsophagiennes sur HTP

ou thrombopénie sur hypersplénisme), les études n'établissant pas systématiquement un lien entre le traitement anticoagulant et le risque ou la gravité du saignement [6-8], mais dans l'attente d'études plus importantes, certains auteurs incitent à évaluer au cas par cas le risque de saignement digestif, voire contre-indiquent l'anticoagulation en cas d'absence de traitement des varices œsophagiennes ou de thrombopénie inférieure à 50 000/mm³ [9]. Une thrombolyse locale peut également être tentée. La création d'un shunt portosystémique intra-hépatique par voie transjugulaire (TIPSS) peut améliorer le syndrome d'hypertension portale.

La thrombose des veines sus-hépatiques (ou syndrome de Budd-Chiari, SBC) est elle aussi un piège diagnostique du fait de sa présentation souvent aspécifique. La fréquence des étiologies hématologiques (syndromes myéloprolifératifs JAK2+, HPN) est une donnée assez récente [10]. Le SBC concerne surtout les femmes jeunes, notamment sous contraception œstroprogestative ou lors de la grossesse. Une maladie de Behçet doit également être recherchée, notamment chez les populations originaires du pourtour méditerranéen ou des régions parcourues par l'antique « route de la soie ». Il s'agit de la manifestation abdominale la plus fréquente du syndrome des antiphospholipides (SAPL) [11]. Sa forme aiguë se manifeste par de la fièvre, des douleurs, une ascite, une cytolysé hépatique et une insuffisance hépatocellulaire, sans élément biologique ou radiologique en faveur d'une cirrhose. La forme chronique, plus fréquente, est caractérisée par l'apparition d'une ascite indolore ou par des saignements digestifs liés à l'hypertension portale, sans altération biologique hépatique marquée. Le traitement fait également appel aux anticoagulants, aux diurétiques en cas de rétention hydrosodée, et éventuellement à la thrombolyse locale ou à la pose d'un TIPSS [4].

La thrombose isolée de la veine splénique est rare, elle complique dans la moitié des cas une pancréatite aiguë, un cancer locorégional ou une splénectomie [3]. Elle serait fréquente, le plus souvent asymptomatique, chez les patients présentant une pancréatite chronique. Elle s'intègre plus souvent dans un tableau de thrombose veineuse splanchnique complexe. Elle peut être responsable d'une hypertension portale et dans ce cas, la splénectomie est le traitement préventif de choix des récurrences hémorragiques [12].

Les thromboses des veines rénales sont rares [1], le plus souvent secondaires à un syndrome néphrotique, un traumatisme, une néoplasie rénale et plus rarement une thrombophilie. Elles peuvent également compliquer une thrombose de la veine cave inférieure. Elles sont bilatérales dans deux tiers des cas. Les formes aiguës se manifestent par une hématurie, une douleur lombaire et une altération de la fonction rénale. Les formes chroniques, plus fréquentes, sont de présentation aspécifique [13]. Le diagnostic est fait par l'écho-Doppler, l'angioscanner ou l'IRM. Le traitement est basé sur une

anticoagulation curative prolongée mais peut faire appel à la thrombolyse localisée.

Les thromboses veineuses pelviennes (thromboses de varices pelviennes ou de la veine ovarienne) sont fréquemment méconnues [14]. Elles surviennent le plus souvent lors de la grossesse ou du post-partum, en particulier en cas de complication infectieuse, et se manifestent par une douleur du flanc, une fièvre modérée et une hyperleucocytose. Elles peuvent s'étendre à la veine cave inférieure et se compliquer d'embolie pulmonaire. L'écho-Doppler et l'angioscanner permettent le diagnostic. L'occlusion de varices pelviennes par voie endovasculaire, réalisée à distance de l'épisode thrombotique, peut permettre de prévenir les douleurs pelviennes séquellaires et les récurrences thrombotiques.

La thrombose de la veine cave inférieure complique le plus souvent une thrombose d'un membre inférieur mais est parfois liée à une compression tumorale ou anévrismale aortique, à la présence d'un filtre cave, plus rarement à une fibrose rétropéritonéale. Elle se traduit par un œdème douloureux des membres inférieurs et des algies abdominopelviennes, une faiblesse des membres inférieurs, voire une embolie pulmonaire. L'écho-Doppler et l'angioscanner font le diagnostic.

Thromboses veineuses thoraciques et des membres supérieurs

Les thromboses veineuses profondes du membre supérieur [15] sont généralement secondaires à la présence d'un cathéter veineux profond, à une étroitesse du défilé thoracobrachial ou à un traumatisme, mais elles doivent faire rechercher également un mécanisme paranéoplasique ou une thrombophilie. Elles peuvent être également secondaires à un traitement par hormones gonadotropes dans le cadre d'une procréation médicale assistée. Leur faible potentiel emboligène est de plus en plus discuté [16], d'autant qu'elles peuvent s'étendre secondairement au réseau sous-clavier, cave supérieur et jugulaire. Cependant elles récidivent moins souvent et se compliquent plus rarement de syndrome post-phlébitique que les TVP du membre inférieur [9]. Les thromboses veineuses superficielles sont quant à elles souvent secondaires à une phlébite suppurée sur perfusion mais sont également classiques dans la maladie de Behçet.

Les thromboses de la veine cave supérieure [17] sont causées le plus souvent par une compression néoplasique ou un dispositif médical endovasculaire (chambre implantable, pacemaker, cathéter central). Le syndrome cave supérieur se traduit par un œdème et une érythrose en pèlerine et des céphalées d'installation plus ou moins rapide. Le traitement cible surtout la pathologie cancéreuse sous-jacente et fait appel à la chimiothérapie et la radiothérapie, l'ablation chirurgicale de la tumeur n'améliorant généralement pas le pronostic [18].

Thromboses veineuses cérébrales

Les thromboses veineuses cérébrales (TVC) peuvent se révéler par des céphalées, une hypertension intracrânienne isolée, des signes focaux, des convulsions, un coma, une confusion mais aussi des troubles psychiatriques isolés [19]. Elles sont secondaires à une infection locorégionale, une thrombophilie congénitale (le risque de TVC étant significativement majoré par la contraception œstroprogestative et lors du post-partum), les néoplasies solides ou hématologiques, plus rarement la maladie de Behçet, mais le bilan étiologique reste négatif dans 20 à 30 % des cas. L'angioscanner encéphalique fait généralement le diagnostic, sous la forme d'une hyperdensité spontanée du sinus thrombosé et d'un rehaussement de la paroi du sinus après injection (signe du delta) mais il est moins sensible que l'angi-IRM. Une transformation hémorragique est possible mais ne contre-indique pas le traitement anticoagulant [20], sauf en cas d'hémorragie de grande taille où les données de la littérature ne permettant pas de conclure, les experts proposent un délai de sept à dix jours pour contrôler l'absence d'extension de l'hémorragie et ainsi débiter l'anticoagulation [9]. Des D-dimères normaux n'excluent pas le diagnostic, notamment dans les formes céphalalgiques pures [21]. Un traitement par héparine doit être prescrit dès le diagnostic [22]. L'héparine non fractionnée semblait supérieure aux héparines de bas poids moléculaire en termes de mortalité dans une étude de 2002 [23], mais une étude prospective plus récente ne montre pas de différence en termes de mortalité avec par contre une morbidité moins importante dans le groupe traité par héparine de bas poids moléculaire [24]. Les recommandations actuelles de durée d'anticoagulation suivent celles des thromboses des membres inférieurs, à savoir trois mois en cas de facteur de risque transitoire, six à douze mois en l'absence d'étiologie ou en présence d'une thrombophilie héréditaire non sévère (statut hétérozygote pour le facteur V Leiden ou la mutation G20210A du gène de la prothrombine, taux plasmatique élevé de facteur VIII) et permanente en cas de récurrence ou de thrombophilie sévère (SAPL, déficit en protéine C ou S, déficit en antithrombine III, statut homozygote pour le facteur V Leiden ou la mutation du gène de la prothrombine, thrombophilies associées) [25]. Une thrombolyse endovasculaire ou une hémicraniectomie décompressive peuvent être nécessaires dans les cas les plus graves.

Bilan devant une thrombose veineuse de localisation inhabituelle

La survenue d'une thrombose veineuse de localisation inhabituelle commande de réaliser un bilan étiologique à la recherche d'une cause locorégionale, d'un mécanisme paranéoplasique ou d'une thrombophilie. Il faut évoquer les

thrombophilies congénitales classiques (déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine, facteur V Leiden ou mutation du facteur II) mais également les thrombophilies acquises (SAPL notamment), voire une hyperhomocystéinémie. Devant une thrombose cœliomésentérique, la recherche d'un syndrome myéloprolifératif en recherchant une mutation du gène de JAK2 et d'un clone HPN est impérative. La mutation de JAK2 a été initialement identifiée chez des patients présentant un syndrome myéloprolifératif chronique (le plus souvent une maladie de Vaquez) mais a également été retrouvée chez des patients présentant des thromboses inexplicables (notamment splanchniques), sans hémopathie identifiée. L'HPN est une pathologie très rare du complément pouvant s'associer à la présence de thromboses.

Pour des raisons encore mal comprises, les thromboses au cours de HPN ont, même si elles peuvent toucher tout le réseau, un tropisme particulier pour les veines cérébrales et intra-abdominales, notamment les veines sus-hépatiques où le syndrome de Budd-Chiari peut concerner 7 à 25 % des patients présentant une HPN. Les thromboses au cours de l'HPN sont multiples dans plus de 20 % des cas. Outre un schéma d'anticoagulation classique, l'introduction sans délai une biothérapie anti-C5 (eculizumab) est à envisager [25].

En cas de TVC, une attention particulière doit être portée à l'association d'une contraception orale et d'un état de thrombophilie, notamment la mutation G20210A du gène de la prothrombine [26].

Dans une étude rétrospective récente portant sur 152 patients présentant une thrombose veineuse cérébrale, la mutation JAK2 V617F a été retrouvée chez 6,6 % des sujets [27]. De façon plus marquée, l'association de cette mutation avec les thromboses veineuses splanchniques est forte et retrouvée par plusieurs équipes [28,29] au point de proposer cette recherche en première intention [30]. Dans les autres cas de thromboses veineuses (ou artérielles), la recherche en première intention de la mutation V617F de JAK2 ne semble pas légitime au vu d'une rentabilité de 0 à 2 % [31].

Certains biais diagnostiques doivent cependant être pris en compte. Ainsi, la présence d'une insuffisance hépatocellulaire rend complexe le diagnostic d'un déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, facteurs synthétisés par le foie. De la même façon, la présence d'un hypersplénisme peut entraîner une sous-estimation des taux de plaquettes et d'hémoglobine chez les patients porteurs d'un syndrome myéloprolifératif. La recherche de la mutation JAK2 doit être, dans ce cas, systématique, y compris en l'absence de thrombocytose ou de polyglobulie.

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) doit être évoquée devant toute thrombopénie ou épisode thrombotique concomitants d'un traitement par héparine. Elle survient classiquement entre le 5^e et le 21^e jour de l'introduction de l'héparine et de façon plus fréquente avec les héparines non fractionnées qu'avec les héparines de bas poids moléculaires.

Le diagnostic est suspecté sur un score de probabilité et confirmé par la mise en évidence d'anticorps anti-PF4 [32].

Thromboses artérielles inhabituelles

Thrombophilies artérielles

Exception faite des mécanismes classiques (athéromateux et embolique), des thromboses artérielles peuvent s'observer au cours de certaines thrombophilies acquises (hyperhomocystéinémie, SAPL) et de thrombophilies hématologiques (HPN et syndromes myéloprolifératifs). Ainsi, dans le SAPL, le premier accident thrombotique (veineux ou artériel) survient habituellement chez un sujet jeune, lors de circonstances favorisantes (grossesse, post-partum, association tabac et contraception orale, intervention chirurgicale...). L'évolution spontanée est marquée par un risque très élevé de récurrences qui affectent volontiers des vaisseaux de même nature. Les thromboses artérielles peuvent concerner tous les territoires mais les atteintes neurologiques sont les plus fréquentes, devant celle des artères des membres et des autres artères viscérales [33]. L'hyperhomocystéinémie peut être compliquée ou révélée par des thromboses artérielles de façon non exceptionnelle. Son statut de facteur de risque cardiovasculaire à part entière reste encore à préciser [34]. Concernant l'HPN, la prévalence de la localisation artérielle des thromboses reste inférieure à celle de la localisation veineuse [35]. L'existence d'une mutation JAK2, dans le cadre d'une maladie de Vaquez ou d'une thrombocytopenie essentielle, est un facteur de risque connu de thrombose artérielle, le plus souvent à type d'accident vasculaire cérébral, de syndrome coronarien aigu ou de thrombose des artères des membres [36]. De la même façon que pour les thromboses veineuses, la thrombopénie induite par l'héparine est une cause de thrombose artérielle à évoquer en fonction du contexte.

Thrombose artérielle sur artériopathie inflammatoire systémique

Parmi les étiologies inflammatoires de thrombose artérielle, on retrouve les artériopathies non athéromateuses de type vascularite des gros vaisseaux comme la maladie de Takayasu, qui est une artérite inflammatoire atteignant avec prédilection l'aorte et ses principales branches. L'épaississement pariétal progressif, ainsi que les lésions endothéliales d'origine inflammatoire, aboutissent à des sténoses, anévrysmes et thromboses artérielles. La maladie de Takayasu touche prioritairement la femme jeune, avec parfois des tableaux neurologiques catastrophiques.

La maladie de Horton, ou panartérite géantocellulaire subaiguë segmentaire, prédomine dans le territoire des

branches de la carotide externe mais peut également diffuser à l'ensemble des gros troncs artériels, dont la classique aortite. Elle intéresse principalement les femmes au-delà de 60 ans [37].

La maladie de Behçet survient en général entre 18 et 40 ans, l'atteinte artérielle, classique, est de type anévrysmale et peut également se compliquer d'événements thrombotiques.

Thrombose artérielle sur artériopathie inflammatoire sans composante systémique

La maladie de Buerger, ou thromboangéite oblitérante, est à évoquer en cas de thromboses artérielles distales des membres (notamment des membres supérieurs), de claudication et de troubles trophiques récidivants, avec des axes proximaux indemnes de lésion athéromateuse, chez une personne jeune dans un contexte d'intoxication tabagique et/ou cannabique massive [38].

Le syndrome catastrophique des antiphospholipides

Le CAPS ou syndrome d'Asherson, est une pathologie rare décrite pour la première fois en 1992 [39]. Il est caractérisé par la survenue de thromboses de la microcirculation de localisations multiples, conduisant à une défaillance multiviscérale et pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La mortalité globale du CAPS est de l'ordre de 50 %. Cette complication concerne moins d'1 % des patients atteints d'un SAPL ; il s'agit de la manifestation inaugurale du SAPL dans 50 % des cas. Il touche préférentiellement la femme (72 %) jeune (âge moyen : 37 ans). Sa survenue est, dans la moitié des cas, favorisée par des événements pouvant s'associer entre eux : une infection (22 %), un acte chirurgical (10 %), un arrêt de l'anticoagulation (8 %), une grossesse (7 %), une prise médicamenteuse (7 %), un cancer (5 %) ou une poussée lupique (3 %). En l'absence de données scientifiques incontestables, le traitement de cette complication gravissime du SAPL repose sur l'association d'une anticoagulation par héparine, d'une corticothérapie, d'échanges plasmatiques et/ou d'immunoglobulines (Ig) IV [40]. Un traitement immunosuppresseur peut être nécessaire, notamment en cas d'association avec un lupus systémique (67). La majorité des données disponibles provient de l'analyse du registre international du CAPS, crée en 2000 et accessible en ligne [41].

Physiopathologie

La physiopathologie du CAPS reste partiellement comprise. L'activation des cellules endothéliales par les auto-anticorps, et notamment ceux dirigés contre la β 2-glycoprotéine

1 (β 2-GP1), semble être la première étape pathologique [42], conduisant à l'acquisition d'un phénotype procoagulant responsable des manifestations thrombotiques [43]. Cette activation endothéliale par les anticorps β 2-GP1 serait transmise par le biais de l'annexine A2 et de *Toll-like receptor* (TLR) de différents types [44] : le TLR-4 (habituellement plutôt spécifique des bactéries à Gram négatif), TLR-2 [45] (plus spécifique des bactéries à Gram positif), ainsi que les TLR-7 et TLR-8, reconnaissant des motifs d'ARN [46]. Cette activation se manifeste par l'expression des molécules d'adhésion membranaire, la sécrétion massive de cytokines pro-inflammatoires [*Tumor necrosis factor* (TNF)- α , IL-1 β , IL-6, IL8], du facteur tissulaire (TF) et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1), ainsi que de l'augmentation du métabolisme des prostacyclines en faveur des prostanoïdes vasoactifs procoagulants]. Il en résulterait l'activation et l'adhésion des plaquettes et des leucocytes à l'endothélium vasculaire, l'induction de l'apoptose des cellules endothéliales, l'agrégation plaquettaire et la formation diffuse de thrombus microvasculaires [47]. Secondairement au relargage massif de cytokines pro-inflammatoires apparaîtrait un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) responsable des manifestations respiratoires, de l'encéphalopathie et des dysfonctions myocardiques fréquemment observées dans le CAPS [48]. L'environnement inflammatoire aboutit à une dysfonction endothéliale avec une réduction de la biodisponibilité du NO, principal agent relaxant endothélial, démontrée sur des modèles animaux [49] mais également chez l'homme [50]. De plus, le caillot initial entretiendrait le processus thrombotique par production excessive de thrombine associée à une diminution de la fibrinolyse, due à une augmentation de la synthèse de PAI-1 [51]. La théorie du mimétisme moléculaire, découlant de travaux suggérant une homologie de séquence d'acides aminés et de structure entre la partie de la glycoprotéine reconnue par les anti- β 2-GP1 et certaines séquences peptidiques virales, bactériennes ou parasitaires, pourrait expliquer la relation entre le facteur déclenchant infectieux et le CAPS [52]. Ceci explique également les similitudes de présentation entre le CAPS et le sepsis sévère [53]. Ils ont en commun certains mécanismes d'activation cellulaire, notamment la transmission du signal par le biais du TLR-4, ce dernier reconnaissant les lipopolysaccharides bactériens dans le cas du sepsis et les anti- β 2-GP1 pour le CAPS [54]. Un modèle plus récent évoque une étape initiale provoquant une lésion endothéliale (pouvant être une infection ou un geste chirurgical) suivi de l'activation des cellules endothéliales par les anti- β 2-GP1 [44].

Présentation clinique

Les manifestations cliniques du CAPS varient en fonction de deux facteurs : les organes affectés par les microthromboses

et les conséquences du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS). La thrombose unique d'une artère ou veine de gros calibre, classique dans le SAPL, est moins fréquente chez les patients atteints d'un CAPS (20 % des cas). Chez ces patients, la première manifestation clinique est souvent pulmonaire (24 %), neurologique (18 %) ou rénale (18 %). Cette atteinte inaugurale se complique rapidement de dysfonctions multiples d'organes, conséquences des atteintes microcirculatoires, et requiert un transfert rapide dans un service de soins intensifs. Au cours du CAPS, les principales atteintes sont :

- rénales (71 %), avec un tableau d'insuffisance rénale aiguë, hypertension artérielle sévère, protéinurie modérée et hématurie microscopique ;
- pulmonaires (64 %), principalement sous la forme de syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) mais aussi d'embolies pulmonaires, et plus rarement d'hémorragies intra-alvéolaires ;
- cérébrales (62 %), avec une encéphalopathie, des céphalées ou des convulsions ;
- cardiaques (51 %), avec notamment un tableau de défaillance ventriculaire gauche ou plus rarement une occlusion coronarienne ;
- cutanées (50 %), d'aspect polymorphe, à type de livédo-réticulaire, d'ulcères nécrotiques, de purpura ou d'ecchymoses. Leur présence permet d'obtenir facilement une preuve histologique du CAPS ;
- digestives: hépatique (33 %) à type d'infarctus hépatique ou de syndrome HELLP (*Hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet count*), gastro-intestinale (25 %) avec des douleurs abdominales, ischémie ou nécrose mésentérique avec péritonite, thrombose de la veine splénique (19 %) ;
- surrénaliennes (13 %), avec un tableau d'hypotension artérielle paradoxale dans ce contexte ;
- rétinienne (7 %), par thrombose de la veine ou de l'artère centrale de la rétine ;
- autres : neuropathie périphérique, ischémie thyroïdienne, testiculaire, nécrose médullaire.

Les causes de décès les plus courantes, analysées sur les 250 premiers patients du « CAPS Registry » en 2005 [55] sont : l'atteinte neurologique centrale dans 27 % des cas (principalement sous la forme d'accident vasculaire cérébral ischémique), l'atteinte cardiaque et les causes septiques (20 % chacune). Le seul facteur pronostic péjoratif retrouvé dans cette étude était la présence d'un lupus associé.

Atteinte hématologique

Les examens biologiques retrouvent fréquemment une thrombopénie (46 %) ainsi qu'une anémie hémolytique (35 %) d'origine probablement mixte, principalement auto-

immune mais également mécanique avec présence de schizocytes dans 16 % des cas [40,55]. Les anticorps anticardiolipine sont positifs dans 83 % des cas (en IgG, 38 % en IgM), la recherche d'anticoagulant circulant positive chez 82 % des patients du registre, et la présence d'anticorps antinucléaires retrouvés dans 66 % des cas. Nous manquons de données concernant les anticorps anti- β 2-GP1.

Diagnostic

Le diagnostic de certitude repose sur l'association de quatre critères définis par consensus international en 2003 [56] et révisés en 2010 [57] :

- atteinte d'au moins trois organes ou tissus (à noter que l'atteinte hématologique ne compte pas comme un "organe") ;
- survenue en moins d'une semaine ;
- confirmation histologique de l'occlusion des petits vaisseaux dans au moins un organe ou un tissu ;
- présence d'anticorps antiphospholipides (aPL), connue ou confirmée après 12 semaines (anticoagulant de type lupique responsable d'un allongement du TCA, anticorps anticardiolipine ou anti- β 2-GP1).

Le diagnostic de CAPS est considéré comme probable (plus de 80 % des cas dans les séries publiées) lorsque :

- seulement deux organes ou tissus sont atteints ;
- ou lorsque qu'un 3^e événement clinique se développe entre une semaine et un mois malgré le traitement ;
- ou lorsque la preuve histologique est absente ;
- ou lorsque le patient, au statut sérologique inconnu auparavant, décède avant la confirmation biologique d'un aPL.

Diagnostic différentiel

Trois situations partagent l'existence d'une atteinte thrombotique microvasculaire et présentent des similarités cliniques et biologique : le sepsis sévère avec activation de la coagulation, la microangiopathie thrombotique (MAT) et le CAPS.

Le CAPS et le sepsis sévère peuvent avoir une présentation clinique similaire, notamment lorsque les symptômes du SIRS sont majoritaires (défini par la présence d'au moins deux des symptômes suivants : température inférieure à 36°C ou supérieure à 38°C, fréquence cardiaque supérieure à 90/min, fréquence respiratoire supérieure à 20/min ou PaCO₂ <32 mmHg, hyperleucocytose >12 000/mm³ ou <4 000/mm³ ou avec plus de 10 % de formes immatures circulantes). Les signes hématologiques du CAPS peuvent mimer les signes biologiques d'une coagulation intravasculaire disséminée, en particulier la thrombopénie et l'augmentation des produits de dégradation de la fibrine. De plus, le CAPS est souvent déclenché par un processus infectieux

et parfois les deux situations peuvent coexister. La démonstration d'aPL à titres élevés (pouvant être retrouvés dans le sepsis mais à des titres plus faibles) peut être in fine le seul moyen de trancher. Par la suite, l'analyse histologique pourra éventuellement confirmer le diagnostic. Il est donc important d'avoir à l'esprit que le CAPS est un diagnostic différentiel du sepsis sévère et que toute situation où le sepsis sévère est évoqué mais semble cependant atypique (présentation clinique inhabituelle, absence de foyer infectieux patent, sujet d'âge jeune...) doit conduire à rechercher des aPL.

Les microangiopathies thrombotiques (purpura thrombotique thrombocytopénique et syndrome hémolytique et urémique) peuvent partager avec le CAPS la présence d'une bicytopenie, d'une atteinte rénale et parfois neurologique. La négativité du test de Coombs érythrocytaire (test direct à l'antiglobuline) et la présence de schizocytes orientent vers le diagnostic de MAT. Cependant, la présence de schizocytes peut également être observée au cours du CAPS. Le dosage de la protéase ADAMTS-13 (*a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member-13*) peut dans ce contexte apporter un argument supplémentaire en faveur du purpura thrombotique thrombocytopénique [58].

Traitement

Le traitement actuellement recommandé dans le CAPS associe une anticoagulation efficace par héparine non fractionnée intraveineuse, une corticothérapie à fortes doses et des échanges plasmatiques et/ou la perfusion d'immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (IgIV). La publication de ces recommandations depuis le début des années 2000 a permis une diminution significative de la mortalité, passant de 53 % à 33 % [59].

La surveillance de l'efficacité de l'héparinothérapie se fait idéalement sur l'héparinémie et non sur le temps de céphaline activé (allongé en cas d'anticoagulant circulant). En plus de son activité anticoagulante, l'héparine agit également en inhibant la fixation des aPL sur leurs cibles et prévient l'activation du complément [60]. Néanmoins, cet effet n'est prouvé qu'in vitro ou chez l'animal et la majorité des auteurs recommandent le relais par antivitamine K per os avec un *international normalized ratio* (INR) cible à 3 lorsque le patient est stabilisé.

La corticothérapie vise à diminuer les manifestations du SIRS secondaires à la libération massive de cytokines et consiste habituellement en bolus de méthylprednisolone, suivis d'un traitement parentéral ou oral à fortes doses.

Les échanges plasmatiques permettraient l'épuration des aPL, des cytokines, du TNF α et du complément [59]. Ils sont initialement quotidiens, habituellement bien tolérés [61], puis sont espacés lorsque la situation est stabilisée. Le choix du fluide de remplacement est sujet à discussion [62] mais

l'utilisation de plasma frais congelé se discute en présence de schizocytes, par analogie avec le traitement du PTT [63].

L'utilisation des IgIV est préférée lorsque la situation hémodynamique est instable ou lors d'une infection concomitante, contre-indication classique aux échanges plasmatiques [64]. Les IgIV sont habituellement administrées à la dose de 2 g/kg sur quatre ou cinq jours [65]. Elles majorent le risque de thrombose, notamment en cas de suspension de l'anticoagulation [66].

Le traitement par cyclophosphamide intraveineux a été associé à une amélioration de la survie uniquement si le CAPS survient au cours d'un lupus [67]. Plusieurs publications suggèrent enfin l'utilisation de rituximab ou d'écilizumab mais des données supplémentaires sont nécessaires avant de recommander ces traitements [68].

Le taux de récurrence de CAPS est faible, de l'ordre de 3 %, et semble corrélé à la présence de schizocytes [69]. Chez les patients ayant un SAPL connu, il semble intéressant de limiter les facteurs déclenchants connus par des mesures préventives : éducation thérapeutique, vaccinations, surveillance stricte de l'INR, éviter les actes chirurgicaux et gestes invasifs non indispensables, surveillance périopératoire accrue.

Ainsi, l'individualisation récente de ce syndrome rare et la constitution d'un registre international permettant d'obtenir des données épidémiologiques et thérapeutiques irremplaçables, ont permis d'améliorer le pronostic de ce syndrome rare mais grave.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Muscedere JG, Heyland DK, Cook D (2007) Venous thromboembolism in critical illness in a community intensive care unit. *J Crit Care* 22:285–9
2. Dentali F, Squizzato A, Brivio L, et al (2009) JAK2V617F mutation for the early diagnosis of Ph- myeloproliferative neoplasms in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Blood* 113:5617–23
3. Acosta S, Alhadad A, Svensson P, et al (2008) Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *Br J Surg* 95:1245–51
4. Riva N, Donadini MP, Dentali F, et al (2012) Clinical approach to splanchnic vein thrombosis: risk factors and treatment. *Thromb Res* 130(Suppl 1):S1–3
5. Dentali F, Ageno W, Witt D, et al (2009) Natural history of mesenteric venous thrombosis in patients treated with vitamin K antagonists: a multi-centre, retrospective cohort study. *Thromb Haemost* 102:501–4
6. Condat B, Pessione F, Hillaire S, et al (2001) Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 120:490–7

7. Thatipelli MR, McBane RD, Hodge DO, et al (2010) Survival and recurrence in patients with splanchnic vein thromboses. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8:200–5
8. Spaander MC, Hoekstra J, Hansen BE, et al (2013) Anticoagulant therapy in patients with non-cirrhotic portal vein thrombosis: effect on new thrombotic events and gastrointestinal bleeding. *J Thromb Haemost* 11:452–9
9. Martinelli I, Franchini M, Mannucci P (2008) How I treat rare venous thromboses. *Blood* 112:4818–23
10. Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia GL, et al (2008) Occurrence of the JAK2 V617F mutation in the Budd-Chiari syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 19:459–62
11. Uthman I, Khamashta M (2007) The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 46:1641–7
12. Weber SM, Rikkers LF (2003) Splenic vein thrombosis and gastrointestinal bleeding in chronic pancreatitis. *World J Surg* 27:1271–4
13. Witz M, Korzets Z (2007) Renal vein occlusion: diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J* 9:402–5
14. Romualdi E, Ageno W (2011) Venous thrombosis at unusual site in women. *Thromb Res* 127(Suppl 3):S86–8
15. Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al (2007) Upper extremity deep Vein thrombosis: A community-based perspective. *Am J Med* 120:678–84
16. Marinella MA, Kathula SK, Markert RJ (2000) Spectrum of upper-extremity deep venous thrombosis in a community teaching hospital. *Heart Lung* 29:113–7
17. Wan JF, Bezjak A (2009) Superior vena cava syndrome. *Emerg Med Clin North Am* 27:243–55
18. Dempke W, Behrmann C, Schöber C, et al (1999) Diagnostic and therapeutic management of the superior vena cava syndrome. *Med Klin (Munich)* 94:681–4
19. Crassard I, Bousser MG (2006) Thromboses veineuses cérébrales : mise au point. *Rev Med Int* 27:117–24
20. de Bruijn SF, Stam J (1999) Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparine for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 30:484–8
21. Crassard I, Soria C, Tzourio C, et al (2005) A negative D-dimer assay does not rule out cerebral venous thrombosis: a series of seventy-three patients. *Stroke* 36:1716–9
22. Coutinho JM, Stam J (2010) How to treat cerebral venous and sinus thrombosis. *J Thromb Haemost* 8:877–83
23. Stam J, de Bruijn SF, deVeber G (2002) Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD002005
24. Coutinho JM, Ferro J, Canhão P, et al (2010) Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 41:2575–80
25. Hill A, Kelly R, Hillmen P (2013) Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 10:1182
26. Dentali F, Crowther M, Ageno W (2006) Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 107:2766–73
27. Passamonti SM, Biguzzi E, Cazzola M, et al (2012) The JAK2 V617F mutation in patients with cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 10:998–1003
28. Colaizzo D, Amitrano L, Iannaccone Luigi, et al (2007) Gain-of-function gene mutations and venous thromboembolism: distinct roles in different clinical settings. *J Med Genet* 44:412–6
29. Austin SK, Lambert JR (2008) The JAK2 V617F mutation and thrombosis. *Brit J Haematol* 143:307–20
30. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, et al (2008) The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* 15:4922–9
31. Xavier SG, Gadelha T, Rezende SM, et al (2011) JAK2V617F mutation in patients with thrombosis: to screen or not to screen? *Int J Lab Hematol* 33:117–24
32. Cuker A, Cines DB (2012) How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 119:2209–18
33. Cervera R, Piette JC, Font J, et al (2002) Anti-phospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 46:1019–27
34. Di Minno MN, Tremoli E, Coppola A, et al (2010) Homocysteine and arterial thrombosis: Challenge and opportunity. *Thromb Haemost* 103:942–61
35. Poulou LS, Vakrinou G, Pomoni A, et al (2007) Stroke in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: patterns of disease and outcome. *Thromb Haemost* 98:699–701
36. Barbui T, Finazzi MC, Finazzi G (2012) Front-line therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Rev* 26:205–11
37. Assie C, Marie I (2011) Giant cell arteritis-related upper/lower limb vasculitis. *Presse Med.* 40:151–61
38. Dargon PT, Landry GJ (2012) Buerger's disease. *Ann Vasc Surg* 26:871–80
39. Asherson RA (1992) The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 19:508–12
40. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al (2009) Catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun* 32:240–5
41. <http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM>
42. Meroni PL, Raschi E, Camera M, et al (2000) Endothelial activation by aPL: a potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. *J Autoimmun* 15:237–40
43. Raschi E, Testoni C, Bosisio D, et al (2003) Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies. *Blood* 101:3495–500
44. Giannakopoulos B, Krilis S (2013) The Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 368:1033–44
45. Alard J.E, Gaillard F, Daridon C, et al (2010) TLR2 Is One of the Endothelial Receptors for b2-Glycoprotein I. *J Immunol* 185: 1550–7
46. Prinz N, Clemens N, Strand D, et al (2011) Antiphospholipid antibodies induce translocation of TLR7 and TLR8 to the endosome in human monocytes and plasmacytoid dendritic cells. *Blood* 118:2322–32
47. Ortega-Hernandez OD, Agmon-Levin N, Blank M, et al (2009) The physiopathology of the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome: compelling evidence. *J Autoimmun* 32:1–6
48. Vora SK, Asherson RA, Erkan D (2006) Catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intensiv Care Med* 21:144–59
49. Belizna C, Lartigue A, Favre J, et al (2008) Antiphospholipid antibodies induce vascular functional changes in mice: a mechanism of vascular lesions in antiphospholipid syndrome? *Lupus* 17:185–94
50. Ames PR, Batuca JR, Ciampa A, et al (2010) Clinical relevance of nitric oxide metabolites and nitrative stress in thrombotic primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 37:2523–30
51. Kitchens CS (1998) Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis. *Am J Med* 104:381–5
52. Asherson RA, Shoenfeld Y (2000) The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Molecular mimicry?* *J Rheumatol* 27:12–4
53. Espinosa G, Cervera R (2007) Catastrophic Antiphospholipid Syndrome and Sepsis. A Common Link? *J. Rheumatol* 34:923–6
54. Cohen J (2002) The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 420:885–91
55. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al (2006) Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: cause of death and

- prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum* 54:2568–76
56. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al (2003) Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 12:530–4
 57. Erkan D, Espinosa G, Cervera R (2010) Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev* 10:74–9
 58. Amoura Z, Costedoat-Chalumeau N, Veyradier A, et al (2004) Thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS-13 deficiency in two patients with primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 50:3260–4
 59. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA, et al (2005) Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 64:1205–9
 60. Girardi G, Redecha P, Salmon JE (2004) Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibition complement activation. *Nat Med* 10:1222–6
 61. Uthman I, Shamseddine A, Taher A (2005) The role of therapeutic plasma exchange in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Transfus Apher Sci* 33:11–7
 62. Marson P, Bagatella P, Bortolati M, et al (2008) Plasma exchange for the management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: importance of the type of fluid replacement. *J Intern Med* 264:201–3
 63. Cervera R (2010) Update on the diagnosis, treatment, and prognosis of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 12:70–6
 64. Hartung HP, Mouthon L, Ahmed R, et al (2009) Clinical applications of intravenous immunoglobulins beyond immunodeficiencies and neurology. *Clin Exp Immunol* 158:23–33
 65. Cervera R, Group CR (2010) Catastrophic antiphospholipid syndrome: update from the “CAPS Registry”. *Lupus* 19:412–8
 66. Orbach H, Katz U, Sherer Y, et al (2005) Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol* 29:173–84
 67. Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S, et al (2007) The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. *J Rheumatol* 34:346–52
 68. Espinosa G, Berman H, Cervera R (2011) Management of refractory cases of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 10:664–8
 69. Asherson RA, Espinosa G, Menahem S, et al (2008) Relapsing catastrophic antiphospholipid syndrome: report of three cases. *Semin Arthritis Rheum* 37:366–72