

Ne pas banaliser les résultats cliniques

Une douleur abdominale peu ordinaire...

Silvia Freire^a, médecin assistante; Prof. Dr méd. Peter Vollenweider^a; Prof. Dr méd. Lorenzo Alberio^b; Dr méd. Mathilde Gavillet^b

Centre hospitalier universitaire vaudois CHUV, Lausanne

^a Département de médecine interne, ^b Service d'hématologie

Description du cas

Un patient de 44 ans consulte les urgences pour des douleurs abdominales débutant 10 jours auparavant. Elles sont constantes, progressives et d'intensité 7/10, de localisation épigastrique avec irradiation dans le bas ventre. Il ne présente pas de nausées, de vomissements ni d'état fébrile et le transit intestinal est conservé. Il est normotendu à 127/77 mmHg, normocarde à 80/min, afébrile à 36 °C et sa saturation à l'air ambiant est de 99%. L'examen clinique dénote des bruits abdominaux physiologiques avec une douleur épigastrique à la palpation, sans défense ni détente. Le reste de l'examen est non contributif.

Le laboratoire initial comprenant une formule sanguine simple, une crase et une chimie avec les tests hépato-pancréatiques est normal hormis un syndrome inflammatoire modéré (CRP à 68 mg/l, norme: <10) et une légère thrombocytose (375 G/l, norme: 150–350).

Question 1: Quel examen paraclinique vous paraît le plus pertinent à ce stade?

- a) Ultrason abdominal
- b) Scanner abdomino-pelvien
- c) Gastroskopie
- d) IRM abdominale
- e) Aucun examen paraclinique

L'ultrason abdominal est une première étape intéressante lors de douleurs abdominales en raison de son caractère non invasif et non irradiant. Pour notre patient, ce dernier est sans particularité.

Un scanner abdomino-pelvien injecté vient compléter le premier examen. Il décèle une importante thrombose de la veine porte principale ainsi que de ses branches s'étendant proximale au niveau de la veine mésentérique supérieure et de ses branches distales. Ces images sont associées à une importante infiltration de la graisse péri-portale et autour du départ de la veine mésentérique supérieur avec un discret épaissement pariétal du sigmoïde distal ainsi qu'une minime quantité de liquide libre dans le pelvis. Le parenchyme hépatique et le pancréas sont indemnes de

lésion. Pas d'autres anomalies visualisées au niveau intra-abdominal.

En l'absence de critères d'alarme comme anémie ou extériorisation de sang, la gastroscopie n'est pas à réaliser dans l'immédiat.

Une IRM abdominale n'est pas l'examen de choix aux urgences en raison de son accessibilité limitée et de l'absence de supériorité dans la plupart des pathologies abdominales en comparaison avec le scanner.

Question 2: A votre avis, quelle est l'origine la moins probable de cette thrombose porte?

- a) Cirrhose hépatique
- b) Thrombose septique sur une infection abdominale
- c) Thrombophilie héréditaire
- d) Syndrome des anticorps antiphospholipides
- e) Syndrome myéloprolifératif

Une thrombose de la veine porte est une localisation inhabituelle et les facteurs de risque sont multiples (tab. 1). Ils comprennent des facteurs locaux et facteurs systémiques habituels [1].

Bien que la cirrhose soit une cause fréquente, pour notre patient avec une consommation d'alcool occasionnelle, une crase dans la norme et l'absence de signe échographique, ce diagnostic peut raisonnablement être exclu.

Une origine infectieuse digestive est une des causes possibles [1]. Au vu de la présence d'un discret épaissement pariétal du sigmoïde distal au scanner, une thrombophlébite septique d'origine digestive est évoquée motivant l'introduction empirique de ceftriaxone et métronidazole. Néanmoins, au vu de la persistance du syndrome inflammatoire, l'absence de fièvre, d'hémocultures stériles et d'une rectosigmoïdoscopie ne retrouvant pas d'anomalie compatible avec la clinique actuelle, le traitement antibiotique est finalement arrêté.

Un bilan de thrombophilie avec recherche de mutation du facteur V de Leiden et de la prothrombine est négatif. Une recherche d'autres thrombophilies comme un déficit en antithrombine n'est pas réalisée au vu de la



Silvia Freire

Tableau 1: Etiologies de la thrombose porte (modifié d'après [1]).

Local	Infection	Omphalite Bactériémie à <i>Bacteroides fragilis</i> Pyléphlébite Sepsis abdominal Lymphadénite Tuberculose
	Inflammation (autre)	Appendicite Diverticulite Pancréatite Cholécystite Perforation ulcère gastrique Traumatisme Interventions abdominales Maladies digestives inflammatoires Maladie de Behcet Sclérothérapie endoscopique Fibrose rétropéritonéale Collagénose vasculaire
	Cancer	Carcinome hépato-cellulaire Cancer pancréatique Cancer gastrique Lymphome
	Cirrhose	
Systémique	Congénital	Facteur V de Leiden Mutation du gène de la prothrombine Déficiência en antithrombine Déficiência en Protéines C ou S
	Acquis	Cancer (syndrome de Trousseau) Grossesse et contraceptifs oraux Maladies myéloprolifératives Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN ou PNH) Syndrome des anticorps antiphospholipide Hyperhomocystéinémie

phase aiguë et de l'anticoagulation en cours qui peuvent fausser les résultats (tab. 2) [2, 3].

Le syndrome des anticorps antiphospholipides est une entité clinico-biologique comprenant des thromboses veineuses et artérielles (ou complications obstétricales chez la femme) et des anticorps de type anti-cardiolipine et/ou anti-β2-glycoprotéine I, et/ou anticoagulant lupique, positifs au moins à 2 occasions à 12 semaines d'intervalles [3]. Les anticorps anticardiolipine et anticorps anti-β2-glycoprotéine I sont négatifs. L'anticoagulant lupique n'est pas testé au vu d'une anticoagulation en cours qui peut donner des faux positifs.

Les néoplasies myéloprolifératives représentent une entité à cheval entre causes locales et systémiques [1] avec forte association pour les thromboses abdominales (présentes dans près de 40% des cas et parfois la première manifestation de la maladie) [4]. Ainsi un

screening mutationnel pour le Jak2 devrait faire partie intégrante du bilan de thrombose abdominale sans cause évidente (cirrhose, chirurgie). Le frottis sanguin montre une thrombocytose avec anisocytose prononcée (nombreux éléments géants et parfois dégranulés) compatible avec une néoplasie myéloproliférative de type thrombocytémie essentielle [5].

Question 3: Quel examen ne fait pas partie du panel recommandé pour confirmer la thrombocytémie essentielle?

- a) Biopsie de moelle osseuse
- b) Recherche de la mutation JAK2 V617F
- c) Recherche du transcrite de fusion BCR-ABL
- d) Recherche de causes de thrombocytose réactionnelle
- e) Recherche du syndrome de von Willebrand acquis

La thrombocytémie essentielle (TE) est une néoplasie myéloproliférative de même que la polycythemia vera (PV), la myélofibrose primitive (MF) ou la leucémie myéloïde chronique (LMC) avec un certain recoupement entre ces entités [4]. Le diagnostic nécessite l'exclusion d'une thrombocytose réactionnelle ou la présence d'autres néoplasies myéloprolifératives [5].

La biopsie de moelle osseuse aide à la distinction de ces entités par une analyse morphologique et histologique [5]. On retrouve classiquement une prolifération avec principalement un nombre augmenté de grands mégacaryocytes murs [5].

La mutation JAK2 V617F est retrouvée dans 55% des TE (98% des PV et 50% des MF). Sa présence confirme la nature clonale de la maladie [5]. En cas de forte suspicion clinique avec JAK2 V617F négatif, de plus amples investigations génétiques notamment recherche de mutation de la calréticuline (positif dans 25 à 35% des TE) et du récepteur à la thrombopoïétine (MPL, positif dans 3–5% des TE) sont justifiées. Si tous ces éléments sont négatifs, une TE est diagnostiquée seulement après exclusion des causes de thrombocytoses réactionnelles (carence martiale, splénectomie, inflammation, infection, etc.) [6].

L'absence du transcrite de fusion BCR-ABL permet d'exclure une LMC [4] qui peut se présenter initialement comme une thrombocytose isolée. Etant donné la possibilité d'une thérapie ciblée (inhibiteur des tyrosines kinases) extrêmement efficace, il est indispensable de le rechercher lors de thrombocytose non réactionnelle.

Le syndrome de von Willebrand acquis est une complication de la maladie et non un élément diagnostique. Lorsque le taux de thrombocytes dépasse les 500 G/L, il existe un risque corrélé au degré de thrombocytose de diminution du taux fonctionnel du facteur von Willebrand (par adsorption à la surface des plaquettes et clivage secondaire) et donc un risque hémorragique

Tableau 2: Influence de la thrombose aiguë, de l'héparine et de l'anti-vitamine K dans l'interprétation des tests de thrombophilie (modifié d'après [2, 3]).

Test	Thrombose aiguë	Héparines non fractionnées	Héparine de bas poids moléculaire	Antagoniste Vit K
Mutation de la prothrombine 20210	Fiable	Fiable	Fiable	Fiable
Facteur V de Leiden	Fiable	Fiable	Fiable	Fiable
Résistance à la protéine C activée	Fiable	?	?	Fiable
Activité Protéine C	?	Fiable	Fiable	Faux positif possible
Antigène Protéine S	Faux positif possible	Fiable	Fiable	Faux positif possible
Activité Antithrombine	Faux positif possible	Faux positif possible	Faux positif possible	Faux négatif possible
Lupus anticoagulant	Faux positif possible	?	Faux positif possible	Faux positif possible
Anticorps anticardioplipines	Faux positif possible	Fiable	Fiable	Fiable
Anticorps anti-β2-glycoprotéines I	Faux positif possible	Fiable	Fiable	Fiable
Homocystéine	Fiable	Fiable	Fiable	Fiable

[4], surtout en cas de traitement antiagrégant/anticoagulant [5].

Notre patient est porteur de la mutation JAK2 V617F, le transcrit de fusion BCR-ABL est absent et la ponction-biopsie de moelle confirme le diagnostic de TE.

Question 4: Quel traitement est recommandé dans l'immédiat?

- a) Anticoagulation
- b) Antiagrégation par acide acétylsalicylique
- c) Antiagrégation par clopidogrel
- d) Cytoréduction par hydroxyurée
- e) Pas de traitement

Le patient présente une thrombose veineuse porte qui doit dans l'immédiat être traitée par une anticoagulation thérapeutique comme tout autre événement thrombotique. Une anticoagulation par acénocoumarol est alors débutée et généralement poursuivie au long cours.

L'aspirine est recommandée pour tout patient avec TE en l'absence de contre-indication [6]. Bien que peu d'études sur le sujet, l'utilisation d'autres antiagrégants comme le clopidogrel peut être envisagée en cas d'intolérance à l'acide acétylsalicylique [6].

Une thérapie cytoréductrice est recommandée pour les patients à haut risque thrombotique (âge >60 ans, antécédents de thrombose) [6]. Un maintien de taux de thrombocytes au moins <600 G/l et <400 G/l a également été démontré comme protecteur. Notre patient a une indication à une cytoréduction au vu de la thrombose connue. Néanmoins au vu d'un taux de thrombocytes qui n'excède pas les 485 G/l et des valeurs plutôt autour des 350 G/l, ce traitement n'est pas initié.

L'abstention thérapeutique n'est pas une stratégie envisageable au vu de la thrombose porte connue et de la maladie hématologique découverte.

Question 5: Avec les thérapies actuelles quelle est la principale cause de mortalité des patients avec TE?

- a) L'âge
- b) Les thromboses artérielles
- c) L'évolution en myélofibrose
- d) L'évolution en leucémie myéloïde aigue (LMA)
- e) Les événements hémorragiques

Le risque thrombotique est nettement augmenté en présence d'une TE (6,6%/patient/année contre 1,2% dans la population contrôle du même âge) et les événements artériels (accident vasculaire cérébral, infarctus) représentaient une mortalité et morbidité significative [6]. Néanmoins, l'administration d'acide acétylsalicylique et la cytoréduction des patients à haut risque permettent de ramener ce risque à une valeur très comparable à celle de la population générale.

A l'exception des patients présentant une thrombocytose extrême (>1000 G/l) à risque pour un syndrome de von Willebrand acquis, le risque hémorragique spontanée est minime, y compris avec le traitement antiagrégant. Néanmoins, avant de prescrire une antiagrégation et avant tout geste invasif les taux fonctionnel et antigénique du facteur von Willebrand doivent être mesurés. Les patients atteints de TE ont une espérance de vie similaire à la population générale dans la première décade après le diagnostic mais péjorée ensuite principalement due au risque d'évolution en LMA (2% à 10 ans, 8% à 20 ans et 24% à 30 ans) ou MF (4%, 28% et 58%, respectivement) [6].

L'âge au diagnostic et donc la durée de vie avec la maladie ont un impact majeur sur la diminution de la survie, d'augmentation du risque thrombotique ou de transformation leucémique (avec un pronostic mauvais lors de la transformation) et indirectement de l'augmentation de la mortalité au vu des éléments précités.

Correspondance:
Silvia Freire,
Médecin assistante
Centre Hospitalier
Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
Silvia.Freire766[at]
hotmail.com

Discussion

L'histoire clinique de ce patient illustre très bien l'importance de ne pas banaliser une thrombocytose. Dans ce cas, elle aurait pu être interprétée comme secondaire au syndrome inflammatoire. Le contexte clinique et la morphologie des plaquettes ont motivé la démarche diagnostique et permis de déceler une néoplasie myéloproliférative.

Les néoplasies myéloprolifératives sont des maladies clonales de cellules souches hématopoïétiques représentées par quatre entités (LMC avec gène de fusion BCR-ABL, la PV, la MF et la TE) avec une symptomatologie variable (tab. 3) [4].

Les critères diagnostics de la TE impliquent une thrombocytose (>450 G/l), une biopsie de moelle compatible et l'exclusion d'une thrombocytose réactionnelle ou d'autres maladies myéloprolifératives [6]. Une prépondérance féminine pour la TE est démontrée dans plusieurs études avec un âge médian au diagnostic de 60 ans [6].

La moitié des patients avec TE sont asymptomatiques mais les thromboses (veineuses et artérielles) et les hémorragies sont des complications classiques. Une transformation en myélofibrose ou en LMA est plus rare mais de très mauvais pronostic.

Aucun traitement n'est disponible pour ralentir l'évolution de la maladie. L'acide acétylsalicylique permet de diminuer la symptomatologie et le risque thrombotique et de ce fait est indiqué chez tous les patients sans contre-indication [6] (après exclusion du syndrome de von Willebrand acquis si thrombocytes >500 G/l). L'initiation d'un traitement cytoréducteur dépend du risque de développer des complications thrombotiques (âge >60 ans et antécédents de thrombose) [5]. Un avis spécialisé est dans tous les cas recommandé.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

- 1 Meuwly J-Y, Saverot-Chevalier A-L, Sgourdos G. Thrombose veineuse porte. Forum Med Suisse. 2012;12(6):119–25.
- 2 Mean M, Angelillo-Scherrer A. Thrombophilia: is there a need to investigate?. Rev Med Suisse. 2011;7(294):1025–7.
- 3 Abetel G, Angelillo-Scherrer A. Thrombophilia: when to think of it? Rev Med Suisse. 2014;10(429):1028–33.
- 4 Ruefer A, Tobler A, Tichelli A, Wuillemin WA. Syndromes myéloprolifératifs: polycythémie vraie, thrombocytémie essentielle, ostéomyélofibrose. Forum Med Suisse. 2003;43:1026–33.
- 5 Alberio L. Hämostaseologie 2015;35. <http://dx.doi.org/10.5482/HAMO-14-11-0074>
- 6 Beer PA, Erber WN, Campbell PJ, Green AR. How I treat essential thrombocythemia. Blood. 2011;117(5):1472–82.

Tableau 3: Symptomatologie des maladies myéloprolifératives (modifié d'après [4]).

Symptômes généraux	Fièvre
	Sudations nocturnes
	Perte pondérale
Symptômes neurologiques	Vertiges
	Bourdonnements d'oreilles
	Céphalées
Hémorragies	Troubles de la vision
	Epistaxis
Thromboses veineuses et artérielles	Hémorragies gastro-intestinales
	Thromboses veineuses profondes
Symptômes cutanés	Embolie pulmonaire
	Thromboses intra-abdominales (syndrome de Budd-Chiari, thrombose veine porte et splénique)
	Infarctus du myocarde
	Ischémies cérébrovasculaires
	Ischémies digitales
Organomégalie	Erythromélgie
	Livedo reticularis
	Prurit
Autres	Splénomégalie
	Hépatomégalie
Autres	Hypertension artérielle
	Hyperuricémie

Réponses:

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