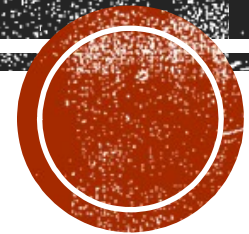


PRÉSENTATION DE CAS

Sana Swaleh, R4 en pneumologie

Université de McGill

Vendredi, le 30 novembre 2018



CONFLITS D'INTÉRÊT

- Aucun conflit à déclarer



LE CAS

- Homme de 31 ans se présente à l'urgence avec hématomes spontanés récurrents



- Février 2014 : Thrombophlébite supérieure (TPS) du MI G
- Septembre 2015: extension de la TPS
- Décembre 2015: TPS du MI Ds
- Mai 2016: extension de la TPS du MI G
- Jan 2017: TPS du MS G
- Juin 2017: TPS MS D
 - Décision de commencer anticoagulation (Innohep)
 - Puis, nouvelle douleur au MI D : duplex confirmant une nouvelle TPS
 - Changé pour Eliquis
 - Après plusieurs semaines, nouveaux hématomes spontanés sur cuisse, paroi abdominale et fesses
 - Changé pour Xarelto
 - Nouveaux hématomes
 - Anticoagulation arrêtée x sept 2017



- Sept 2017: TPS au MI D
- Oct 2017: Extension de cette TPS et développement d'un nouveau hématome à la cuisse
- Nov 2017: Admit à l'hôpital avec pyélonéphrite aiguë (hématurie macroscopique)
 - Traité avec antibiotiques
 - Durant l'admission, douleur jambe droite : nouvelle TPS
 - Hydronéphrose idiopathique
- Se présente maintenant en février 2018 avec de nouveaux hématomes (sans anticoagulation)



- Usage de cocaïne/speed il y a plus de 10 ans
- Non-fumeur
- Hx familiale -ve : pas de TPP, pas de maladies auto-immunes, pas de néoplasie
- Pas de Sx constitutionnels
- Dyspnée x 1 mois
- Hématomes; pas d'autre éruption cutanée
- Pas d'ulcères, dysphagie, pas de méléna ou d'hémoptysie
- Hématurie résolue
- Pas de voyages récents
- Pas d'arthralgies ou alopécie



- Sur l'étage, développe nouvelle douleur au MI D avec oedème
- Corde palpable sur l'examen physique
- Duplex : TPP aigüe veines péronéale et gastrocnémien, ainsi que TPS



NOTRE DIFFÉRENTIEL

- Phénomène embolique?
- Myéloproliférative?
- Thrombophilie?
- Vasculitique?
- Médicamenteux?



THROMBOPHILIES

- LES DÉFICIENCES HÉRITÉES DES ANTICOAGULANTS NATURELS
 - Protéine S
 - Protéine C
 - Antithrombine
- MUTATIONS PONCTUELLE: mutation de gain de fonction
 - Facteur V Leiden
 - Gène prothrombine G20210A
- Syndrome antiphospholipide
- Polymorphismes de méthylentetrahydrofolate
 - Niveaux d'homocystéine élevés
 - Présent dans jusqu'à 45% de la population mondiale; pas associée avec risque accru de TPP



Table 3. Thrombophilia Tests and Prevalence of Risk Factors.*

Thrombophilia Type	Assay	Prevalence
Inherited		
Increased procoagulant activity (common)		
Factor V Leiden	APCR and PCR	White, 5.0% Hispanic, 2.2% Black, 1.2% Native American, 1.2% Asian, 0.4%
Prothrombin gene mutation	PCR	White, 3%
Decreased anticoagulant activity (uncommon)		
Protein C	Activity assay	<0.5%
Protein S	Activity assay	<0.5%
Antithrombin	Activity assay	<0.5%
Acquired		
Lupus anticoagulants†	In vitro clotting assay: PTT-LA, dRVVT, silica clotting time ELISA: ACL IgG and IgM, beta-2 glycoprotein 1 IgG and IgM	Overall, 0–5% Patients with VTE, 10–12% Patients with SLE, 35%

* Information on prevalence for factor V Leiden is from Ridker et al.,²¹ for prothrombin gene mutation is from Ridker et al.,²² for protein C, protein S, and antithrombin is from Middeldorp et al.,²³ and for lupus anticoagulants is from Vila et al.²⁴ and Petri et al.²⁵ ACL denotes anticardiolipin, APCR activated protein C resistance (a plasma test for the presence of factor V Leiden), dRVVT dilute Russell's viper venom test, ELISA enzyme-linked immunosorbent assay, PCR polymerase chain reaction, PTT-LA partial-thromboplastin time–lupus anticoagulant, and SLE systemic lupus erythematosus.

† Up to 5% of healthy people have positive antiphospholipid tests with no apparent clinical significance. Tests are positive in 10 to 12% of patients with VTE and in up to roughly 35% of patients with SLE who do not have VTE (up to 50 to 80% in some studies).



QUI TESTER?

- La société américaine, American College of Chest Physicians, ne donne pas de recommandations sur la recherche de thrombophilie dans sa 9^{ème} édition de guide de pratique clinique sur traitement antithrombotique, ni dans sa mise à jour 2016 sur la TPP
- La campagne Choisir avec soins de la société américaine hématologique en 2013 recommande de ne pas tester pour thrombophilie chez les adultes avec TPP qui ont des facteurs de risques transitoires
- Les résultats (positifs ou négatifs) sont souvent mal interprétés en pratique clinique.
- Les patients avec des résultats positifs **sont fréquemment sur-traités** et maintenus sous anticoagulants à long terme, même avec TPP provoquée et faible risque de récurrence, en raison de la perception que ces patients ont un risque de récurrence considérablement accru.



- Bien que des résultats de test positifs puissent être utiles pour guider la décision de tester les membres de la famille au premier, les patients et médecins peuvent présumer à tort que le risque de TPP est faible pour les membres de la famille présentant des résultats négatifs.
- Faux négatifs pour les tests portant sur les anticoagulants de la protéine C, de la protéine S, de l'antithrombine et du lupus
 - Thrombose aiguë, inflammation, grossesse ou fausse couche récente, et autres conditions médicales
- Faux positifs
 - anticoagulants en particulier pour les anticorps antiphospholipides



Table 1. Clinical Characteristics Suggestive of Inherited Thrombophilia in Patients with Venous Thromboembolism (VTE).

Thrombosis at a young age (<50 yr), especially in association with weak provoking factors (minor surgery, combination oral contraceptives, or immobility) or unprovoked VTE

Strong family history of VTE (first-degree family members affected at a young age)

Recurrent VTE events, especially at a young age*

VTE in unusual sites such as splanchnic or cerebral veins†

* The antiphospholipid syndrome must also be considered, but it is not inherited.

† Patients with splanchnic-vein VTE should be assessed for myeloproliferative neoplasms and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.



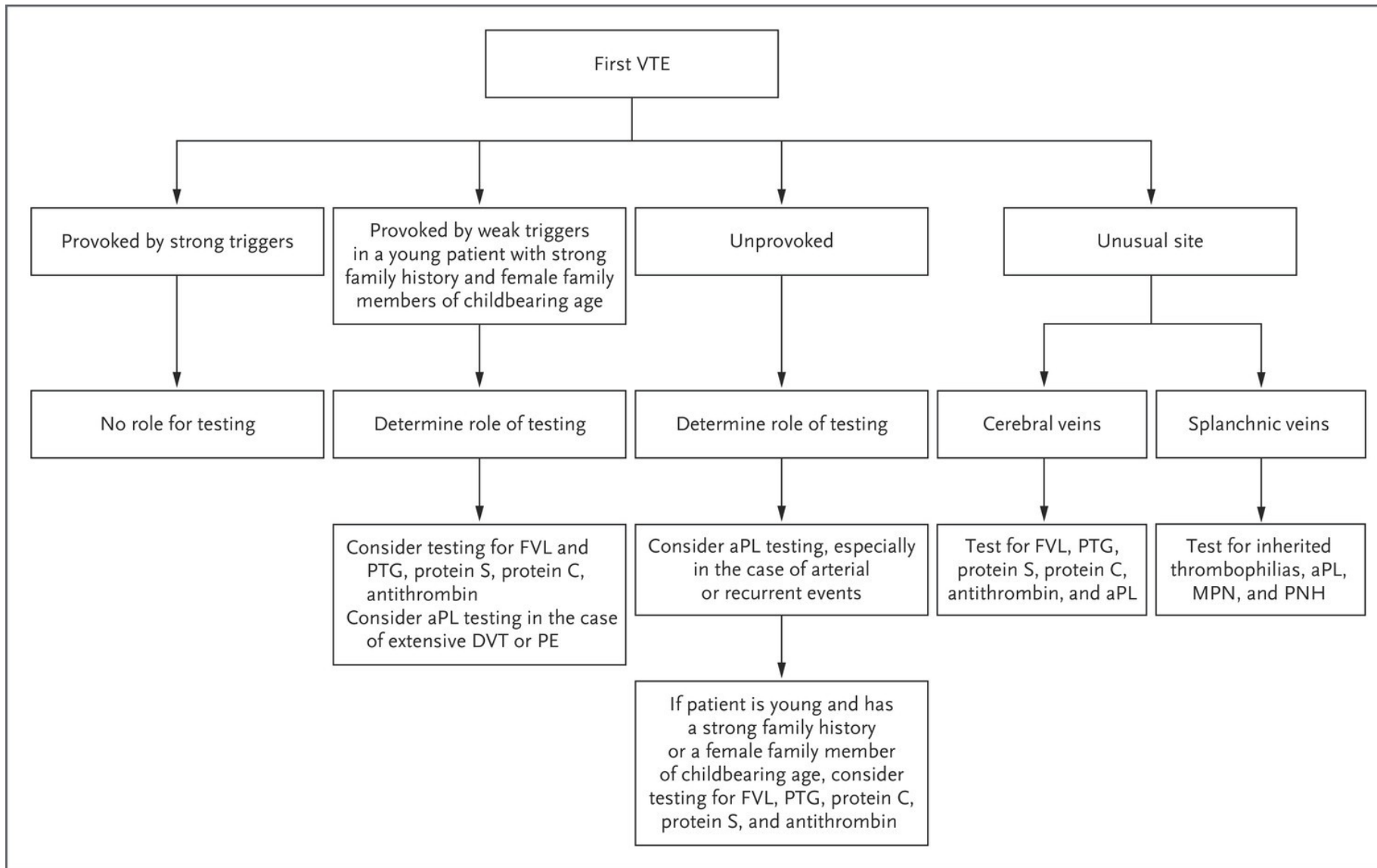


Table 2. Summary of Recommendations Regarding Testing for Thrombophilia.*

Recommendation	Explanation
Do not test at time of VTE event	Test at completion of anticoagulant therapy for provoked VTE; for unprovoked VTE, test after treatment for acute event if cessation of anticoagulant therapy is contemplated and test results might change management strategy
Do not test while patient is receiving anticoagulant therapy	Test when VKA has been stopped for at least 2 wk, DOAC has been stopped for at least 2 days (preferably longer), and UFH or LMWH for antithrombin levels has been stopped for more than 24 hr
Do not test if VTE is provoked by strong risk factors	Strong risk factors are major trauma, major surgery, immobility, major illness
Consider testing	Consider testing in patients in whom VTE occurs at a young age in association with weak provoking factors or a strong family history of VTE or in patients who have recurrent VTE
Identify goals of testing	Identify goals in order to aid decision making regarding future VTE prophylaxis, to guide testing of family members (especially regarding risk associated with COC or pregnancy in female family members), and to determine cause (especially for severe VTE, fatal VTE in family members, or VTE in an unusual location); test results alone should not be used for decision making regarding duration of anti-coagulant therapy

* COC denotes combination oral contraceptives, DOAC direct oral anticoagulant, LMWH low-molecular-weight heparin, UFH unfractionated heparin, and VKA vitamin K antagonist.



À LA PÊCHE

- RSC, electrolyte, creat N
- RNI 1
- **aPTT 40**
 - 1:1 correction
- **Fibrinogen 1.5** (x 5 days)
- dRVVT : N
- **ACA 1gG 32** (titres modérés)
- B2-GP1 N
- **Homocysteine 14.5**
- IgG-4 légèrement élevé

Cryoglobulins –ve

Coombs –ve

Fibrinogen Ag N

Anti-thrombin N

Prot S, Prot C N

FVIII, IX, XI N

FXII 0.45

RF, C3, C4, ANA. ENA. ANCA : N

Flow cytometry pour HPN –ve; urine hemosiderine -ve



- Ct ABDO : Pas d'anomalies vasculaires. Pas d'adénopathies, viscères N; hydronéphrose D légère
- Échographie testiculaire: N
- ETT: **FEVG 45%** mid-distal anterolateral HK
- Résonance cardiaque: Dimensions normales biventriculaires (FEVG: 54%, FEVD: 48%). Pas d'anomalies régionales. Pas de fibrose ou cicatrice; Pas d'oedème. Pas de signe d'infiltration myocardique
- Consulte en ophtalmo : Pas d'uvéite
- Test de pathergie : négatif
- **Purpura réticuloforme**
 - BIOPSIE: Vasculopathie thrombotique dans le derme et tissus sous-cutanés, veines & artères, sans preuve de vasculite
- Mutations FVL & P20210A : négative



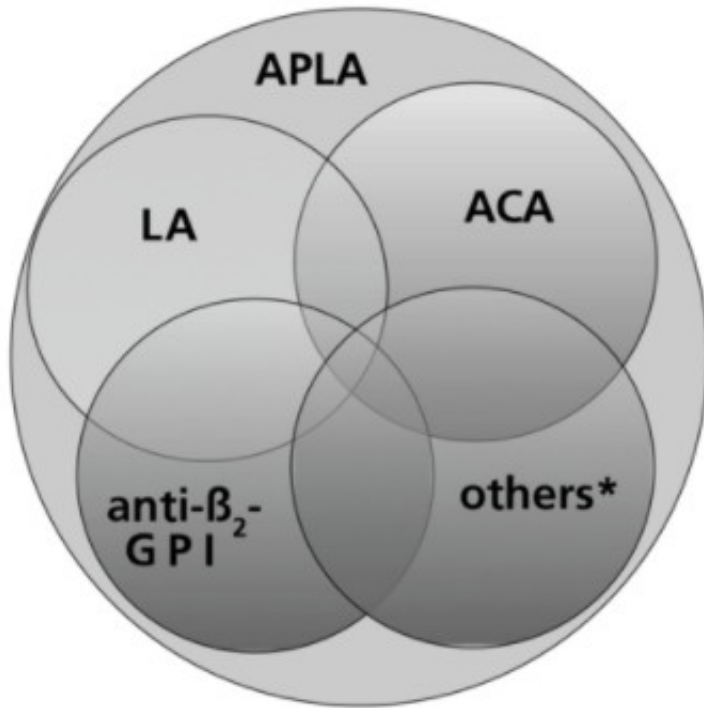
C'EST
QUOI LE
DIAGNOSTI
C?



SYNDROME ANTIPHOSPHOLIPIDIQUE

- Les anticorps antiphospholipides (APLA) sont des auto-anticorps acquis contre les phospholipides et les protéines de liaison aux phospholipides (ex. Cardiolipine et β 2-glycoprotéine I).
- Thrombose veineuse et artérielle
- Les anticoagulants du lupus sont des APLA qui prolongent les temps de coagulation (PT, aPTT, temps du venin de vipère de Russell).
- NON CORRIGÉ avec l'étude de mélange de plasma normale
- CORRIGÉS avec ajout de phospholipides
- *In vitro*: ils peuvent prolonger les tests de coagulation
- *In vivo*: ils augmentent le risque de thrombose veineuse et artérielle
- La SAP peut être primaire ou secondaire (maladies auto-immunes, néoplasies ou médicaments)





- **ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES**

- Anticoagulants lupiques
- Anti-cardiolipine
- β 2-glycoprotéine I
- Les APLA peuvent être temporairement positifs au moment d'un événement thrombotique aigu
 - Infection aiguë
 - Maladie chronique
 - Maladies auto-immunes
- Peut avoir plus qu'un APLA
- Positivité des 3 APLA = plus haut risque de thrombose et perte de grossesse
- La présence d'un LA est un facteur de risque de récurrence de la TEV plus important que l'ACA ou le β 2-GPI Ab
 - Tous les APLA ne confèrent pas le même risque de thrombose
 - 2 à 5% de la pop gén ont un APLA sans séquelles cliniques



Table 4. Diagnostic Criteria for the Antiphospholipid Syndrome.

The antiphospholipid syndrome is present if at least one of the two clinical criteria and at least one of the three laboratory criteria are met:

Clinical criteria

Vascular thrombosis: one or more documented clinical episodes of arterial or venous thrombosis in any organ or tissue (documented by means of imaging or histopathological assessment) in the absence of vasculitis

Pregnancy complication

Unexplained death of a morphologically normal fetus at or beyond wk 10 of gestation

Premature birth of a morphologically normal neonate before wk 34 of gestation as a result of eclampsia, severe preeclampsia, or placental insufficiency

Three or more unexplained, consecutive, spontaneous abortions before wk 10 of gestation, not related to chromosomal or anatomical abnormalities in the parents

Laboratory criteria*

Lupus anticoagulant assay

IgG or IgM anticardiolipin antibody test

IgG or IgM anti-beta-2 glycoprotein 1 antibody test



AUTRES MANIFESTATIONS

- Cardiaque: Valvulopathie à partir de dépôts endocariaux
 - ASA seul pour l'épaississement valvulaire sans embolisation systémique
 - Anticoagulation en cas de végétation ou d'embolisation systémique, IM
- SNC: AVC
- Néphropathie APL
- Thrombocytopénie: Liaison directe de l'APL aux phospholipides associés au plt
- ITP simultané
- TMA
- Ischémie GI
- Thrombose veineuse surrénalienne bilatérale et infarctus hémorragique avec insuffisance surrénalienne
- Ostéonécrose



TRAITEMENT

- Pas de rôle clair pour prophylaxie primaire chez les patients positifs pour APLA
 - L'étude APLASA (Acide Acétylsalicylique d'Anticorps Antiphospholipides) en 2007 est le seul essai clinique randomisé à double insu visant à évaluer le rôle de la prophylaxie avec AAS chez les patients positifs pour l'APL; étude négatif
- Pts avec SAP et TPP non provoquée: traitement anticoagulant indéfini
- Pts avec TPP non provoquée avec LA: augmentation de 40% du risque de récurrence par rapport à LA négative (Blood 2013, revue systématique)
- Après avoir discuté des risques et des avantages avec le patient, il peut être envisagé d'arrêter l'anticoagulation chez certains patients atteints de SAP présentant une thrombose clairement provoquée, en particulier dans le cas d'une SAP à faible titre.



- HBPM ou warfarine
 - Pas de NACO
 - Revue systématique de 2016: 15% d'événements thrombotiques récurrents
- Héparine IV: PTT peu fiable chez pts avec anticoagulants du lupus
- La cible 2-3 est aussi efficace dans la prévention de TPP récidivante que RNI 3-4
 - 5-15% des patients sous traitement par la warfarine ont une TPP récidivante
 - Réflète possiblement faiblesse de fiabilité de RNI pour l'évaluation du traitement par warfarine : RNI peut être 'faussement' élevé par l'anticoagulant du lupus, alors mesure imprécise de l'anticoagulation
- Thrombose artérielle: warfarine + AAS à faible dose
- Rituximab
 - A démontré une baisse de titres APLA chez les pts
 - On ignore si la diminution ou l'élimination des APLA entraîne une diminution du risque thrombotique

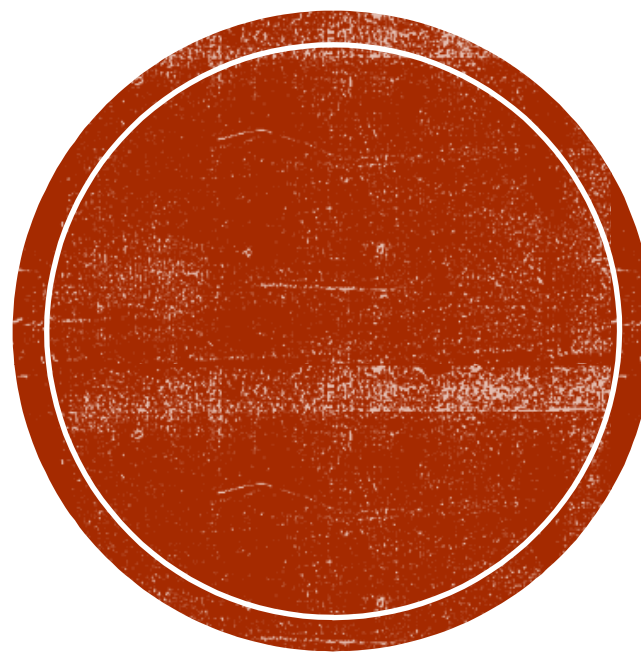


SAP CATASTROPHIQUE

- Rare et fatale
- Dysfonction multisystémique secondaire à thrombose microvasculaire étendue
- **Anticoagulation + stéroïdes à haute dose+ autres immunosuppresseurs + plasmaphérèse**
- SAPC résistant: rituximab, éculizumab
- DDX: HIT, DIC, TMA



LA SUITE



- Congé avec HBPM thérapeutique
- Développe progressivement éruption cutanée purpurique sur le thorax
- Biopsie confirme vasculopathie thrombotique sans vasculite
- ASA rajouté
- Note qu'il développe plus de purpura s'il tarde à prendre sa prochaine dose d'innohep
- Développe nouvelle thrombose de la veine saphène
- Dose d'innohep augmentée, demeure toujours sur ASA
- Un autre agent est rajouté



BEHÇET'S

- Vasculite affectant les vaisseaux sanguins de toutes tailles (petites, moyennes et grandes) des systèmes artériels et veineux
 - Phlébites sont souvent la première présentation
 - Localisation inhabituelle (dure mère, Budd-Chiari...)
- Association avec HLA-B51
- Colchicine pour apthes récurrents
- Tx des événements vasculaires vise à contrôler l'inflammation – privilégie agents immunosuppresseurs, dont corticostéroïdes, puis azathioprine vs autres



CRITÈRES INTERNATIONALE POUR BEHÇET (ICBD)

- Développé en 2006 dans le but d'améliorer la sensibilité par rapport aux critères ISG, mais ils ne sont pas largement acceptés
- 3 POINTS:
 - Aphthose génitale - 2 points
 - Lésions oculaires (uvéite antérieure, uvéite postérieure ou vasculite rétinienne) - 2 points
 - Aphthose buccale - 1 point
 - Lésions cutanées (pseudofolliculite ou érythème nodosa) - 1 point
 - Lésions vasculaires (phlébite superficielle, thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse large, thrombose artérielle ou anévrisme) - 1 point
 - Pathergie - 1 point
- Les études de validation ont estimé une **sensibilité de 87 à 96,5%**, une **spécificité de 88,9 à 97,3%** et une **précision de 74,2 à 85,5%** pour ces critères.



Diagnostic criteria for Behçet's syndrome

Criterion	Required features
Recurrent oral ulceration	Aphthous (idiopathic) ulceration, observed by clinician or patient, with at least three episodes in any 12-month period
Plus any two of the following:	
Recurrent genital ulceration	Aphthous ulceration or scarring, observed by clinician or patient
Eye lesions	Anterior or posterior uveitis cells in vitreous in slit-lamp examination; or retinal vasculitis documented by ophthalmologist
Skin lesions	Erythema nodosum-like lesions observed by clinician or patient; papulopustular skin lesions or pseudofolliculitis with characteristic acneiform nodules observed by clinician
Pathergy test	Interpreted at 24 to 48 hours by clinician

Adapted from International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. Lancet 1990; 335:1078.

SOURCE: Uptodate



REFERENCES

- Connors JM. N Engl J Med 2017;377:1177-1187
- Garcia D. [Blood](#). 2013 Aug 1;122(5):817-24. doi: 10.1182/blood-2013-04-496257. Epub 2013 Jun 12.
- Dufrost [Curr Rheumatol Rep](#). 2016 Dec;18(12):74. doi: 10.1007/s11926-016-0623-7.
- Thrombotic Disorders, MKSAP 2017
- Bucciarelli S. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients
- Davatchi F, Schirmer M, Zouboulis C, et al, on behalf of the International Team for the Revision of the International Study Group Criteria for Behcet's disease. Evaluation and Revision of the International Study Group Criteria for Behcet's disease. Proceedings of the American College of Rheumatology Meeting; November 2007;



REFERENCES

- Patholog Res Int. 2012;2012:607921. Epub 2011 Sep 27.
- International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. Lancet 1990; 335:1078

