

Thromboses veineuses splanchniques



Les Menuires, mars 2010

Thromboses veineuses splanchniques : l'essentiel

Thromboses portales

Douleur abdominale (90%)
Syndrome inflammatoire (80%)
Fièvre (50%)
**Stade tardif : cavernome
avec HTP (VO)**

Echo doppler TDM ; IRM

**AVK phase aigue
minimum 3 mois
(recanalisation 75%)**
TT cause
Si cavernome : TT HTP
Mortalité faible

Budd-Chiari

Douleurs abdominales
Fièvre
Hépatomégalie (lobe caudé ++)
Ascite
cytolyse / cholestase/IHC
20% peu « parlants »

Echo doppler ; TDM ; IRM

**AVK phase aigue
minimum 3 mois**
TT cause
**restauration du drainage
veineux hépatique (stent , TIPS ++)**
Survie 5 ans > 80%
Transplantation

Principaux facteurs de risque de thrombose veineuse profonde

Facteurs de risque acquis

Age
Antécédents de TVP
Immobilisation
Chirurgie
Cancer
Traitement hormonal
Synd. antiphospholipides
Synd. myéloprolifératifs

Facteurs de risque génétiques

Déficit en AT
Déficit en PC
Déficit en PS
FV Leiden
FII 20210A

Autres facteurs de risque¹

Hyperhomocysteinémie
FVIII > 150 %
FXI élevé
FIX élevé
.....

Groupe sanguin non O
dysfibrinogénémie

¹ Régulation génétique possible

3 patients avec Thrombose splanchnique

3 maladies rares différentes

3 numérations identiques

Anémie modérée

Thrombocytose modérée

Polynucléose modérée

Cas N°1 : Femme de 42 ans
TV cérébrale en 2002

Bilan effectué

- **Aucun ATCD clinique particulier ; 2 grossesses normales ; Stérilet depuis 5 ans**
- **Aucun ATCD familial thrombotique**
- **GB 7 G/L ; Hb 13.4 g/dl ; VGM 72 μ 3 ; plaquettes 435G/L**
- **AT 98% ; PC 87% ; PS 103%**
- **ACC- ; ACL IgG/IgM - ; antiB2GP1 –**
- **TT normal**
- **Mutation II négative ; homocystéinémie normale**
- **Mutation V Leiden hétérozygote**

**Etude familiale sur le facteur V
Traitement anticoagulants 6 mois**

2009 : douleur abdominale
thrombose massive de la veine porte

- **Absence d'argument pour une cirrhose**
- **Alfa FP normale ; CA19.9 Normaux**
- **Imagerie : thrombose portale ; SM 150 mm**
- **BT : identique au précédent**
- **NF : GB 11 G/L ; Hb 9.7 g/dl (VGM 69 μ 3) ; plaquettes 477 G/L ; réticulocytes : 62 G/L**
- **Iono normal ; créat normale**

Que faites vous ?

- **Je lui donne des anticoagulants (+++ recanalisation 75%)**
- ~~**Rien, dans les thromboses splanchniques les plaquettes sont élevées !!!!**~~
- **Bilan de fer**
- **Etude familiale sur le facteur V**
- **Je recherche un SMP**
- **Je lui remet une carte pour le facteur V**
- **Je recherche une HPN**

On recherche un SMP : quels examens préconisez vous

~~•PAL~~

•Mutation V617F sur JAK2

~~•Cultures de progéniteurs~~

•BCR-ABL

~~•Mutation JAK2 exon 12~~

~~•Vitamine B12~~

~~•BOM~~

~~•Mutation W 515 K/L sur MPL~~

Mutation JAK2 V617F+; BCR-ABL-
Carence en fer

Interrogatoire : « spotting » depuis la pose du stérilet

Que faites vous ?

- **Fibro-colono-bilan gynéco**
- ~~**Aucun traitement**~~
- **Tardyféron : 2/cp/j**
- ~~**2 saignées 400cc /semaine pendant 8 semaines**~~
- ~~**Hydréa**~~
- ~~**BOM**~~

- **Sous fer, l'hémoglobine passe 21 g/dl**
 - **Alors traitée comme un Vaquez**

Cas N°1 bis Mr B. 40 ans
Thrombose portale

Tableau

- **Thrombose portale en 1995**
- **Découverte PG avec splénomégalie (à l'âge de 29 ans) à Necker (O. Hermine) étiquetée de Vaquez**
- **Epo sérique < 1 mU/ml**
- **Myélogramme normal**
- **Pousse spontanée mégacaryocytaire et érythroblastique très importante**
- **BOM de SMP : cellularité > 90% avec hyperplasie des 3 lignées**
- **BCR-ABL négatif**
- **Traitée par saignées-ASA puis 6 mois Hydréa avec succès puis saignées seules + ASA depuis 2003**

Tableau

- **Adressé Quimper Avril 2006**
- **Splénomégalie à 3 cm (18 cm en écho)**
- **HB 12 g/dl ; Ht 47% VGM 69 μ 3 ; plaquettes 550 G/L ; GB 7 G/L ; PNN 5 G/L ; pas de myélémie**
- **Bilan classique non réitéré**
- **Epo sérique < 1 mU/ml**
- **Myélogramme normal**
- **Pousse spontanée mégacaryocytaire et érythroblastique ++**
- **Mutation JAK2 V617F négative**
- **Traitement pérenisé par saignées –ASA**
- **Excellent état général**

Quel (s) résultat (s) vous étonne (nt)?

Quelle (s) affirmation (s) vous paraît exacte (s)

- 1) ce patient n'a en fait pas de SMP car mutation JAK2 V617F négative
- 2) carence martiale car VGM à 65 + thrombocytose
- 3) Rechercher mutations JAK2 exon 12
- 4) Rechercher mutation MPL W515 K/L
- 5) Refaire une BOM car les saignées peuvent favoriser la MF

Résultats

Présence d'une des 4 mutations JAK2 exon 12

BOM : pas de MF

- **10 patients avec PG primitive ou érythrocytose idiopathique n'ayant pas la mutation JAK2 V617F**
- **Mise en évidence chez ces patients de 4 mutations dans l'exon 12 de JAK2**
- **Caractéristiques de ces patients**
 - **6/10 ont les critères Vaquez du PVSG ; 4/10 ont une érythrocytose idiopathique**
 - **Patients significativement plus jeunes (52 vs 58 ans) que les PG V617F+**
 - **Patients ayant un taux plus élevé d'Hb (20.2 g vs 18) et un taux plus bas de plaquettes (311 vs 605 G/L) ou de GB (8 G/L vs 14) que les V617F+**
 - **6/6 ont des colonies érythroblastiques spontanées**
 - **4/8 ont une EPO basse**
 - **Absence d'homozygotie sur les colonies**
- **Ces mutations n'ont été retrouvées chez aucun des 55 patients PG JAK2+ , des 25 patients TE JAK2- et des 12 patients MP JAK2- : ces mutations ne semblent exister que si PG**

Etat des lieux SMP 2010 en quelques diapos



SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS

Diagnostic d'élimination

SMP probable

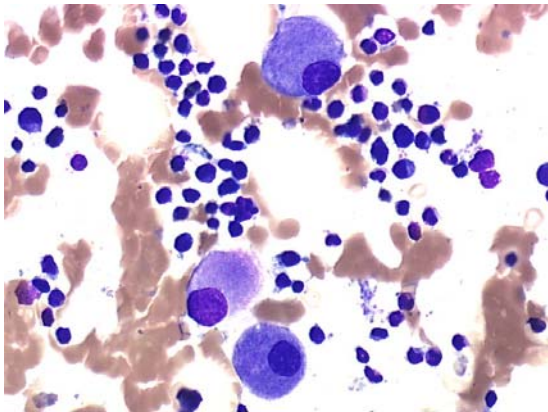
- **Thromboses**
- **Chiffres élevés**
- **PG, Hyperleucocytose**
- **splénomégalie**
- **Myélémie (avec blastes)
+- érythroblastes**
- **dacriocytes**

But essentiel depuis
l'imatinib

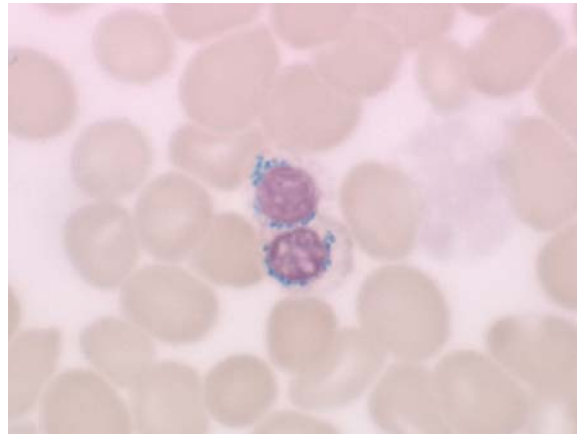
ELIMINER UNE LMC +++

**Evolution importante
Des investigations en
10 ans
Phénotype⇒génotype**

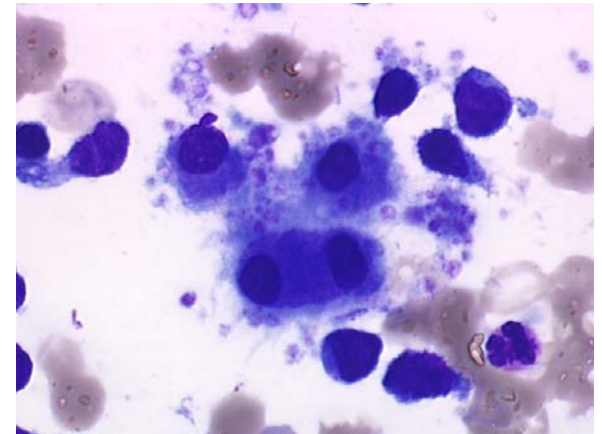
Une thrombocytose n'est pas toujours un SMP



5q-



ARS



Inv. 3

Etapes importantes

Années 1970 : PH1

Années 1980 : BCR-ABL

Années 1980 : Cultures de progéniteurs

Années 2000 : Imatinib

2005 : V617F JAK2 (exon 14)

2006 : mutation MPL W515 K/L

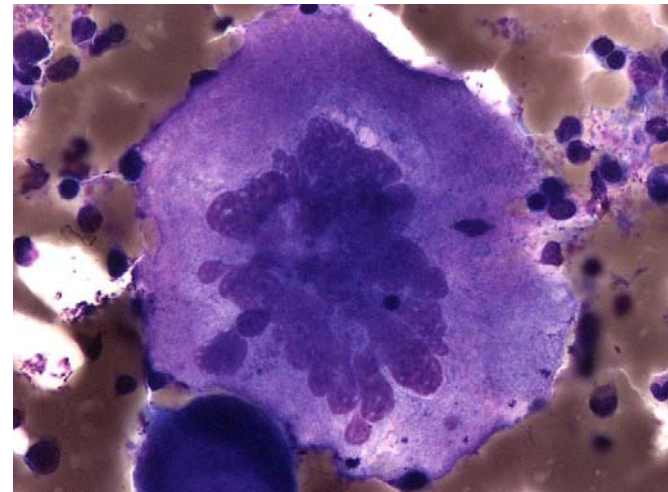
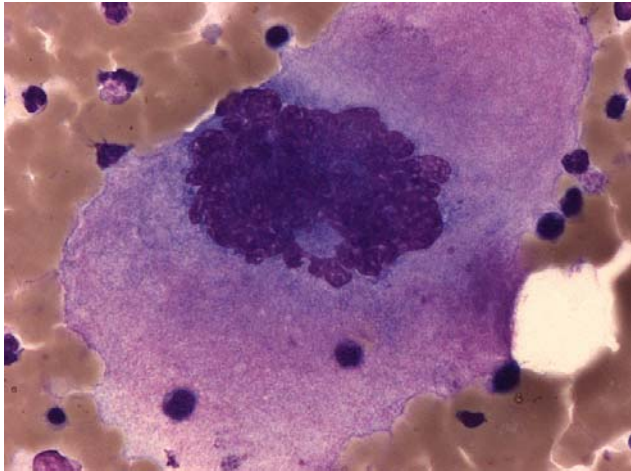
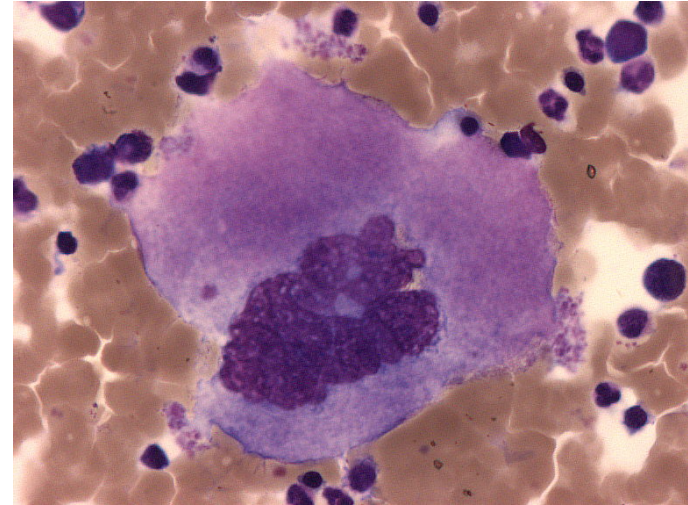
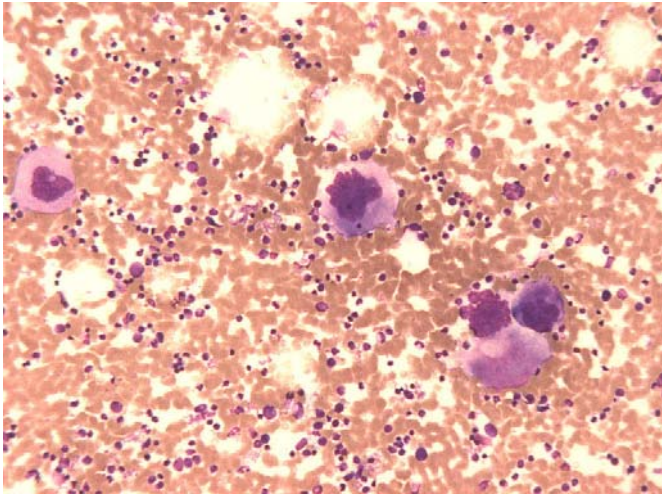
2007 : 4 mutations JAK2 exon 12

Classification 2008 OMS des hémopathies myéloïdes chroniques

(Tefferi, Leukemia 2008 ; 22: 14-22)

- Néoplasies myéloprolifératives :
 - LMC ; PV ; TE ; MFP
 - Leucémie chronique à PNN
 - Syndrome hyperéosinophilique
 - Leucémie chronique à éosinophiles non classée par ailleurs
 - Maladie à mastocytes (cutanée ; systémique ; leucémie à mastocytes ; sarcome à mastocytes ; mastocytose extra cutanée)
 - SMP « non classable »
- MDS
- MDS/SMP
 - LMMC
 - JMML
 - aCML (BCR-ABL négatives)
 - MDS/SMP « non classable » (inclus ici l'ARS avec thrombocytose)
- Néoplasies myéloïdes ou lymphoïdes associées à une hyperéosinophilie avec anomalie PDGFRA, PDGFB ou FGFR1

Quelques mégacaryocytes de TE ... pour le fun !!!



Classification OMS 2008 : critères de PGP

(Tefferi Blood 2007 ; 110: 1092-7)(Tefferi, Leukemia 2008 ; 22: 14-22)

- Critères majeurs

- Hb > 18.5 (homme) ou 16.5 (femme) ou Hb (ou Ht) > 99ème percentile (pour age, sexe, altitude) ou Hb > 17 (hommes) ou > 15 (femmes) et ↑ de 2 g non expliquée ou ↑ vol glob > 125%
- Mutation **JAK2 V617F** ou mutation similaire (exon 12)

- Critères mineurs

- **BOM** : myéloprolifération des 3 lignées
- **Colonies érythroblastiques spontanées**
- **Epo abaissée**

Diagnostic posé si

- 1) 2 critères majeurs et 1 critère mineur
- Ou 2) 1er critère majeur + 2 critères mineurs**

Classification OMS 2008 : critères de TE

(Tefferi Blood 2007 ; 110: 1092-7)(Tefferi, Leukemia 2008 ; 22: 14-22)

Le diagnostic exige la **présence des 4 critères suivants**

- 1) **Augmentation persistante du nombre de plaquettes > 450 G/L**
- 2) **BOM** : prolifération prédominant sur les méga, faite d'une majorité d'éléments murs de grande taille ; pas d'↑ significative Des granuleux neutrophiles ni de l'érythropoïèse et pas d'excès D'éléments immatures de ces 2 lignées
- 3) **Absence des critères OMS de PGP** (cf ; basée sur Hb et HT, le **VGI n'est pas nécessaire** ; attention à la carence martiale), **de MFP** (cf ; absence de toute fibrose collagène et de fibrose Réticulinique significative), **de LMC** (absence BCR-ABL), **de SMD** (absence de dysérythropoïèse et dysgranulopoïèse) **ou autre maladie maligne myéloïde**
- 4) **Présence de JAK2 V617F ou autre marqueur de clonalité ou absence de cause de thrombocytose réactionnelle**

Cas N° 3 : Femme 44 ans
2007 : Douleurs abdominales
Thrombose portale

Tableau

- **Caucasienne ; 2 Grossesses à terme il y a 15 et 12 ans**
- **ATCD : 1 TVP ilio fémorale il y a 8 mois (BT classique négatif)**
- **Aucun ATCD familial thrombotique ni néoplasique**
- **Splénomégalie à 2 cm**
- **Hb : 10.5 G/L (VGM 99 μ 3) ; GB : 12 G/L ; Plaquettes : 520 G/L**
- **Réticulocytes 430 G/L ; folates S + E très abaissés**
- **CRP 10 ; créat 125 μ M/L**
- **B12-Fer- TSH-Iono-normaux**
- **TP-TCA normaux ; fibrinogène 5.8 g/l**
- **Alfa FP normale ; CA19.9 ACE normaux**

Tableau

- **Bilan simple cirrhose/néoplasie négatif**
- **AT 98% ; PC 87% ; PS 103%**
- **ACC- ; ACL IgG/IgM - ; antiB2GP1 –**
- **TT normal**
- **V Leiden négatif ; mutation II négative ; homocystéinémie normale**

Au vu de ces résultats quelles investigations vous semblent importantes ?

- ~~PCR H1N1~~
- **Cokroft/MDRD**
- **Haptoglobine**
- ~~Myélogramme~~
- **Coombs direct érythrocytaire**
- **Mutation JAK2 V617F**

Résultats

**Fibroskopie gastrique : absence de VO
et de gastrite ; pas de signes
hémorragiques**

- **Myélogramme non fait**
- **Coombs direct érythrocytaire négatif**
- **Haptoglobine : 0**
- **Mutation JAK2 V617F négative**

Diagnostic évoqué : hémolyse à Coombs négatif

**Constitutionnel : peu probable quoique
Pas de toxique, pas d'infection, pas de schizocytes**

Contexte de thrombose abdominale : penser HPN

CMF

- **Hématies CD55- : 54%**
- **Hématies : CD59- 60%**
- **PNN CD66b- CD24- CD16- : 75%**

HPN

Quelques mots sur l'HPN

HPN : Pathogénie

- **Hypersensibilité des GR à l'action hémolysante du complément activé**
- **Les GR se « protègent » contre le complexe d'attaque du complément par 2 protéines liées à la membrane : CD55 (= DAF= Decay accelerating factor) et CD59 (MIRL = membran inhibitor of reactive lysis) qui inhibent l'insertion du C9 dans la membrane.**

HPN : Pathogénie

- **DAF et MIRL (protéines GPI) se fixent à la membrane du GR grâce à une « ancre »: le glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI)**
- **HPN → mutation dans le gène PIG-A (sur l’X) qui code pour une protéine indispensable à la synthèse du GPI (200 mutations décrites)(cette enzyme, une uridyl diphosphate transférase , est indispensable au transfert de la N acétyl glycosamine vers de phosphatidyl inositol)**
- **HPN → Déficit en protéines GPI**

Protéines GPI

Tableau

*Protéines GPI déficientes identifiées, à ce jour,
chez les patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne*

| | |
|-------------------------|--|
| Protéines du complément | DAF (CD55) MIRL (CD59) protéine porteuse du C8 (HRF) |
| Enzymes | acétylcholinestérase (érythrocyte) phosphatase alcaline (leucocyte) 5'-Exonudéotidase (lymphocyte) |
| Récepteurs | Fcγ-type III (CD16a) récepteur à l'urokinase (UPAR) récepteur aux folates récepteur protéine porteuse des endotoxines (CD14) récepteurs du système immunitaire : <ul style="list-style-type: none">- LFA-3 (CD58)- CD48 (lymphocytes)- CDw52 (campath-1) |
| Autres protéines | CD24 CD66 CD67 p-50-80 (granuleux) |

Syndrome HPN

- Anémie hémolytique dépendante du complément
 - Urines noires du matin par hémoglobinurie nocturne par ↓ du PH et dépassement des capacités tubulaires de réabsorption
- Thromboses (veines hépatiques ++)(1/3 des cas)
- Aplasie (10% des cas)
- LAM
- Atteintes rénales (10%) par dépôts d'hémosidérine

Classification des HPN

- **1) Forme classique avec hémolyse intra-vasculaire et thromboses**
- **2) Formes avec aplasie ou MDS**
- **3) Formes infra-cliniques : très faible % de cellules de type HPN**

Thromboses = problème essentiel

- **Incidence aux alentours de 30%** (Hilmen , NEJM 1995 ; 333: 1253-8 ; Socie Lancet 1996 ; 348: 573-77)
- **Surtout dans les formes hémolytiques** (Nishimura Medecine 2004 ; 193-207) **avec un risque parallèle à l'importance du clone** (à 10 ans 44% si clone > 50% et 6% si clone < 10%)
- **Localisation des thromboses :**
 - **Abdominale (50%)(BC, veine porte, V rénales, V mésentériques, VCI)**
 - **Mais aussi cérébrales, MI, EP ...)**

HPN : Diagnostic

- **Test de Ham-Dacie (peu sensible)**
- **Recherche d'un déficit en protéines GPI sur GR (mais aussi GB) en CMF +++++**

HPN : Traitements

- **Transfusions de sang déplasmatisé**
- **Allogreffe**
- **Immunosuppresseurs**
- **AVK**
 - **Pas de grand essai en termes de prévention primaire ou secondaire (récidives sous TT possibles ; risque hémorragique élevé)**
 - **Consensus actuel sur le TT long cours en prévention secondaire (mais pas de protection totale !!)(Rodrigues, STV 2007)**
- **Ac anti-clivage du C5 (Eculizumab)+++ (*N. Engl. J. Med. 2004 ; 350: 552-9*)**
 - **Inhibition de la formation du complexe lytique**
 - **↓ hémolyse**
 - **Diminution des besoins transfusionnels**
 - **↑ des GR PNH III (= déficit tot en prot GPI) car protégés de la destruction**
 - **Indication : formes hémolytiques (non indiqué formes aplasiques)**

Cas N° 4 : Femme 25 ans
Douleurs abdominales
2003 : Thrombose portale

Tableau

- **antillaise ; « coups de soleil » fréquents ; arthralgies nocturnes**
- **Pilule entre 19 et 22 ans (RAS)**
- **1 fausse couche inexplicquée à la 15ème semaine il y a 1 an**
- **ATCD : 2 TVP surales droite il y a 15 mois et 7 mois (2 fois sur entorse) (BT non effectué)**
- **Aucun ATCD familial thrombotique ni néoplasique**
- **Splénomégalie à 2 cm**
- **Hb : 10.5 G/L (VGM 82 μ 3) ; GB : 12 G/L ; Plaquettes : 475 G/L ; PNN 8 G/L**
- **Réticulocytes 60 G/L; créat 170 μ M/L**
- **B12-Fer- TSH-Iono-normaux**
- **TP 65% ; TCA 102 sec (T33) ; II 73% ; V 140% ; fibrinogène 8.8 g/l**
- **Alfa FP normale ; CA19.9 ACE normaux**

Tableau

- **CRP 20 N ; VS 105**
- **AT 98% ; PC 87% ; PS 103%**
- **TT 21 sec (T16)**
- **V Leiden négatif ; mutation II négative ; homocystéinémie normale**
- **TCA 105 sec ; T+M 84 sec ; T 33 sec ; Rosner 48**
- **ACL IgG : 150 U GPL (IgM-) ; anti B2 GP1 + IgG (IgM-)**

Au vu de ces résultats quelles investigations vous semblent importantes ?

- **Recontrôler la biologie à 12 semaines**
- **Faire un « staclot » LA**
- **Faire un DRVVT**
- **La montrer « rapidos » à l'interniste** ++++
- ~~**L'envoyer skier aux menuires**~~
- **Faire une bandelette urinaire**
- **Faire un bilan auto immun**

Résultats

Contrôle à 12 semaines identique

Staclot LA+

DRVVT + (screen et confirm.)

TTD+

FAN > 1/ 1000 ; Ac anti DNA natif + ; Ac anti Sm+

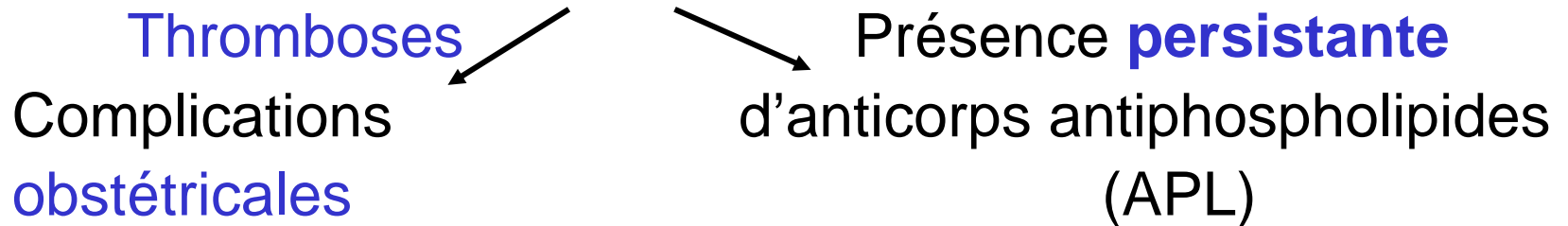
SAPL secondaire ; maladie lupique

Syndrome des Antiphospholipides

(SAPL)

SAPL

syndrome caractérisé par l'**association** de manifestations **cliniques** et **biologiques**



- **Tests de coagulation PL dépendants**
 - Anticoagulant circulant de type lupique (lupus anticoagulant = LA) ou antiprothrombinase
- **Tests ELISA**
 - Anticorps anticardioline
 - Anticorps anti- β 2-Glycoprotéine I

SAPL critères cliniques de Sapporo

Wilson et al., arthritis rheuma 1999;42(7)1309-11

- **Thromboses :**

- Un ou plusieurs épisodes de thromboses artérielles ou veineuses quel que soit l'organe et le tissu.
- Confirmé par l'imagerie, le Doppler ou l'histopathologie qui ne doit pas montrer de vascularite.

- **Manifestations obstétricales:**

- Une ou plusieurs morts foetales (>10sem) inexpliquées (morphologie normale)
- Un ou plus enfant prématuré (<34sem) due à une éclampsie ou à une insuffisance placentaire
- 3 ou plus avortements spontanés (<10 sem) sans cause anatomique ou hormonale ni génétique

SAPL Critères biologiques Sapporo

Wilson et al., arthritis rheum 1999;42(7)1309-11

- **Anticorps anticardiolipine**
 - IgG et/ou IgM à des taux moyens ou forts, retrouvés à 2 occasions (> 6 sem) mesurés par un ELISA standardisé détectant les anticorps anticardiolipine β 2GPI dépendants. et/ou
- **Lupus anticoagulant (ACC antiprothrombinase)**
 - Détecté selon les recommandations de l'ISTH à 2 occasions (>6sem)

amendements de Sydney (ISAPA - 2004)

Actualisation des critères de Sapporo (1)

Miyakis, Lockshin et coll. *J. thromb. Haemost.* 2005 ; 3: 1-12

- **Un SAPL est présent si présence de au moins 1 critère clinique et au moins 1 critère biologique est présent**
- **Le diagnostic de SAPL ne doit pas être porté si le temps séparant le critère clinique du critère biologique est < 12 semaines ou > 5 ans**
- **La présence de facteurs thrombophiliques héréditaires ou acquis n'élimine pas le diagnostic de SAPL. Cependant on peut identifier 2 sous-groupes de SAPL :**
 - **présence**
 - **absence de facteur de risque surajouté de thrombose.**

Actualisation des critères de Sapporo (2)

Miyakis, Lockshin et coll. *J. thromb. Haemost.* 2005 ; 3: 1-12

Critères cliniques

• 1) Thromboses

- 1 ou plusieurs thromboses artérielles et/ou veineuses et/ou atteinte des petits vaisseaux quelque soit le tissu ou l'organe (ces thromboses doivent être confirmées par des moyens objectifs ; en cas d'atteinte des petits vaisseaux l'analyse histologique ne doit pas montrer de réaction inflammatoire au niveau du vaisseau)(les TV superficielles ne sont pas incluses dans les critères cliniques)
- La coexistence de facteurs de risque acquis ou constitutionnels de thrombose artérielle (age > 55 ans chez l'homme ou > 65 ans chez la femme ; HTA, diabète, ↑LDL, ↓HDL, tabac, ATCD familiaux CV précoces , microalbuminurie, DFG < 60ml/mn, obésité) ou veineuse (thrombophilie, contraceptifs oraux, syndrome néphrotique, cancer, immobilisation, chirurgie) ne doit pas faire récuser le diagnostic ; Le SAPL doit alors être classé en (a) présence de FDR surajoutés ou (b) absence de FDR surajoutés

• 2) Pathologies obstétricales

- a) 1 ou plusieurs morts fœtales inexplicées d'1 fœtus morphologiquement normal survenu après la 10ème semaine
- b) 1 ou plusieurs enfants prématurés de morphologie normale < 34 semaines en rapport avec une éclampsie ou des critères reconnus d'insuffisance placentaire (tests fœtaux anormaux ; anomalies doppler ; oligohydramnios ; hypotrophie du NN < 10ème percentile)
- c) ≥ 3 fausses couches spontanées avant la 10ème semaine, en l'absence d'anomalie anatomique ou hormonale maternelle et en l'absence d'anomalies chromosomiques paternelles ou maternelles

Actualisation des critères de Sapporo (3)

Miyakis, Lockshin et coll. *J. thromb. Haemost.* 2005 ; 3: 1-12

Critères biologiques

- **1) Lupus anticoagulant détecté au moins à 2 occasions consécutives séparées d'au moins 12 semaines**
- **2) Anticorps anticardioline IgG ou IgM en ELISA (taux > 40 U GPL ou MPL ou > 99ème percentile) détecté au moins à 2 occasions consécutives séparées d'au moins 12 semaines**
- **3) Anticorps anti β 2 GP1 IgG et/ou IgM (titre > 99ème percentile) détecté au moins à 2 occasions consécutives séparées d'au moins 12 semaines**

Classification biologique des SAPL

Type I : > 1 critère biologique

Type IIa : LA isolé

Type IIb : ACL isolés

Type IIc : anti β 2 GP1 isolés

Autres manifestations « associées »

- **Cliniques :**

- Pathologie valvulaire cardiaque
- Livedo réticulaire
- Thrombopénie <100 G/L
- Néphropathie
- Manifestations neurologiques

- **Biologiques**

- Antiphosphatidyl serine (aPS)
- Antiphosphatidyl ethanolamine
- Anti prothrombine (aPT)
- aPS/aPT
- Ac anti-mitochondries de type M5



PRESENCE APL NON SPECIFIQUE DU SAPL

- **Infections: Syphilis, VIH, Hépatites virales, MNI, Varicelle, Fièvre Q, Lèpre...**
- **Médicaments: Neuroleptiques, β bloquants, Quinidiniques, Interferon α ...**
- **Affections malignes: tumeurs solides ou hémopathies (dysglobulinémies monoclonales)**
- **Maladies autoimmunes : PR, Sjögren, SEP etc.**

SAPL primaire et secondaire

- **SYNDROME PRIMAIRE :**

Aucun des critères du lupus ARA (**révisés 1997**)

- **SYNDROME SECONDAIRE ou ASSOCIE :**

4 critères = Lupus

2 ou 3 critères « lupus like disease »

SAPL : diagnostic biologique

Brandt JT, Thromb Haemost. 1995;74:1185-90

- **Lupus anticoagulant (ACC antiprothrombinase)**
 - **Tests de dépistage : TCA, KCT, TTD, dRVVT**

 - **Non correction après mélange**

 - **Confirmation PL dépendance : enrichissement en PL**

 - **Exclusion d 'une autre coagulopathie :**
 - **anti-VIIIc, déficits voie endogène, etc..**

Indications recherche LA

Pengo et al *JTH* 2009 ; 7: 1737-40 ; ISTH vienne 2008

Indication faible

- Thrombose veineuse ou artérielle chez un patient âgé

Indication moyenne

- TCA long de découverte fortuite chez un patient asymptomatique
- Perte fœtale précoce spontanées et récurrentes
- TVP avec FDR chez un patient jeune

Indication forte

- VTE ou thrombose artérielle chez un patient jeune (<50 ans)
- Thrombose de site insolite
- Perte fœtale tardive
- Toute thrombose ou morbidité de la grossesse chez un patient avec MAI

Les recherches effectuées chez les patients asymptomatiques et/ou hors des catégories çï dessus ne sont pas recommandées (nombreux faux + biologiques, essais peu spécifiques)

Contraintes préanalytiques +++

Pengo et al *JTH* 2009 ; 7: 1737-40 ; ISTH vienne 2008

Prélèvement fait avant (ou à distance) de tout traitement anticoagulant

Prélèvement sur tube citraté (9:1) à 0.109M

Plasmas parfaitement déplaquettés

- Double centrifugation :

2000 g, 15 minutes, 18°C +15000 g, 5 minutes, 18 °C (J.Arnout *Thromb Haemost* 2001;86 : 83-91)

ou 2 X 2500 g, 15 minutes, 18°C (recommandé ISTH)

plaquettes < 10 G / L

- **Filtration** : (choix filtres ++) non recommandé car il existe des variables non évaluées (type de filtre, quantité de plasma filtré, perte de VwF, coûts ..)

Congélation rapide

- (20 °C < 2 semaines)

- 70°C (recommandé)

Décongélation rapide 37°C pendant 5mn ; puis mélanger ...

Dépistage

Plusieurs tests possibles

TTD

TCA, KCT

XIa - XIIa

FT- VIIA
Plp Ca⁺⁺

IXa VIIIa
Plp Ca⁺⁺

X

dRVV

Xa Va
Plp Ca⁺⁺

← LA

II → IIa

Fibrinogène → Fibrine

TCA

- Influencé par de nombreuses anomalies de la coagulation et les traitements anticoagulants (il existe des trousses APTT pouvant neutraliser l'héparine 0.8 mU/ml ; le screening parfois possible sous HBPM mais attention Xa/IIa et posologies (prudence ++++))
- Sensibilité variable des différents réactifs commerciaux

TCA allongé dans 45%-70% des cas
Sensibilités au LA des réactifs TCA

| REACTIFS | T + 94B3 / T |
|---------------------|---------------------|
| PTT-LA Stago | 1.65 |
| Silimat BioMérieux | 1.60 |
| Platelin LS Organon | 1.57 |
| Actimat BioMérieux | 1.36 |
| APTT Organon | 1.36 |
| PTT Automate Stago | 1.33 |
| CK Prest Stago | 1.19 |
| Actin FS Dade | 1.17 |

dRVVT

Tps de Venin de Vipère Russel Dilué

- Activation directe du Xa avec le venin, en présence de PL (faible ou forte concentration) et de Ca^{2+}
- Insensible aux variations d'amont
- Meilleure sensibilité aux anti β_2 GP-I et donc vis-à-vis du risque thrombotique suggérée, controversée
- Plusieurs tests commercialisés
- Venins de différentes origines (sensibilité différente ?)
- Insensible à l'héparine jusqu'à 0.8 UI/ml(kits Stago, IL)

Temps de thromboplastine diluée

- Réduction de la concentration en thromboplastine
- Thromboplastine recombinante recommandée
- dilution en tampon calcique (1/500 Thromborel ou 1/100 Innovin)
- Technique maison : le moins coûteux
- Tests récemment commercialisés
- Parait avoir une moins bonne sensibilité
- Faux + si hyperfibrinogénémié
- De préférence en mélange témoin + échantillon

Tests de dépistage à choisir

Pengo et al *JTH* 2009 ; 7: 1737-40 ; ISTH vienne 2008

- ❑ **2 tests basés sur des principes différents** (risque de faux + trop élevé si plus de 2 tests sont effectués)(mais aucun test isolé n'est sensible à 100%)(sensibilité TCA 45%-70% ; choisir réactif sensible)
- ❑ **dRVVT devrait être le 1er test considéré** ; test de dépistage le plus robuste (Urbanus *Blood Rev.* 2008 ; 2:93-105) ; spécifique pour les patients à risque thrombotique (Galli *Blood* 1995 ; 86: 617-23)
- ❑ **Le 2ème test devrait être un TCA sensibilisé (tx faible en PL et silice comme activateur) car sensible** (Arnout *Thromb. Haemost.* 1999 ; 81: 929-34)
 - ❑ Kaolin non recommandé (peu reproductible) ; Ac. Ellagique non recommandé (peu sensible LA) ; TTD non recommandé (résultats hétérogènes dépendant de la thromboplastine) ; Textarine/Ecarine non recommandés (absence de trousse commerciale standardisée)(non interprétable si TT allongé)
- ❑ **Un LA est positif si 1 de ces 2 tests est +**
- ❑ **Interprétation** : en fonction du 99ème percentile obtenu par des plasmas de donneurs sains

Effet inhibiteur

Tests de Mélange

Pengo et al *JTH* 2009 ; 7: 1737-40 ; ISTH vienne 2008

- ❑ Le pool « normal » doit être idéalement de préparation « maison » (difficilement réalisable : législation)

Double centrifugation, congélation -70°C

Des pools commerciaux lyophilisés ou congelés peuvent cependant être utilisés

- ❑ Mélange 1:1 doit être effectué ; test non possible si le plasma pool contient de l'héparine ; pas de pré-incubation 30 mn
- ❑ Le LA ne peut être déterminé si le TT du plasma à tester est allongé
- ❑ Interprétation : Rosner $((T+M)-T) \times 100 / M$

Confirmation

Tests de confirmation

- ❑ Raccourcissement du test allongé par ajout de phospholipides
 - Extraits plaquettaires (Triplet) : Staclot PNP
 - Test de Rosove : TCA réalisé avec une céphaline 4 fois plus concentrée
- ❑ Tests commercialisés Screen/Confirm
 - PL en phase hexagonale (Rauch) : Staclot LA
 - dRVV confirm

Tests de Confirmation

Pengo et al *JTH* 2009 ; 7: 1737-40 ; ISTH vienne 2008

- ❑ Le principe est d'augmenter la concentration en PL par rapport aux tests de screening
- ❑ On doit utiliser des PL en bi-couche ou en phase hexagonale ; Les plaquettes congelées/décongelées ne sont pas recommandées
- ❑ Expression des résultats : en ratio par rapport au pool témoin ; faire une conclusion présence/absence

Interprétation des résultats

Pengo et al *JTH* 2009 ; 7: 1737-40 ; ISTH vienne 2008

- ❑ Prudence dans l'interprétation en phase thrombotique aigue ou les patients peuvent avoir HNF/AVK ; + facteur VIII augmenté
- ❑ A comparer à aCL et anti β 2 GP1 ; si LA « isolé » attention aux faibles + ou aux non spécifiques de SAPL
- ❑ Patients sous AVK
 - ❑ Il est recommandé de faire les tests 1 à 2 semaines après arrêt ou si INR < 1.5 (switch HBPM recommandé avec arrêt HBPM 12h avant prélèvement)
 - ❑ Si INR 1.5-3 on peut éventuellement faire le test mélange mais l'interprétation peut être difficile
 - ❑ Textarine/ecarine non recommandé

Exclusion d'une autre anomalie

- Prise itérative d'anticoagulants
- Déficits en facteurs : Dosages des facteurs
(possibles déficits artéfactuels : dilutions ++)
- Anti Facteurs : attention aux auto anti VIII +++++
(clinique +++ et biologie +)

Discordances ELISA aCL / a β 2GP1

- **aCL positif / a β 2GP1 négatif :**
 - aCL β 2GP1 indépendants : infections, tumeurs
 - autres cofacteurs: C4bBP, LPSBP, antithrombine/IIa
 - Ac ne reconnaissant que la β 2GP1 animale
- **aCL négatif / a β 2GP1 positif :**
 - Ac ne reconnaissant que la β 2GPI humaine
 - épitopes situés au niveau du site de liaison au PL
 - variant : syndrome anti-cofacteur

Anti- β 2GPI, aCL et SAPL

| | Spécificité | Sensibilité | VPPositive |
|----------------|-------------|-------------|------------|
| aCL | 54% | 87% | 34.6% |
| a β 2GPI | 98% | 54% | 87.5% |

M.Sanmarco, J Lab Clin Med; 1997, 129(5):499-506

Syndrome catastrophique des APL (CAPS)

- Survenue brutale d'une défaillance multiviscérale chez un patient avec aPL avec syndrome primaire ou LES
- Douleurs abdominales, dyspnée ou détérioration de l'état de conscience
- Progression rapide
- Facteurs déclenchants dans 50%
- Mortalité élevée
- Traitement précoce et agressif nécessaire

Syndrome catastrophique des APL (CAPS)

Microangiopathie thrombotique affectant de multiples organes dans un délai court :

- **Reins 78 %** : I Rénale, HTA maligne/sévère
- **Poumons 66%** : SDRA: 34%, EP multiples: 16%
- **Systeme nerveux central 56%** : confusion, somnolence, infarctus majeur: 18%, thrombose vx rétiniens: 14%
- **Cœur 50%** : myocarde: 36%, valvulopathie: 32%
- **Peau 50%** : livedo, nécrose / gangrène, purpura, H.S.U.F.M.
- CIVD dans 25 % des cas décès 1/2 défaillance multiviscérale

Thromboses veineuses splanchniques
primitives (hors cirrhose/néoplasie/infections/trauma)

| | Thromboses portales | Budd-Chiari |
|---------------------|----------------------------|--------------------|
| | % | % |
| SMP | 20-40 | 40-50 |
| SAPL | 6-19 | 4-25 |
| HPN | 0-2 | 0-4 |
| Behcet | 0-31 | 0-33 |
| V Leiden | 6-32 | 6-32 |
| Mutation II | 14-40 | 5-7 |
| Déficit PC | 0-26 | 10-30 |
| Déficit PS | 2-30 | 7-20 |
| Déficit AT | 0-26 | 0-23 |
| Idiopathique | 20 | |

Cohen et al. *Am. J. Med* 1992 ; 92: 173-182 ; Spahr et al. *N. engl. J. Med* 2009 ; 113: 5031-32
 Condat *STV* 2002 ; 14: 347-49 ; Plessier *STV* 2009 ; 21: 140-50

En prime une histoire très rare de
thrombose portale

Non repertorié dans les causes classiques

Mr M. , 54 ans, vu en avril 2006

Douleurs abdominales +++

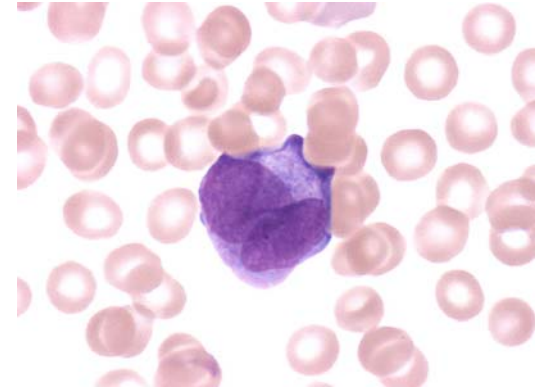
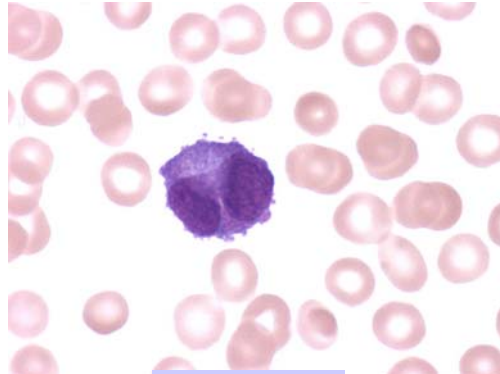
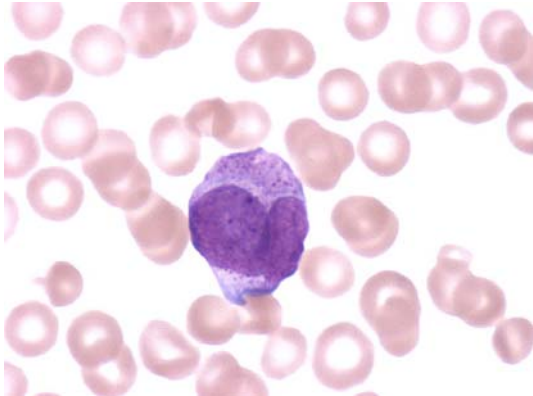
- **ATCD IDM : adressée urgences cardio par son généraliste**
- **Palpation : défense abdo**
- **Adressée en chirurgie**
- **Bilan pré-op**
 - **GB 20 G/L**
 - **Hb 9.2 gdl**
 - **Plaq 12 G/L**

Intervention « repoussée » par l'anesthésiste
Echo abdo : thrombose massive de la veine porte

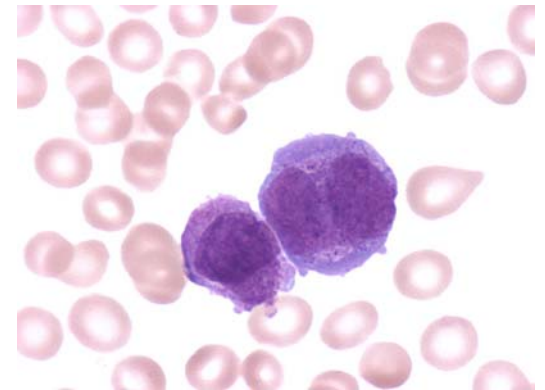
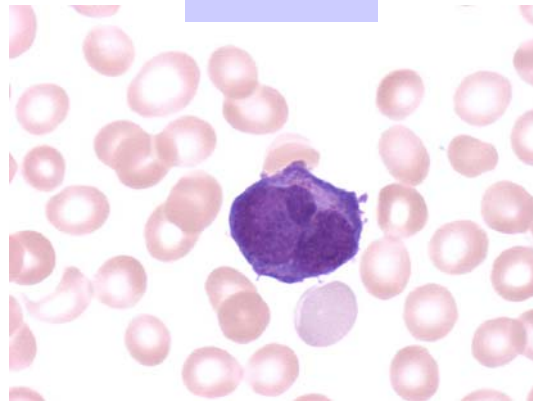
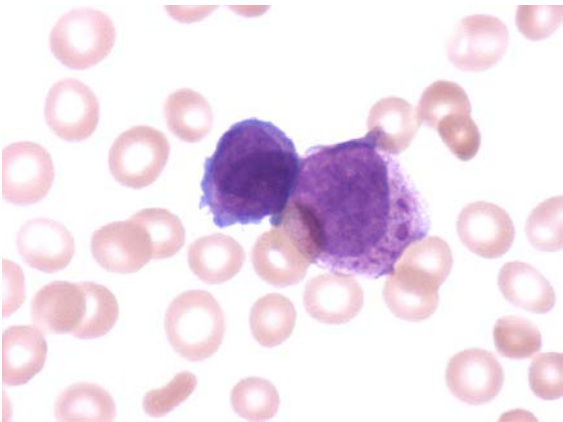
Que proposez vous ?

- **C'est encore le labo qui « dérape » : Je Contrôle la NFS sur un 2 ème tube**
- ~~**J'insiste pour l'intervention : le ventre est « chirurgical »**~~
- **Avec 12000 plaquettes c'est peut être un syndrome catastrophique des APL**
- **Je regarde le frottis sanguin**
- ~~**Je recherche une IIPN : forme avec bicytopenie**~~

Frottis sanguin



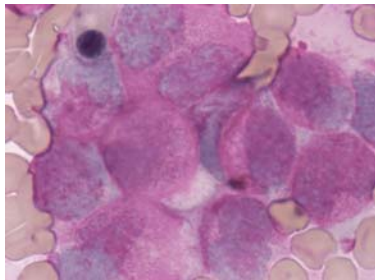
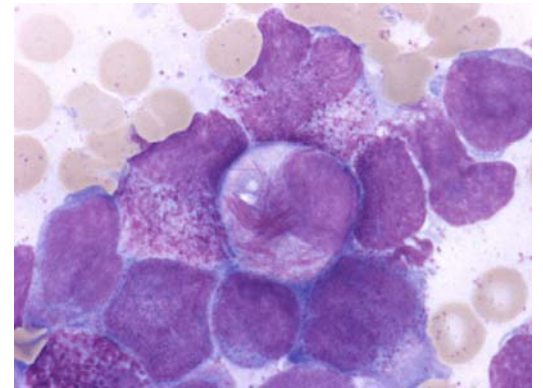
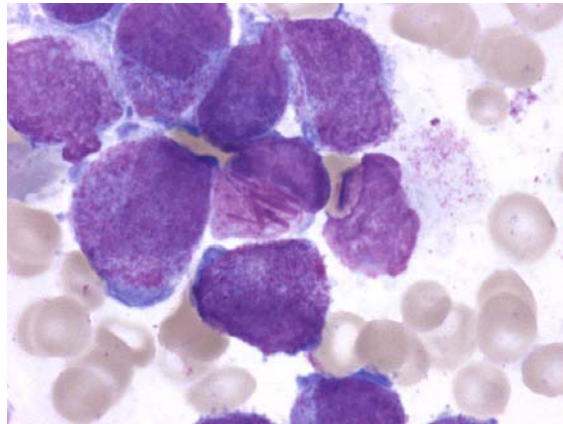
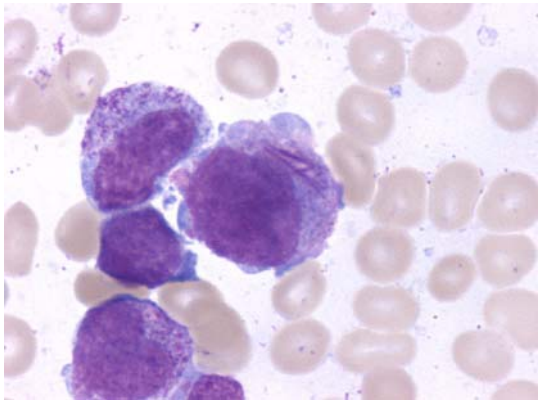
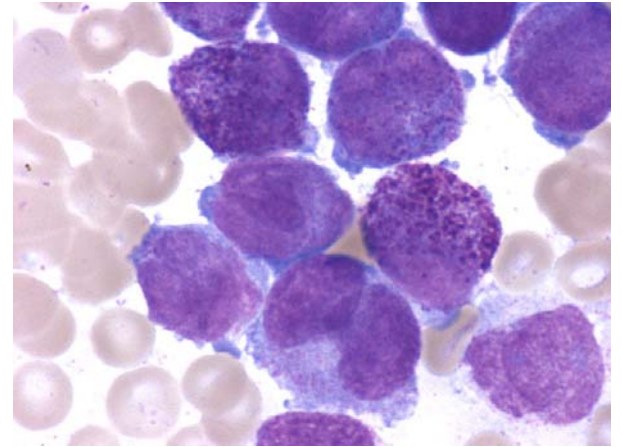
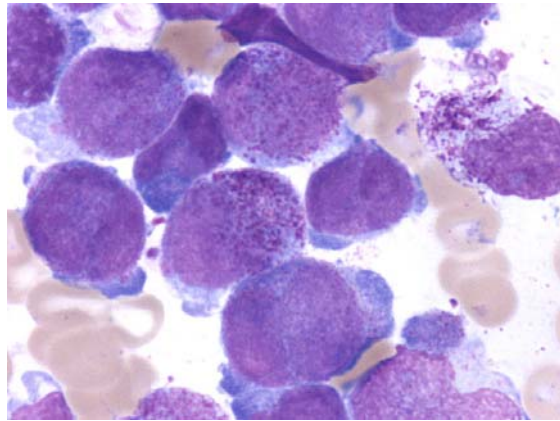
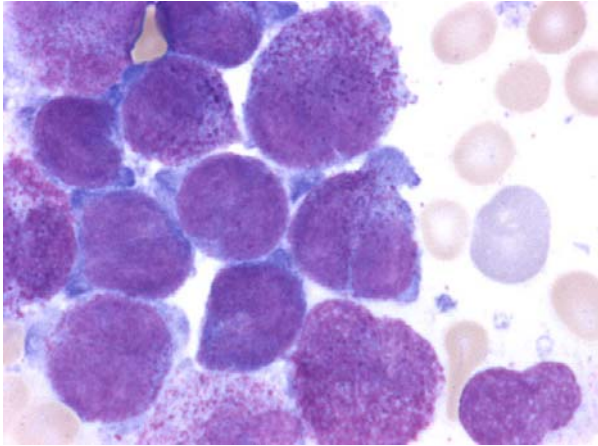
70%



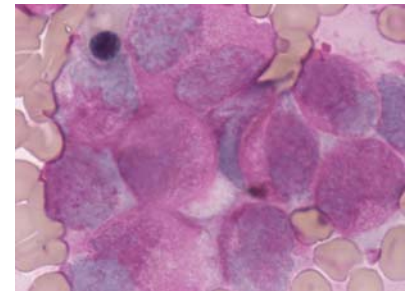
Que faites vous ?

- 1) Rien, c'est des monocytes « banals »,
c'est pas le problème
- 2) C'est probablement une thrombose
dans un cadre de SMP/MDS type LMMC
- 3) Myélogramme
- 4) BOM

Moelle



95%



Bilan complémentaire

- **TP 35% ; TCA 47 sec ; I 0.9 g/l ; Facteur V 25% ; CS +++++ ; D-Di +++++**
 - **Caryotype t (15;17)**
 - **PML-RARA+**
-
- **Un dogme : Une LA peut être révélée par tout et n'importe quoi !!!!**