

Une casuistique complexe

Un purpura d'installation rapide...

Laura de Sans^a, Pierre-Alexandre Bart^a, Daniel Hohl^b, Angela Neub^b, Lorenzo Alberio^c, Sophie Voruz^a

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

^a Service de médecine interne; ^b Service de dermatologie et vénéréologie; ^c Service et Laboratoire central d'hématologie

Présentation du cas

Un patient de 78 ans présente une anorexie et asthénie progressives, avec une cholestase. L'imagerie révèle la présence d'une infiltration métastatique diffuse du parenchyme hépatique, une thrombose de la veine porte, un épaissement suspect du bas œsophage et des nodules pulmonaires. Il est alors hospitalisé pour compléter le bilan.

Le status dévoile un discret ictère et un foie agrandi. Sur le plan paraclinique, on trouve une gamma glutamyl-transférase à 904 U/l (norme 6–42 U/l), une phosphatase alcaline à 350 U/l (norme 36–120 U/l), une bilirubine totale à 37 µmol/l (norme 0–21 µmol/l) et directe à 26 µmol/l (norme 0–10 µmol/l). Les transaminases sont discrètement élevées. Le temps de prothrombine (TP) spontané est à 43% (norme 80–120%). Le reste du bilan biologique est sans particularité. Les endoscopies digestives ne permettent pas de poser de diagnostic oncologique. Finalement, la ponction d'une lésion hépatique révèle un adénocarcinome de type intestinal.



Laura de Sans

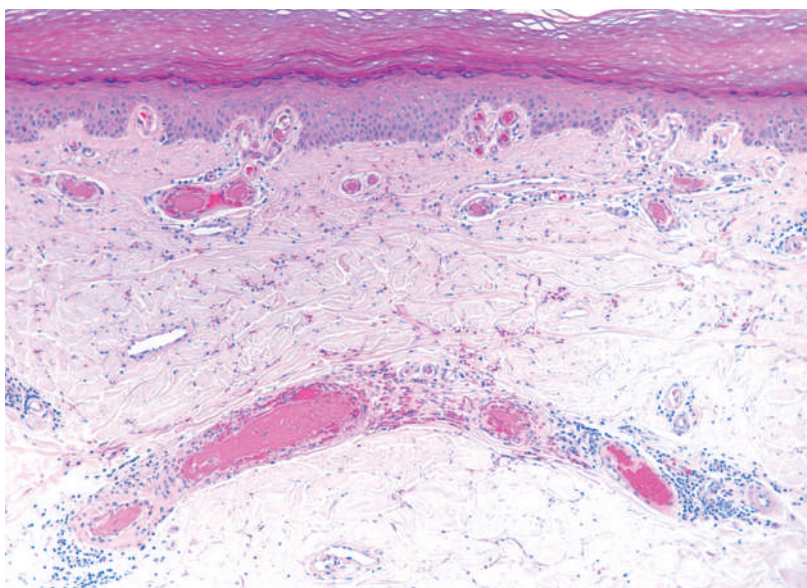


Figure 1: Histopathologie d'une vasculite livédoïde.

La morphologie d'une biopsie cutanée de la vasculopathie livédoïde montre l'occlusion des petits vaisseaux du derme moyen et superficiel par des thrombi intravasculaires avec des dépôts fibrinoïdes segmentaires dans la paroi des vaisseaux associés et un infiltrat périvasculaire lympho-histiocytaire minime. Contrairement aux vasculites leucocytoclasiques, il n'y a pas de fragmentation des polynucléaires avec un semis de poussière nucléaire.

Au cours de l'hospitalisation, le patient développe un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS). Deux jours plus tard, on note l'apparition de pétéchies au niveau du palais, et de plaques violacées au niveau des orteils qui ne disparaissent pas à la vitropression. Le reste de l'examen physique est inchangé, hormis la présence d'une lésion noirâtre d'environ un centimètre de diamètre à la face interne de la cheville gauche.

Question 1: A ce stade, quel examen vous paraît le moins pertinent?

- a) Hémocultures répétées
- b) Fond d'œil
- c) Biopsie d'une lésion cutanée
- d) Immunosustraction des protéines sériques
- e) Bilan d'hémostase avec anticorps anti-phospholipides

Devant l'apparition d'un purpura des membres inférieurs et de pétéchies des muqueuses chez un patient fébrile, diverses causes infectieuses sont recherchées en premier lieu, notamment on écarte une endocardite et une méningite. Pour notre patient, les hémocultures prélevées restent stériles; les sérologies pour *Bartonella henselae* et *Coxiella burnetii* (fièvre Q) reviennent négatives. Le tableau 1 montre diverses étiologies de purpura.

Le bilan d'hémostase spontané est le suivant: thrombocytopénie à 103 G/l (norme 150–350 G/l; compte à 242 G/l 8 jours auparavant), TP abaissé à 50%, aPTT augmenté à 41 sec (norme 26–37 sec; normal à l'admission), fibrinogène à 3,0 g/l, D-dimères très élevés à 34 020 ng/ml et monomères de fibrine positifs. La recherche des anticorps anti-phospholipides revient positive pour un anticoagulant lupique, négative pour les anticardiolipines et anti-bêta-2-glycoprotéines I.

Le prélèvement cutané des lésions purpuriques montre une vasculite livédoïde (fig. 1); en effet, les structures vasculaires du derme superficiel et moyen sont le siège de thrombi multiples. Un discret infiltrat inflammatoire lymphocytaire péri-vasculaire est présent, sans nécrose fibrinoïde des parois ni leucocytoclasie ou infiltrat neutrophilique. L'immunofluorescence directe est négative.

Le fond d'œil est non contributif.

L'immunosustraction des protéines n'a pas été réalisée face à d'autres diagnostics plus probables qu'une pathologie liée à une gammopathie monoclonale.

Tableau 1: Purpura: classification selon étiologies.

1. Purpura avec thrombocytopénie / thrombopathie (non palpable)	
a) Thrombocytopénie	<ul style="list-style-type: none"> i. Centrale (hémopathie maligne, infiltration médullaire, aplasie médullaire, carences, toxiques, infections) ii. Immune (purpura thrombocytopénique immun, heparin-induced thrombocytopenia, médicamenteuse, transfusions érythrocytaires massives) iii. De consommation (CIVD, microangiopathie thrombotique – PTT, SHU, HELLP...) iv. De distribution/fragmentation (hypersplénisme, circulation extra-corporelle, brûlures étendues, dialyse)
b) Thrombopathies	<ul style="list-style-type: none"> i. Acquises (cirrhose, urémie, paraprotéïnémie, syndrome myéloprolifératif, anti-aggrégants, AINS) ii. Constitutionnelles (thrombasthénie Glanzmann, syndrome de Bernard-Soulier...)
2. Purpura vasculaire	
a) Inflammatoire (palpable)	<ul style="list-style-type: none"> i. Infectieux (purpura fulminans, endocardite, virus, gonocoque...) ii. Médicamenteux (sulfamides, bêta-lactames, thiazidiques, AINS...) iii. Associé à maladie systémique (vasculites, connectivites, cryoglobulinémies) iv. Associé à une hémopathie (lymphomateuse, paraprotéïnémie)
b) Non inflammatoire	<ul style="list-style-type: none"> i. Mécanique ou divers (non palpable): purpura de Bateman, corticoïdes, dermite ocre, déficit en vitamine C, amyloïdose, Rendu-Osler, maladie du tissu conjonctif, augmentation de la pression intravasculaire (Valsalva), anomalie de la coagulation ii. Thrombo-embolique (thrombophilies, embolies: septiques, athéromateux, myxomateux, de cholestérol...)

Abréviations: CIVD = coagulation intravasculaire disséminée, PTT = purpura thrombotique thrombocytopénique, SHU = syndrome hémolytique urémique, HELLP = hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets count, AINS = Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Question 2: A vu de ce qui précède, quel est le diagnostic le plus probable?

- a) Purpura thrombocytopénique immun (ITP)
- b) Vasculite leucocytoclasique paranéoplasique
- c) Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)
- d) Cryoglobulinémie
- e) Syndrome des anticorps antiphospholipides

La vasculite livédoïde est une pathologie occlusive cutanée des vaisseaux du derme, non ou pauciforme inflammatoire. Elle se caractérise par des lésions douloureuses, purpuriques et nécrotiques des membres inférieurs, évoluant par poussées et fréquemment vers des ulcérations.

La mise en évidence d'une vasculite livédoïde impose la recherche d'une cause sous-jacente. Trois groupes étiologiques peuvent être distingués: les états hypercoagulables, les pathologies emboligènes, ou les atteintes de la paroi vasculaire. Un peu moins de la moitié des cas de vasculite livédoïde restent idiopathiques; toutefois, un bilan de thrombophilie n'est pas réalisé systématiquement, et la prévalence de facteurs procoagulants pourrait être sous-estimée [1].

Pour notre patient, une cryoglobulinémie n'a pas été recherchée; en effet, on ne notait que peu d'arguments en sa faveur au vu de l'absence de maladies classiquement associées (hépatite C, maladie auto-immune, hémopathie).

Le syndrome des anticorps antiphospholipides peut provoquer une vasculite livédoïde. Notre patient ne remplit cependant pas les critères diagnostiques, car ils nécessitent la confirmation du test à trois mois (tab. 2).

La vasculite leucocytoclasique est fréquemment paranéoplasique, se présente comme un purpura palpable, et le diagnostic est histopathologique. Il comprend une destruction pariétale des petits vaisseaux du derme superficiel par un infiltrat souvent mixte, avec fragments nucléaire (leucocytoclasie) et fibrine, et extravasation de globules rouges. Ce n'est pas le cas pour notre patient.

Le purpura thrombocytopénique immun (ITP) est caractérisé par une thrombocytopénie isolée, qui n'est pas assez profonde chez notre patient pour engendrer des pétéchies. C'est un diagnostic d'exclusion.

Question 3: Lors de CIVD, quel élément est utilisé pour affirmer son caractère aigu (ou décompensé)?

- a) La défaillance multi-organique
- b) La présence d'hémorragie
- c) La présence d'hypofibrinogénémie
- d) Un score diagnostique de CIVD établi
- e) Le type de pathologie sous-jacente

Le diagnostic de CIVD peut être évalué par le score de l'ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) (tab. 3). Sa sensibilité est de 91% et sa spé-

Tableau 2: Définition du syndrome des anticorps antiphospholipides (adapté de [4]).

Critères cliniques
1. Thrombose vasculaire (artérielle, veineuse, ou microcirculatoire) ≥1 épisode clinique confirmé par l'imagerie ou l'histologie à l'exception des phlébites superficielles. Si histopathologique, absence d'inflammation de la paroi vasculaire.
2. Morbidité obstétricale ≥1 mort inexplicquée d'un fœtus morphologiquement normal à partir de 10 semaines d'aménorrhée ou ≥1 naissance prématurée d'un nouveau-né morphologiquement normal avant 34 semaines d'aménorrhée due à une pré-éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire ou ≥3 fausses couches consécutives inexplicquées avant 10 semaines d'aménorrhée, après exclusion des causes anatomiques, hormonales et chromosomiques
Critères biologiques
1. Anticorps anticardiolipine IgG ou IgM, à un titre moyen ou élevé (>40 GPL ou MPL ou >99 ^e percentile par une méthode standardisée ELISA)
2. Anticoagulant circulant de type lupique présent dans le plasma selon les recommandations internationales (ISTH)
3. Anticorps anti-bêta-2-glycoprotéine I IgG ou IgM à un titre >99 ^e percentile, par une méthode standardisée ELISA
Il suffit d'un critère clinique et d'un critère biologique avec les restrictions suivantes: le critère biologique doit être présent sur 2 examens au moins à 12 semaines d'intervalle, entre 12 semaines et 5 ans après l'événement clinique.
<small>Abréviations: GPL = G Phospholipid units, MPL = M Phospholipid units, ELISA = Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis.</small>

Tableau 3: Algorithme diagnostique pour la CIVD selon l'International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH) (adapté de [9]).

1. Evaluation du risque:
Le patient est-il atteint d'une pathologie connue pour être associée à la présence d'une CIVD?
- Si oui: réaliser le test
- Si non, ne pas utiliser cet algorithme
2. Réaliser les tests suivants:
- Plaquettes (0 = >100; 1 = ≤100; 2 = ≤50)
- Marqueurs de formation de fibrine soluble: ex D-dimères (0 = pas d'augmentation; 2 = augmentation modérée ¹ ; 3 = augmentation forte ²)
- Allongement du temps de Quick, TP (0 = <3 secondes ³ ; 1 = >3 secondes mais moins de 6 secondes; 2 = >6 secondes ⁴)
- Taux de fibrinogène (0 = >1 g/l; 1 = ≤1 g/l)
3. Calculer le score:
Cut-off, Hématologie CHUV: ¹ D-dimères >1000 ng/ml; ² D-dimères >4000 ng/ml; ³ TP >60%; ⁴ TP <45%
- Si score ≥5: compatible avec une CIVD patente (CIVD décompensée, ou «overt DIC»); répéter quotidiennement le score
- Si score <5: évoque sans affirmer une CIVD (CIVD compensée, ou débutante, ou «non overt DIC»), répéter à 24–48 h

Abréviations: CIVD = Coagulation intravasculaire disséminée, CHUV = Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, DIC = Disseminated intravascular coagulation.

cificité 97%; il présente en outre une bonne corrélation avec la mortalité [2].

La CIVD décompensée ou aiguë est typiquement due à l'exposition du sang à de grandes quantités de facteur tissulaire pendant une courte période, ce qui provoque une activation massive et systémique de la coagulation et, en conséquence, une consommation majeure de facteurs de la coagulation et une inhibition de la fibrinolyse. Au niveau clinique, les diathèses hémorragiques se surajoutent aux manifestations thrombotiques. Environ 5–10% se présentent uniquement par des événements microthrombotiques [3]. Sur le plan biologique, la perturbation est sévère, comme le soulignent les cinq points requis par le score ISTH. Elle est

plus fréquemment associée aux infections, aux pathologies obstétricales et aux traumatismes.

Dans la CIVD compensée ou chronique, la consommation des facteurs activés est encore compensée par la production. Au niveau clinique, le patient peut être asymptomatique ou manifester une tendance aux thromboses, plus rarement aux hémorragies. La CIVD chronique est plus fréquemment secondaire aux néoplasies.

Le cumul des points acquis au score permet de distinguer les deux formes; toutefois, il s'agit d'un continuum, et la CIVD étant très dynamique, les dosages doivent être répétés quotidiennement. Dans le cas de notre patient, les critères de CIVD compensée sont présents.

Question 4: A ce stade, quel traitement est le plus adapté pour notre patient?

- a) Héparine de bas poids moléculaire à dose thérapeutique
- b) Plasma frais congelé, 15 ml/kg
- c) Acide tranexamique
- d) Acide acétylsalicylique et clopidogrel
- e) Héparine non fractionnée à dose prophylactique

La prise en charge de la CIVD repose sur le traitement spécifique et précoce de la condition clinique sous-jacente.

La substitution de produits sanguins (plaquettes, plasma frais congelé – PFC) doit être proposée en fonction du risque hémorragique sous-jacent et non selon les valeurs de laboratoire. Seuls les PFC contiennent tous les éléments requis, et les complexes prothrombiniques sont par exemple contre-indiqués.

En cas de thromboses avérées ou d'infarctus cutanés, l'utilisation d'un antithrombotique à dose thérapeutique est recommandée si le risque hémorragique le permet. L'héparine non fractionnée offre comme avantage sa courte demi-vie en cas d'hémorragie; l'héparine de bas poids moléculaire semble en revanche donner un avantage sur la mortalité [5] et est le traitement de choix dans le cas de CIVD chronique paranéoplasique. En l'absence de thromboses (ou microthrombose) ou en cas de risque hémorragique jugé trop important, une prophylaxie par héparine est recommandée.

Aucun traitement spécifique n'a fait ses preuves pour la CIVD et l'approche doit être individualisée aux conditions de chaque patient. L'utilisation d'antifibrinolytiques est généralement contre-indiquée (acide tranexamique) [6].

Notre patient présente donc une CIVD compensée, dans un contexte oncologique dépassé, avec présence de microthrombi cutanés et d'une thrombose veineuse porte. Une anticoagulation thérapeutique serait indiquée. Cependant, en raison d'un risque hémorragique jugé important, nous avons opté pour une anticoagulation prophylactique par héparine non fractionnée.

Question 5: Quel élément n'est pas associé à un mauvais pronostic dans la CIVD aiguë?

- a) Cause obstétricale
- b) Taux élevé d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène type 1 (PAI-1)
- c) Score ISTH élevé des premières 24 heures
- d) Insuffisance hépatocellulaire
- e) Taux initial d'antithrombine inférieur à 50%

Les causes de l'activation de la coagulation systémique sont multiples. Parmi elles, l'exposition du sang au facteur tissulaire, entraînant la génération de thrombine

via les facteurs VII et X activés. Le facteur tissulaire est exposé en cas d'effraction vasculaire, est exprimé par les cellules endothéliales et mononucléaires en réponse aux cytokines inflammatoires [7], est présent à la surface de nombreuses cellules tumorales et de tissus (placenta, cerveau, prostate, pancréas, sein, rein ou ovaire). Le système inhibiteur est ensuite dépassé: l'antithrombine et la protéine C sont effondrées car consommées. La thrombine non inhibée auto-amplifie sa génération, forme la fibrine et active les plaquettes, et les facteurs restants sont consommés. Les cytokines inflammatoires (IL-1) empêchent la fibrinolyse via la libération endothéliale et plaquettaire du PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1). De nombreuses interactions entre les systèmes de la coagulation et de l'inflammation maintiennent le cercle vicieux. Les multiples thrombi microvasculaires entraînent une hémolyse mécanique, une ischémie, puis une nécrose d'organes.

La morbidité et mortalité de la CIVD dépendent de la condition clinique de base et de l'intensité de la perturbation de la coagulation. La CIVD est un prédicteur de mortalité indépendant, doublant le risque de décès chez les patients avec sepsis ou trauma sévère [6]. D'autres facteurs de mauvais pronostic sont la présence d'une insuffisance hépatocellulaire, l'augmentation du PAI-1, le taux de facteur tissulaire exprimé par les monocytes, et un taux initial bas d'antithrombine et de protéine C.

Quoique dramatiques, les causes obstétricales sont d'évolution plus favorable, de par la possibilité d'un traitement chirurgical.

Discussion

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome acquis caractérisé d'une part par une activation systémique de la coagulation entraînant des dépôts de fibrine responsables de l'occlusion thrombotique des petits et moyens vaisseaux, et d'autre part, par la consommation excessive de plaquettes et de facteurs procoagulants conduisant à une diathèse hémorragique.

Les manifestations cliniques sont très variées: pétéchies, livedo, purpura fulminans, nécrose des extrémités, thrombose et microthrombi en tous sites, saignement des points de ponctions, ecchymoses étendues, hémorragies cérébro-méningées. Elles peuvent s'accompagner d'hyperthermie et d'hypotension, et d'une anémie hémolytique par microangiopathie. L'évolution peut être très rapide.

La CIVD est toujours secondaire à d'autres maladies ou situations cliniques. Les causes les plus fréquentes sont

Correspondance:
 Laura de Sans
 Service de Médecine Interne
 du CHUV, Lausanne
 lauradesans[at]hin.ch

Sophie Voruz
 Service de Médecine Interne
 du CHUV, Lausanne
 Sophie.Voruz[at]chuv.ch

Professeur
 Pierre-Alexandre Bart
 Service de Médecine Interne
 du CHUV, Lausanne
 Pierre-Alexandre.Bart[at]
 chuv.ch

le sepsis avec de multiples agents infectieux possibles, les dommages physiques (polytraumatismes, en particulier crâniens, brûlures étendues), les causes obstétricales, les cancers, en particulier ceux issus de tissus riches en facteurs tissulaires, les pancréatites. Parmi les néoplasies associées à une forme décompensée, relevons la leucémie promyélocytaire aiguë qui peut se présenter avec une hyperfibrinolyse sévère entraînant un syndrome hémorragique grave.

Le score actuellement utilisé pour le diagnostic est celui de l'ISTH. Aucun test de coagulation ne permet à lui seul d'établir ou de réfuter le diagnostic de CIVD. La prolongation des temps de coagulation n'est pas spécifique et même un TP et un aPTT dans la norme ne permettent pas d'exclure une CIVD. La thrombocytopenie est souvent présente, mais aussi très peu spécifique. La baisse continue du taux plaquettaire reflète leur consommation par la thrombine activée et générée de façon persistante; ainsi la cinétique est plus importante que le taux lui-même, et la stabilité du compte est un signe rassurant quant à l'arrêt de la formation de thrombine.

Le taux de fibrinogène est un marqueur peu sensible car en tant que protéine de la phase inflammatoire aiguë, il peut rester dans des valeurs «faussement normales» malgré une activation de la coagulation importante, ce qui était le cas pour notre patient. L'hypofibrinogénémie se trouve dans les cas les plus sévères ou tardifs.

Les produits de dégradation de la fibrine, dont les D-dimères, sont toujours élevés. Ces derniers manquent

cependant de spécificité. La présence de monomères de fibrine soluble est un meilleur marqueur, précoce et sensible [9], et son dosage plutôt que celui des D-dimères augmente la performance du score ISTH [5]. Leur excellente sensibilité leur donne un pouvoir prédictif positif.

L'évolution de notre patient a malheureusement été défavorable dans ce contexte oncologique dépassé, avec développement d'une insuffisance hépatocellulaire sévère, entraînant son décès quelques semaines plus tard.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- 1 Hairston BR, Davis MD, Pittelkow MR, Ahmed I. Livedoid Vasculopathy – Further Evidence for Procoagulant Pathogenesis. *Arch Dermatol.* 2006;142:1413–8.
- 2 Lerolle N, Borgel D, Diehl JL. Approche critique des critères diagnostiques de coagulation intravasculaire disséminée. *Réanimation.* 2008;17:348–54.
- 3 Hunt BJ. Bleeding and Coagulopathies in Critical Care. *N Engl J Med.* 2014;370:847–59.
- 4 Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2009;145(1):24–33.
- 5 Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensiv Care.* 2014;2:15.
- 6 Toh CH, Alhamdi Y. Current consideration and management of disseminated intravascular coagulation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:286–91.
- 7 Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol.* 2004;124:567–76.
- 8 De Prost D, Salomon L, Verpillat P. Utilisation en pratique des marqueurs biologiques de la coagulation et de la fibrinolyse. *Réanimation.* 2002;11:608–17.
- 9 Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1327–30.

Réponses aux questions

Question 1: d. Question 2: c. Question 3: d. Question 4: e. Question 5: a.