

## G. Abetel A. Angelillo- Scherrer

Dr Gilbert Abetel  
Médecine interne  
Place du Marché 6, 1350 Orbe

Pr Anne Angelillo-Scherrer  
Médecine interne et hématologie  
Clinique universitaire et laboratoire  
central d'hématologie  
Hôpital de l'Île/Hôpital universitaire  
de Berne, 3010 Berne  
anne.angelillo-scherrer@insel.ch

### Coordination rédactionnelle

Dr Pierre-Alain Plan

Rev Med Suisse 2014; 10: 1028-33

Il s'agit d'un patient actuellement âgé de 78 ans, qui a consulté pour la première fois en 1977, à l'âge de 42 ans, en raison de céphalées frontales et de cervicalgies présentes depuis plusieurs années. Le patient pesait 91 kg pour 180 cm (IMC : 28,1 kg/m<sup>2</sup>) et l'examen clinique était sans particularité, avec une TA à 130/90 mmHg, un pouls régulier à 80/minute, une nuque souple et un examen neurologique normal.

Au mois de mai de la même année, après que le patient ait présenté des céphalées intenses et inhabituelles pendant quatre jours, il est vu en urgence à son domicile en raison d'un état confusionnel et d'un hémisyndrome moteur gauche. Il est alors hospitalisé en urgence au CHUV où son état s'aggrave dans la soirée. Le diagnostic, posé le lendemain par angiographie carotidienne, est celui d'une occlusion du sinus longitudinal supérieur. Le patient reçoit alors de l'héparine non fractionnée (Liquémine), de la dexaméthasone et du phénobarbital. Son état s'améliore lentement, mais il rechute deux semaines plus tard, 48 heures après l'arrêt de la Liquémine et de la dexaméthasone. Le traitement est repris avec un bon effet et une récupération quasi complète. Un traitement de Sintrom est alors instauré pour trois mois au moins.

Le traitement de Sintrom sera finalement poursuivi ambulatoirement sans problème

# Thrombophilie : quand y penser ?

pendant douze ans. Sur préavis d'un neurologue, ce traitement est alors remplacé par 100 mg/jour d'aspirine avec, comme objectif, son interruption après six mois environ. Le traitement antiagrégant plaquettaire sera néanmoins poursuivi au long cours en raison d'une insuffisance artérielle des membres inférieurs avec médiacalcosse et la présence d'artères incompressibles.

Treize ans plus tard, à la fin 2002, le patient bénéficie de la pose d'une prothèse fémoropatellaire droite, sans problème, sous prophylaxie d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) puis d'aspirine.

Au printemps 2008, survient une micro-perforation cornéenne gauche d'origine probablement auto-immune. Le bilan sanguin effectué au CHUV à cette occasion révèle un facteur rhumatoïde légèrement augmenté à 70 UI/ml (norme < 30/ml), le HLA-B27 et les anticorps anticardiolipine sont négatifs. Ces derniers se révéleront toutefois positifs à deux reprises lors de dosages effectués deux mois plus tard.

A la fin de la même année, une hernie discale L4-L5 gauche est traitée de manière conservatrice. L'aspirine est stoppée et le patient reçoit de la prednisonne (dose initiale de 40 mg/jour) à doses dégressives jusqu'en février 2009.

Fin mars 2009, le patient est hospitalisé en raison d'une embolie pulmonaire massive confirmée par angio-CT. La recherche d'un processus tumoral est négative et un traitement de Sintrom est à nouveau initié. Les examens effectués à cette occasion révéleront une mutation hétérozygote pour le facteur V Leiden mais pas de mutation de la prothrombine.

En juin, le diagnostic de syndrome antiphospholipides, primaire ou secondaire, lié à une éventuelle connectivite (sans atteinte articulaire) est posé, ce qui pose l'indication à un traitement anticoagulant sur le long terme.

Enfin, au mois de décembre de la même année, le patient présente encore une brusque dyspnée à l'effort avec malaise syncopal. L'examen clinique révèle une TA à 140/80 mmHg, un pouls régulier à 76/minute et un souffle d'insuffisance mitrale d'intensité 3/6. L'échocardiographie montre un épaississement du feuillet mitral postérieur avec rupture de cordage et une insuffisance valvulaire de degré III-IV. Deux semaines plus

tard, après plasmaphérèse, le patient subit alors une annulo-valvuloplastie selon Carpentier en circulation extracorporelle. Dans les suites opératoires, il présente des épisodes de fibrillation auriculaire et de flutter lents qui nécessitent la pose d'un stimulateur cardiaque DDD.<sup>a</sup>

A ce jour, l'évolution du patient est satisfaisante sous traitement d'atorvastatine 20 mg/jour, de métoprolol retard 100 mg/jour et de Sintrom. A noter toutefois, à la fin 2012, un état fébrile à 39°C associé à une hématurie massive, secondaires à une infection urinaire à *E. coli*. Le traitement de Sintrom n'a pas été modifié et l'infection a bien répondu aux antibiotiques.

## QUESTIONS AU SPÉCIALISTE

**Quelle est la prévalence des thrombophilies ? Quand faut-il penser à un syndrome des antiphospholipides (APL), en particulier chez l'homme ?**

La thrombophilie peut être définie comme une anomalie héréditaire ou acquise de l'hémostase qui prédispose aux thromboses.<sup>1</sup> Les thrombophilies héréditaires habituellement recherchées sont : le déficit en antithrombine, les déficits en protéines C ou S, la mutation R506Q du gène *F5* (facteur V Leiden), la mutation G20210A du gène de la prothrombine. A cette liste, il est possible d'ajouter la recherche des anticorps APL (anticoagulant lupique, anticorps anticardiolipine, anticorps anti-β2-glycoprotéine I) et celle de l'élévation de l'homocystéine à jeun et de certains facteurs de la coagulation (fibrinogène, facteurs VIII, IX, XI). Le taux de ces facteurs est en partie déterminé génétiquement. Toutefois, le taux de facteur VIII augmente avec l'âge et en cas de maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Parfois, certains laboratoires offrent la recherche de certains polymorphismes dont l'implication clinique est incertaine (par exemple, MTHFR 677TT, PAI-1 4G/5G, les deux étant tout au plus faiblement associés à la MTEV).<sup>2,3</sup> Le **tableau 1** indique la prévalence des thrombophilies les plus couramment recherchées ainsi que le risque relatif estimé pour un premier événement et celui pour une récurrence.

<sup>a</sup> Dispositif qui stimule les deux cavités (oreillette et ventricule), écoute les deux cavités, et répond aux deux modes de fonctionnement (inhibition et déclenchement).

**Tableau 1. Thrombophilie: prévalence et augmentation du risque relatif de maladie thromboembolique veineuse (MTEV)**

|  | Mutation F5 R506Q (facteur V Leiden)* | Mutation F2 G20210A (pro-thrombine)* | Anticoagulant lupique | Anticorps anticardiolipine | Anticorps anti-β2-glycoprotéine I | Déficit en antithrombine | Déficit en protéine C | Déficit en protéine S | Hyperhomocystéinémie |
|--|---------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
|  | Anticorps antiphospholipides          |                                      |                       |                            |                                   |                          |                       |                       |                      |
| Prévalence dans la population générale   | 3-7%                                  | 0,7-4%                               | 1-8%                  | 5%                         | 3,4%                              | 0,02%                    | 0,2%                  | 0,03-0,13%            | 5-10%                |
| Risque relatif pour un premier événement | 5-7                                   | 2-3                                  | 3-10                  | 0,7                        | 2,4                               | 15-20                    | 15-20                 | 15-20                 | 1,5-2,5              |
| Risque relatif pour une récurrence       | 1,4                                   | 1,4                                  | 2-6                   | 1-6                        | –                                 | 1,9-2,6                  | 1,4-1,8               | 1-1,4                 | 2,5                  |

\*Porteurs(euses) hétérozygotes.

(Adapté de: Middeltorp S, et al. Br J Haematol 2008; Van der Griend R, et al. Neth J Med 2000; Meinardi JR, et al. Br J Haematol 2002; Lijfering WM, et al. Br J Haematol 2010).

Le diagnostic de syndrome des APL est posé sur la base de critères d'une part, cliniques et d'autre part, biologiques (tableau 2).<sup>4</sup> Les critères cliniques comprennent les thromboses veineuses et artérielles et des pathologies obstétricales. Les critères biologiques comprennent trois types d'anticorps: l'anticoagulant lupique, les anticorps anticardiolipine et les anticorps anti-β2-glycoprotéine I. Il s'agit donc d'un syndrome clinico-biologique. En plus, il existe des éléments cliniques ou biologiques qui ne font pas partie des critères diagnostiques, car ils ne sont pas spécifiques, mais sont fréquemment observés chez les patients avec un syndrome des APL. Il s'agit, par exemple, de manifestations cardiaques d'origine valvulaire ou neurologiques, d'un livedo réticulaire, d'une néphropathie ou d'une thrombopénie.

Ce patient a souffert de céphalées depuis plusieurs années avant de consulter en urgence pour des céphalées intenses survenues dans le cadre d'une thrombose du sinus longitudinal supérieur. Par contre, nous ignorons depuis quand il présente des anticorps APL. Il n'est donc pas possible d'affirmer que les céphalées font partie d'un syndrome des APL, de même que la thrombose veineuse sinusienne. Le diagnostic de syndrome des APL n'est en effet posé que 32 ans plus tard, à l'occasion d'un second événement thromboembolique veineux, à savoir une embolie pulmonaire massive.

Enfin, quelques mois après l'épisode d'embolie pulmonaire massive, le patient a présenté un épaississement du feuillet mitral postérieur avec rupture de cordage et une insuffisance valvulaire nécessitant une valvuloplastie. Les lésions inflammatoires des valves cardiaques sont une complication

classique du syndrome des APL. Il n'est donc pas exclu que cette pathologie se soit développée dans ce contexte.

**A partir de quel moment faut-il demander des examens lorsqu'on suspecte une thrombophilie et lesquels (TP, aPTT, protéines S et C, facteur V Leiden, fibrinogène, anticorps antiphospholipides, autres)? En cas de résultat négatif, faut-il effectuer de nouveaux dosages? Et si oui, à quel(s) intervalle(s)?**

Une thrombophilie est souvent mise en évidence chez les patients qui présentent un événement thromboembolique veineux (tableau 1). Toutefois, le fait que les résultats d'un bilan de thrombophilie représentent une aide à la prise en charge clinique des patients n'est pas établi.<sup>3</sup> Les patients qui

ont présenté un événement thromboembolique veineux et qui ont une thrombophilie, ont un risque de récurrence tout au plus légèrement augmenté (tableau 1). Le dépistage systématique d'une thrombophilie héréditaire lors d'un premier événement thromboembolique veineux n'est donc pas indiqué.<sup>1</sup> La décision de poursuivre une anticoagulation sur le long terme se base sur les facteurs de risque thromboemboliques veineux (maladie thromboembolique veineuse non provoquée, > 1 épisode) et sur les risques hémorragiques liés à l'anticoagulation, et non sur la présence d'une thrombophilie héréditaire.<sup>1</sup>

Le dépistage d'une thrombophilie héréditaire peut influencer la durée de l'anticoagulation chez des patients sélectionnés, comme ceux qui ont une anamnèse familiale très riche en événements thromboemboliques veineux récidivants. Il n'est toute-

**Tableau 2. Syndrome des antiphospholipides: critères diagnostiques<sup>4</sup>**

| Critères cliniques   |  |
|--|--|
| Thrombose vasculaire   | Pathologie de la grossesse   |
| ≥ 1 épisode(s) de thrombose (artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux dans n'importe quel tissu ou organe)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 1 mort(s) fœtale(s) (au moins à la 10<sup>e</sup> semaine de gestation)</li> <li>• ≥ naissance(s) prématurée(s) avant la 34<sup>e</sup> semaine de gestation à cause d'une éclampsie, prééclampsie ou d'une insuffisance placentaire</li> <li>• ≥ 3 pertes (pré)-embryonnaires consécutives (avant la 10<sup>e</sup> semaine de gestation)</li> </ul> |
| Critères biologiques   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticoagulant lupique présent à ≥ 2 occasions, à 12 semaines d'intervalle</li> <li>• Anticorps anticardiolipine (IgG et/ou IgM) présents à un titre moyen ou élevé* à ≥ 2 occasions, à 12 semaines d'intervalle</li> <li>• Anticorps anti-β2-glycoprotéine I présents à un titre moyen ou élevé* à ≥ 2 occasions, à 12 semaines d'intervalle</li> </ul> |  |
| Un syndrome des antiphospholipides est présent si au moins un critère clinique et un critère biologique sont présents.   |  |
| * C'est-à-dire > 40 ou au-dessus du 99 <sup>e</sup> percentile.  |  |

fois pas possible de donner une recommandation sur la manière de sélectionner ces patients.<sup>1</sup> Les tests habituellement compris dans le bilan de thrombophilie sont indiqués dans le **tableau 3**. Ils s'accompagnent d'une mesure du temps de prothrombine (TP) et du temps de thromboplastine partielle activé (aPTT) ainsi que d'une analyse de la formule sanguine complète.

Si ces tests sont normaux, il n'y a pas d'indication à les répéter, sauf éventuellement en cas de nouvel événement thromboembolique veineux et uniquement pour ce qui concerne les tests diagnostiques pour des facteurs de risque acquis (par exemple, les anticorps APL). Si l'on met en évidence des anticorps APL à l'occasion du bilan de thrombophilie, il est requis de répéter les analyses positives douze semaines après (voir aussi **tableau 2**). Il n'est pas recommandé d'effectuer une recherche d'anticorps APL au moment de l'épisode aigu. Lorsqu'un patient présente un syndrome des APL, il est nécessaire de le revoir en consultation de manière régulière (par exemple, à trois mois, six mois et une année, puis chaque année). Lors de ces consultations, il faut réévaluer l'indication à l'anticoagulation sur le long terme, en examinant à la fois les risques thrombotiques et hémorragiques. C'est aussi l'occasion de vérifier la persistance des anticorps APL et de s'assurer que le patient ne développe pas d'autres manifestations auto-immunes.

**Le traitement à vie par antivitamine K (AVK) est-il justifié? Quelle est la place des nouveaux anticoagulants, de l'aspirine et des nouveaux antiagrégants? Chez ce patient, le remplacement du Sintrom par un des nouveaux médicaments est-il justifié/nécessaire?**

Le risque relatif estimé de récurrence d'un événement thromboembolique veineux n'est pas le même en fonction de la présence ou non d'un facteur de risque transitoire, qu'il soit chirurgical ou non chirurgical, au moment du premier événement thromboembolique veineux.<sup>5</sup> Donc, pour pouvoir décider de la durée d'une anticoagulation, il faut tout d'abord déterminer si un facteur de risque transitoire était ou non présent au moment de l'événement thromboembolique veineux. Si un facteur de risque transitoire chirurgical ou non chirurgical était présent, une anticoagulation thérapeutique d'une durée de trois mois est suffisante.<sup>5</sup> En revanche, si l'événement thromboembolique veineux n'était pas provoqué et que le risque hémorragique en cas d'anticoagulation thérapeutique est jugé faible, une anticoagulation sur le long terme peut être envisagée. Toutefois, l'indication à celle-ci devra être réévaluée régulièrement et l'avis du patient pris en compte. Dans le cas présent, il faut relever un épisode de hernie discale pour lequel on ignore si le patient a été immobilisé et

si oui, jusqu'à quand par rapport au dernier événement thromboembolique veineux. Nous pourrions donc, pour ce patient, retenir soit la présence d'un facteur de risque transitoire non chirurgical (risque relatif estimé de récurrence à cinq ans en l'absence d'anticoagulation : 15%), soit une absence de facteur de risque transitoire et décider qu'il s'agit d'un événement thromboembolique non provoqué (risque relatif estimé de récurrence à cinq ans en l'absence d'anticoagulation : 30%).<sup>5</sup>

Il faut aussi relever, dans les antécédents du patient, une thrombose veineuse cérébrale 32 ans auparavant. Suite à la thrombose veineuse cérébrale, le patient avait bénéficié d'une anticoagulation orale thérapeutique pendant douze ans, suivie d'une prophylaxie par aspirine seule. Au moment de la survenue de l'embolie pulmonaire, le patient n'est plus sous aspirine depuis environ deux mois. Le diagnostic de syndrome des APL est posé un mois après la survenue de l'embolie pulmonaire.

Chez ce patient, indépendamment de la présence ou non d'un facteur de risque thromboembolique veineux transitoire au moment de l'événement de 2009, nous sommes en présence d'un syndrome des APL. Les patients avec un syndrome des APL, chez qui des anticorps APL sont présents de manière persistante, ont un risque augmenté de récurrence de thrombose. Toutefois, comme les évidences disponibles sont ac-

**Tableau 3. Thrombophilie: quels tests effectuer et quand?**

Un bilan de thrombophilie s'accompagne habituellement d'une mesure du TP et de l'aPTT ainsi que d'une analyse de la formule sanguine complète. AVK: antivitamines K; PTT-LA: PTT lupus sensible; dRVVT: temps de Russel dilué; TP: temps de prothrombine; aPTT: temps de thromboplastine partielle activé.

| Facteurs de risque                             | Tests de dépistage   | Tests de confirmation                   | Ne pas effectuer dans les conditions suivantes   |
|--|--|---|--|
| Déficit en antithrombine                       | Activité de l'antithrombine  | Antithrombine antigénique               | Héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire, insuffisance hépatique, coagulation intravasculaire disséminée, syndrome néphrotique  |
| Déficit en protéine C                          | Activité de la protéine C  | Protéine C chromogénique et antigénique | AVK, carence en vitamine K, insuffisance hépatique, coagulation intravasculaire disséminée   |
| Déficit en protéine S                          | Protéine S libre   | Protéine S totale et coagulante         | AVK, carence en vitamine K, insuffisance hépatique, coagulation intravasculaire disséminée, grossesse, contraception orale, substitution hormonale |
| Facteur V Leiden                               | Résistance à la protéine C activée (RAPC)  | Facteur V Leiden (PCR)                  |  |
| Mutation de la prothrombine                    | Recherche de la mutation de la prothrombine (PCR)  |   |  |
| Lupus anticoagulant                            | Deux tests coagulants: par exemple: PTT-LA et dRVVT. Un anticoagulant lupique est présent lorsqu'un des deux tests est positif |   | Anticoagulants: l'héparine affecte le PTT-LA et les AVK prolongent le dRVVT; avant 12 semaines suivant un événement thromboembolique aigu          |
| Anticorps anticardiolipine                     | ELISA pour les isotypes IgG et IgM   |   | Avant 12 semaines suivant un événement thromboembolique aigu   |
| Anticorps anti-β <sub>2</sub> -glycoprotéine I | ELISA pour les isotypes IgG et IgM   |   | Avant 12 semaines suivant un événement thromboembolique aigu   |
| Hyperhomocystéinémie                           | Dosage de l'homocystéine à jeun  |   |  |

tuellement peu nombreuses, il semble raisonnable de limiter dans le temps la durée de l'anticoagulation pour un premier événement thromboembolique veineux si celui-ci s'accompagnait d'un facteur de risque transitoire, réversible (événement thromboembolique veineux provoqué) chez un patient qui remplit les critères biologiques d'un syndrome des APL (figure 1).

Il faut néanmoins faire bien attention à prendre en compte le risque individuel du patient (aussi bien thrombotique qu'hémorragique) et ses préférences. Si une anticoagulation est proposée, le traitement de choix est une anticoagulation orale par AVK. Un relais par de l'héparine non fractionnée ou une HBPM peut être envisagé en fonction de la situation clinique.

Concernant les nouveaux anticoagulants oraux (c'est-à-dire apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa), rivaroxaban (Xarelto)), il n'y a pas encore de résultats d'études spécifiques à notre disposition impliquant des pa-

tients avec un syndrome des APL. Pour cette raison, il n'est pour le moment pas approprié de les administrer aux patients porteurs d'un syndrome des APL.

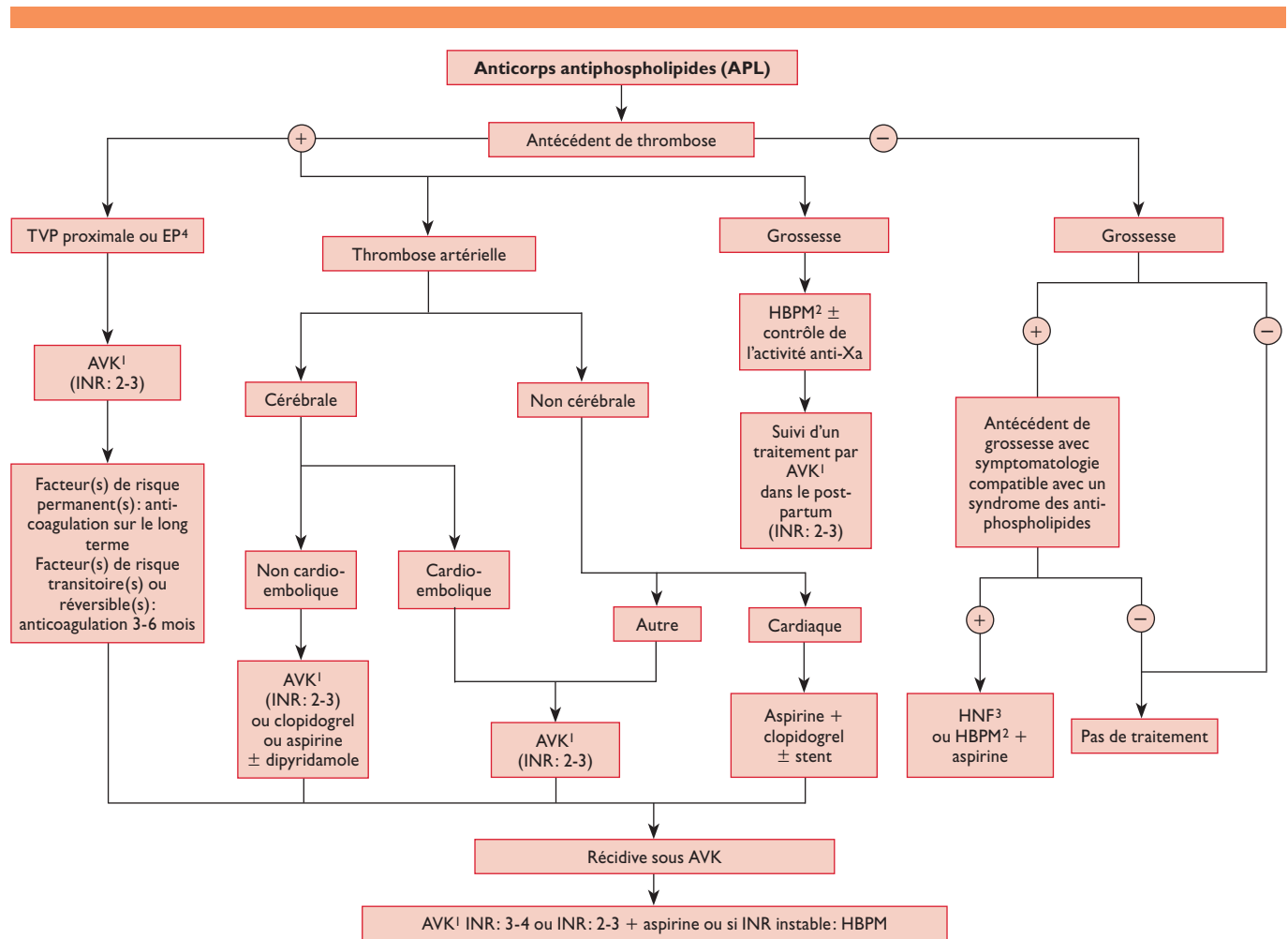
Après un premier événement thromboembolique veineux, l'aspirine pourrait remplacer les AVK après 3-12 mois chez certains patients sélectionnés<sup>6,7</sup> (risque thrombotique faible et risque hémorragique élevé, par exemple), bien que celle-ci soit moins efficace pour la prévention de la maladie thromboembolique veineuse que la warfarine (un AVK). Toutefois, l'effet de l'aspirine ou d'autres agents antiplaquettaires n'a pas été étudié dans la prévention de la récurrence de la MTEV chez les patients avec un syndrome des APL. C'est pourquoi, ce n'est pas une option thérapeutique à retenir pour ce patient.

Ma proposition pour ce patient serait de poursuivre le traitement de Sintrom de longue durée (l'embolie pulmonaire massive était le plus vraisemblablement non provo-

quée), en le réévaluant périodiquement (environ une fois par an) en tenant compte de son avis et en pesant à chaque fois les risques thrombotique et hémorragique. La figure 1 propose un algorithme pour la prise en charge thérapeutique des patients avec un syndrome des APL. Finalement, il faut se rappeler que le patient a bénéficié d'une valvuloplastie mitrale avec mise en place d'un anneau de Carpentier, ce qui en soit ne pose pas l'indication à une anticoagulation orale sur le long terme.

**Que faire en cas d'hémorragie chez les patients anticoagulés en raison d'un syndrome des APL ?**

Il faut suivre la même démarche que pour tout patient anticoagulé. Tout d'abord, il est nécessaire de déterminer la gravité de l'hémorragie. La suppression de l'anticoagulation peut-elle se faire sur quelques heures ou doit-elle être immédiate? Ensuite, il est



**Figure 1. Algorithme pour la prise en charge thérapeutique des patients avec un syndrome des antiphospholipides**

(Modifiée à partir de réf.<sup>17</sup>. Reproduite à partir de Schmidt PM, Cornu P, Angelillo-Scherrer A. Bases physiopathologiques de l'hématologie générale, Société suisse d'hématologie, <http://ssh.bio-med.ch/media/shared/uploaded/Files/2/4/0/9.pdf>).

<sup>1</sup> AVK: antivitamine K; <sup>2</sup> HBPM: héparine de bas poids moléculaire; <sup>3</sup> HNF: héparine non fractionnée; <sup>4</sup> EP: embolie pulmonaire.

nécessaire de connaître le type d'anticoagulant que le patient reçoit. Finalement, il faut déterminer le risque thrombotique pour le patient concerné en cas d'interruption du traitement anticoagulant. Si l'hémorragie est mineure, les mesures à prendre sont la suspension temporaire du traitement anticoagulant en association avec un traitement symptomatique local. Si le patient est sous AVK et que l'INR est > 10, il est proposé d'administrer de la vitamine K1 (Konakion).<sup>8</sup> Par contre, si l'INR se situe entre 4,5 et 10, l'indication à l'administration de vitamine K1 doit être évaluée au cas par cas.<sup>8</sup>

En cas d'hémorragie majeure, l'anticoagulation doit être immédiatement interrompue et le patient hospitalisé (s'il ne l'est pas déjà). L'attitude suivante peut être proposée, en fonction du type d'anticoagulation :

- **héparine non fractionnée ou HBPM**: de la protamine peut être administrée pour annuler l'effet anticoagulant.

- **Antivitamines K**: il est recommandé d'administrer un concentré de quatre facteurs du complexe prothrombinique (par exemple, Beriplex, Octaplex ou Prothromplex) plutôt que du plasma frais congelé.<sup>8,9</sup> L'effet est immédiat. En parallèle, il est nécessaire d'administrer de la vitamine K1 (Konakion), de préférence par voie intraveineuse à raison de 10 mg. Si le patient reçoit un AVK qui a une longue demi-vie (par exemple, la phenprocoumone (Marcoumar)), il pourrait s'avérer nécessaire d'administrer de la vitamine K1 quotidiennement pendant quelques jours.

- **Fondaparinux (Arixtra)**: il n'existe malheureusement pas d'antidote. Le traitement de l'hémorragie doit être avant tout symptomatique (compression mécanique, hémostase chirurgicale, remplissage vasculaire et correction hémodynamique, transfusion de produits sanguins). Si l'hémorragie ne peut pas être maîtrisée, il est possible d'administrer du facteur VII activé recombinant (NovoSeven).<sup>10</sup> L'acide tranexamique (Cyklokapron) peut être associé au NovoSeven si nécessaire. Les taux de fondaparinux peuvent être réduits d'environ 20% par l'hémodialyse.

- **Nouveaux anticoagulants oraux (Xarelto, Pradaxa, Apixaban)**:<sup>11</sup> Actuellement, nous n'avons pas d'antidote à disposition. Le traitement doit donc être avant tout symptomatique (compression mécanique, hémostase chirurgicale, remplissage vasculaire et correction hémodynamique, transfusion de produits sanguins). En cas d'échec, les approches thérapeutiques suivantes peuvent être envisagées, bien que leur efficacité n'ait pas été démontrée :

- concentrés de facteurs du complexe prothrombinique (c'est-à-dire Beriplex, Octaplex ou Prothromplex) 25-50 UI/kg IV;

- **Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA)** 30-50 UI/kg IV;

- facteur VII activé recombinant (NovoSeven);

- en cas de surdosage, l'utilisation de charbon actif peut être envisagée (jusqu'à 8 heures après le surdosage);

- une hémodialyse peut être envisagée pour le dabigatran. Le rivaroxaban n'est pas dialysable, mais pourrait être partiellement éliminé par plasmaphérèse.

### La plasmaphérèse est-elle nécessaire en cas d'opération majeure chez ces patients? Si oui, pour quel type d'intervention?

Chez les patients avec un syndrome des APL, la plasmaphérèse n'est pas proposée dans la phase préopératoire d'une intervention chirurgicale majeure. Par contre, elle peut faire partie du traitement du syndrome des APL catastrophique (CAPS) ou syndrome d'Asherson. Pour pouvoir poser le diagnostic de CAPS, quatre critères doivent être remplis: 1) l'atteinte d'au moins trois organes, systèmes et/ou tissus; 2) le développement des manifestations de manière simultanée ou en l'espace de moins d'une semaine; 3) l'évidence histopathologique de l'occlusion de petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu et 4) la présence d'anticorps APL (dans ce cas, les anticorps APL sont recherchés au cours de l'épisode aigu).<sup>12</sup> Parmi

les facteurs déclenchants d'un CAPS, il y a la chirurgie. C'est peut-être pour cela qu'une plasmaphérèse préopératoire a été effectuée chez ce patient.

Il existe des recommandations pour la prévention du CAPS en période périopératoire. La première condition est de pratiquer l'intervention chirurgicale seulement s'il n'y a pas d'alternative. La prise en charge périopératoire comprend la prévention des thromboses (limitation de la stase veineuse, réduction des périodes sans anticoagulation au strict minimum et utilisation de moyens mécaniques de prévention) et le traitement rapide des épisodes infectieux.<sup>13,14</sup>

### Chez ce patient, la thrombose du sinus longitudinal supérieur était-elle une manifestation de la thrombophilie/de la mutation hétérozygote du facteur V Leiden?

L'incidence annuelle de la thrombose veineuse cérébrale est estimée à 3-4 pour un million d'adultes, ce qui en fait une thrombose veineuse rare.<sup>15</sup> Parmi les facteurs de risque de la thrombose cérébrale, les mieux démontrés sont les facteurs locaux (tumeurs, infections, traumatismes); les plus communs sont la contraception orale, la grossesse et le post-partum. D'autres facteurs de risque reconnus sont les néoplasies avec un retentissement systémique comme les syndromes myéloprolifératifs et les thrombophilies. Le risque relatif de thrombose veineuse cérébrale est augmenté d'environ trois fois chez les porteurs du facteur V Leiden à l'état hétérozygote.<sup>16</sup>

Lors de la survenue de la thrombose du sinus longitudinal supérieur chez ce patient, le diagnostic de syndrome des APL n'était pas posé. Nous ne savons donc pas s'il présentait déjà à ce moment-là les critères de laboratoire pour le diagnostic d'un syndrome des APL. Le lien entre thrombose veineuse cérébrale et syndrome des APL n'est pas très solide en raison du faible nombre de séries de patients investiguées.

## Bibliographie

- 1 Mean M, Angelillo-Scherrer A. Thrombophilie: investiguer ou ne pas investiguer? Rev Med Suisse 2011;7:1025-7.
- 2 Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls. Thromb Haemost 2009;102:360-70.
- 3 Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011;2011:150-5.
- 4 Miyakis S, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4:

295-306.

- 5 Kearon C, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141 (Suppl. 2):e419S-94.

- 6 Becattini C, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. N Engl J Med 2012; 366:1959-67.

- 7 Brighton TA, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2012;

367:1979-87.

- 8 Holbrook A, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141 (Suppl. 2):e152S-84.

- 9 Spahn DR, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: An updated European guideline. Crit Care 2013;17:R76.

- 10 Garcia DA, et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: Ame-



rican College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(Suppl. 2):e24S-43.

**11** Document de consensus du Groupe de travail «Riva-MoS» et du Groupe de travail «hémostase» de la Société suisse d'hématologie. Questions et réponses sur l'utilisation du rivaroxaban (Xarelto) dans la pratique. Rev Med Suisse 2013;9:1375-85.

**12** Asherson RA, et al. Catastrophic antiphospholipid syn-

drome: International consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. Lupus 2003;12:530-4.

**13** Costedoat-Chalumeau N, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Rev Med Interne 2012;33:194-9.

**14** Erkan D, et al. Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: Hospital for special surgery experience, review of literature, and recommendations. J Rheumatol 2002;29:843-9.

**15** Martinelli I. Cerebral vein thrombosis. Thromb Res 2013;131(Suppl. 1):S51-4.

**16** Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: A meta-analysis. Blood 2006;107:2766-73.

**17** Giannakopoulos B, Krilis SA. How I treat the antiphospholipid syndrome. Blood 2009;114:2020-30.

### Soumettez un cas

Interrogez le spécialiste de votre choix. Posez-lui des questions directement en lien avec un problème de médecine de premier recours auquel vous avez été confronté.

Des informations complémentaires concernant la rubrique sont disponibles sur le site de la Revue Médicale Suisse (<http://rms.medhyg.ch/court-circuit.pdf>).

Envoi des textes à : [redac@revmed.ch](mailto:redac@revmed.ch) (avec mention «rubrique court-circuit»).

### Comité de lecture :

Dr Gilbert Abetel, Orbe ; Dr Patrick Bovier, Lausanne ; Dr Vincent Guggi, Payerne ; Dr Philippe Hungerbühler, Yverdon-les-Bains ; Dr Ivan Nemitz, Estavayer-le-Lac ; Dr Pierre-Alain Plan, Grandson