

Diagnostic rapide nécessaire

Insuffisance cardiaque aiguë comme présentation principale d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides

Bastien P. Friedrich^a, médecin diplômé; Dr méd. Raphaël Burger^b; Prof. Dr méd. Lorenzo Alberio^c; PD Dr méd. Grégoire Girod^d; Dr méd. Sébastien Kissling^e; Dr méd. Francesco Grandoni^c; Dr méd. Guillaume Graf^d; Prof. Dr méd. Camillo Ribi^f

Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne: ^a Service de médecine interne; ^b Service des soins intensifs; ^c Service et Laboratoire central d'hématologie; ^d Service de cardiologie; ^e Service de néphrologie et d'hypertension; ^f Service d'immunologie et allergie

Contexte

Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) est une complication rare (environ 1%) mais sévère du syndrome des antiphospholipides (SAPL). Le CAPS nécessite un diagnostic rapide et un traitement approprié en raison d'une mortalité élevée atteignant 37% [1]. Le CAPS est défini par une atteinte multi-organique simultanée, touchant principalement les reins, les poumons et le système nerveux. L'atteinte cardiaque est moins souvent rapportée. Nous décrivons ici le cas d'une patiente atteinte d'un CAPS s'étant présentée avec une insuffisance cardiaque aiguë rapidement progressive.

Présentation du cas

Anamnèse

Une patiente de 69 ans, connue pour trois épisodes de thromboses veineuses profondes idiopathiques des membres inférieurs (entre 2004 et 2018) et anticoagulée par rivaroxaban 20 mg/jour depuis son dernier épisode, se présente dans un hôpital périphérique en raison de lésions pétéchiâles des membres inférieurs depuis trois jours. Les plaquettes sont dans la

norme. La biopsie cutanée met en évidence une vasculite leucocytoclasique, sans dépôt d'IgA. De la prednisone 30 mg/jour est débutée permettant une résolution rapide des lésions.

À J(our)6 de l'hospitalisation, elle présente un tableau de sepsis à point de départ indéterminé («sepsis-related organ failure assessment» [SOFA] score: 6 points), avec atteinte hépatique et hématologique (thrombopénie avec nadir à 26 G/l) sans foyer clinique ni radiologique mis en évidence et hémocultures stériles. Le rivaroxaban est suspendu compte tenu de la thrombopénie sévère. L'évolution est favorable sous pipéracilline-tazobactam, relayé par moxifloxacine. La thrombopénie s'améliore (>100 G/l) et une anticoagulation prophylactique par héparine non fractionnée est initiée.

La patiente présente une récurrence cutanée à J13 avec pétéchiâles et livédo réticulé aux membres inférieurs, motivant la majoration de la prednisone à 1 mg/kg/jour. S'y associe une insuffisance rénale aiguë de grade KDIGO («Kidney Disease: Improving Global Outcome») 3 motivant son transfert en milieu universitaire.

À 24 heures du transfert, nous notons l'apparition d'une insuffisance cardiaque aiguë mani-

festée par une dyspnée NYHA («New York Heart Association») IV, une orthopnée et une toux sèche. La patiente n'a pas de douleur thoracique.

Examen clinique

La patiente est normotendue, afébrile, tachycarde à 130/min, tachypnéique à 35/min et nécessite de l'oxygène jusqu'à 5 l/min. Les extrémités sont chaudes et bien perfusées. L'examen clinique révèle des signes de décompensation cardiaque (hypoventilation aux deux bases avec râles fins, œdèmes des membres inférieurs), un souffle systolique à 3/6, des pétéchiâles prédominant au niveau des membres inférieurs, un livédo réticulé diffus (membres inférieurs, paumes des mains, dos) et une lésion ulcéro-fibrineuse du palais dur. Nous observons un ralentissement psychomoteur sans déficit focal.

Résultats

Le bilan biologique est résumé dans le tableau 1. On retrouve l'insuffisance rénale sévère avec protéinurie de caractère non glomérulaire, hématurie microscopique, leucocyturie et présence de cylindres contenant des érythrocytes.

L'échographie rénale et des voies urinaires exclut une cause obstructive et l'examen par

Tableau 1: Valeurs de laboratoire

	Patiente (Admission)	Valeurs de référence
Chimie sanguine		
Créatinine	271 µmol/l	44–80 µmol/l
ASAT	26 U/l	9–32 U/l
ALAT	30 U/l	9–36 U/l
Phosphatase alcaline	243 U/l	36–120 U/l
γ-GT	185 U/l	6–42 U/l
Bilirubine totale	11 µmol/l	<21 µmol/l
LDH	345 U/l	125–214 U/l
Haptoglobine	0.22 g/l	0,3–2 g/l
Troponine T hs	5400 ng/l	<14 ng/l
NT-proBNP	239 000 ng/l	<349 ng/l
Creatine kinase	29 U/l	25–140 U/l
CRP	89 mg/l	<10 mg/l
Procalcitonine	1,36 µg/l	<0,15 µg/l
Hématologie		
Leucocytes	19,7 G/l	4–10 G/l
Hémoglobine	78 g/l	117–157 g/l
Réticulocytes	120 G/l	20–120 G/l
Plaquettes	36 G/l	150–250 G/l
Schizocytes	1+	Absent
Coagulation		
TP	60%	80–120%
aPTT	40 s	26–37 s
Fibrinogène	4,4 g/l	2–4 g/l
D-dimères	3943 ng/ml	<500 ng/ml
Anticoagulant lupique	Positif	
Sérologie/Autoimmunité		
Anti-PF4/héparine	Négatif	
Anti-nucléaire (ANA)	1/160 moucheté	
Anti-nucléoprotéines (ENA)	Négatif	
Anti-ADN doubles-brin	Négatif	
ANCA	Négatif	
Anti-cardiolipine (IgG)	>2024 CU	<35 CU
Anti-cardiolipine (IgM)	33 CU	<45 CU
Anti-β2-glycoprotéine I (IgG)	>6100 CU	<18 CU
Anti-β2-glycoprotéine I (IgM)	73 CU	<10 CU
Cryoglobuline	Négatif	

ASAT: aspartate aminotransférase; ALAT: alanine aminotransférase; γ-GT: gamma-glutamyltranspeptidase; LDH: lactate déhydrogénase; NT-proBNP: N-terminal proBrain Natriuretic Peptide; CRP: protéine C-réactive; TP: temps de prothrombine; aPTT: temps de thromboplastine activée; PF4: platelet-factor 4; ANCA: anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles; CU: Chemiluminiscent Units, réactifs QUANTA Flash® (Inova Diagnostics, Werfen, Breda, The Netherlands), automate Bioflash® (Werfen), cut-off établis in house (one-sided 99th percentile des résultats de 175 sujets sains).

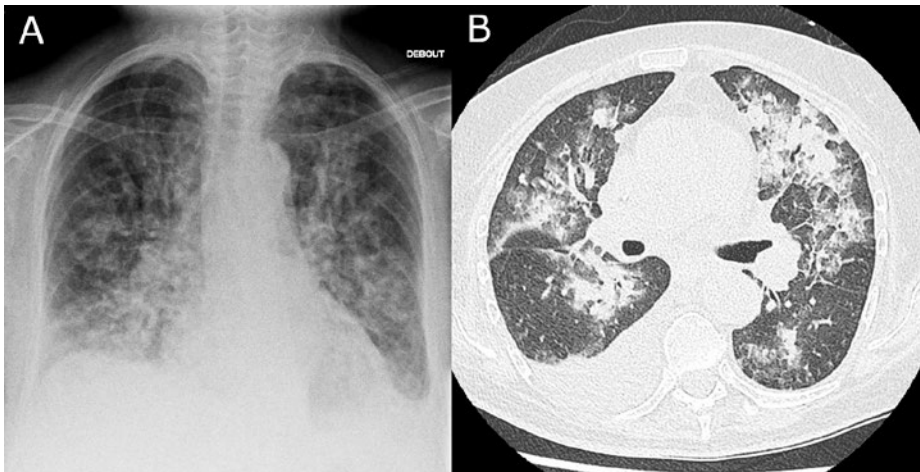


Figure 1: Radiographie thoracique de face (A) et tomographie par ordinateur (TDM) pulmonaire natif en coupe axiale (B): Signes de surcharge cardiaque avec épanchement pleural bilatéral; la TDM montre des condensations alvéolaires plurifocales avec verre dépoli périphérique réalisant par endroit un aspect en «crazy paving», le tout pouvant évoquer des lésions de vasculite et d'hémorragie alvéolaire.

doppler est sans particularité. Nous notons une cholestase hépatique isolée. L'ultrason hépatique révèle uniquement une hépatomégalie.

Le syndrome inflammatoire est en diminution par rapport aux valeurs comparatives récentes.

Sur le plan cardiaque, l'électrocardiogramme (ECG) montre un bloc de branche droit et un hémibloc antérieur gauche connus, mais des sous-décalages du segment ST nouveaux dans le territoire antérieur. Le «N-terminal proBrain Natriuretic Peptide» (NT-proBNP) et la troponine sont fortement élevés. L'échocardiographie transthoracique (ETT) révèle une dysfonction ventriculaire gauche à fraction d'éjection calculée à 38%, une hypokinésie inféro-antéro-latérale et une insuffisance mitrale modérée à importante. La tomographie par ordinateur (TDM) thoracique révèle des signes de surcharge cardiaque ainsi qu'une image compatible avec une hémorragie alvéolaire diffuse (fig. 1).

Une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ne montre pas de lésion expliquant l'état neurologique.

Au niveau hématologique, nous observons une anémie normochrome normocytaire régénérative, une thrombopénie rapidement progressive (142 à 36 G/l en 24 heures), avec indices d'hémolyse suggérant une microangiopathie thrombotique. Le temps de thromboplastine activée (aPTT) est allongé et le taux de prothrombine (TP) diminué. Une thrombopénie induite par l'héparine est écartée par un dosage d'anticorps (Ac) anti-PF4/héparine négatif. Le dosage des anticorps antiphospholipides (aPL) est positif, avec des taux très élevés pour les IgG anticardiolipine (>2000 CU), IgG anti- β_2 -glycoprotéine I (>6000 CU) et présence d'un anticoagulant lupique.

Diagnostic, traitement et évolution

Nous retenons un CAPS probable (trois critères sans confirmation histologique) avec atteinte cardiaque, rénale, pulmonaire, cutanée et neurologique. Nous initions une anticoagulation thérapeutique par héparine non fractionnée, poursuivons la prednisone à 1 mg/kg/jour et débutons des séances quotidiennes de plasmaphérèse (cinq au total). L'évolution est rapidement favorable sur le plan hémodynamique et respiratoire (sevrage en oxygène rapide). À une semaine, l'ETT montre une récupération de la fonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection à 55%) et une diminution de l'insuffisance mitrale jugée petite à modérée. La persistance d'une hypokinésie inféro-basale motive la réalisation d'une tomographie par émission de positons (TEP) cardiaque avec épreuve de stress. L'examen ne montre ni ischémie ni séquelle d'infarctus du myocarde. Une coronarographie n'est alors pas effectuée. En accord avec les recommandations actuelles, l'anticoagulation par héparine est relayée par un anti-vitamine K (AVK).

Vu l'âge de la patiente, une TEP-TDM corps entier est effectué à la recherche d'un facteur précipitant du CAPS. L'examen trouve une lésion captante du sein droit, dont la biopsie révèle un carcinome canalaire invasif localisé. Une maladie auto-immune, notamment un lupus érythémateux disséminé, reste possible en présence de multiples critères (ulcération orale, sérosité, SAPL, atteinte rénale et hématologique). La biopsie rénale n'est pas envisagée vu le risque engendré par l'arrêt de l'anticoagulation. Le cyclophosphamide étant cardiotoxique, un traitement de rituximab est débuté ainsi qu'un traitement d'hydroxychloroquine.

L'ETT de suivi à deux mois montre une normalisation de la fonction ventriculaire

gauche et une disparition des troubles de la cinétique segmentaire.

Discussion

Les critères diagnostiques du CAPS sont définis par:

1. une atteinte multi-organique d'au moins trois organes, systèmes et/ou tissus;
2. des symptômes simultanés ou apparaissant en moins d'une semaine;
3. la confirmation anatomopathologique d'une occlusion de petits vaisseaux;
4. la présence d'anticorps antiphospholipides.

En présence des quatre critères, un CAPS est certain; en présence de trois critères (incluant obligatoirement le critère N°4), un CAPS est probable [2]. Le traitement consiste en une triple thérapie avec anticoagulation thérapeutique, corticothérapie systémique et plasmaphérèse et/ou immunoglobulines intraveineuses [3–5]. Selon les situations, un traitement additionnel par cyclophosphamide, rituximab ou éculizumab est à discuter [4]. Les atteintes organiques les plus fréquentes dans le CAPS sont rénales (73%), pulmonaires (60%), cérébrales (56%) et cardiaques (50%) [1]. Dans 45–50% des cas, le CAPS est la première manifestation du SAPL, avec un âge moyen de 38 ans au moment du diagnostic. Les facteurs précipitants sont le plus souvent une infection, une chirurgie avec arrêt du traitement anticoagulant ou une néoplasie. À noter que chez les patientes et patients âgés de >65 ans, comme notre patiente, la survenue d'un CAPS est peu fréquente, cette catégorie d'âge totalisant 9% des cas. Le premier facteur déclenchant identifié est alors une néoplasie, allant jusqu'à un tiers des cas [1].

Le risque cardiovasculaire associé au SAPL est bien connu, favorisé par plusieurs phénomènes, en particulier une athérosclérose accélérée liée à l'activation macrophagique ainsi qu'une hyperplasie intimale par prolifération des cellules endothéliales [6]. Il existe également une atteinte valvulaire directe – l'endocardite de Libman-Sacks – attribuée à la formation de thrombi sur l'endothélium valvulaire, principalement mitral, touchant environ un tiers des patientes et patients avec un SAPL. Il n'existe actuellement pas de données concernant la prévalence de l'insuffisance cardiaque et de l'atteinte thrombotique myocardique dans le SAPL. En cas de CAPS, une atteinte cardiaque est présente dans la moitié des cas selon le «CAPS registry» (insuffisance cardiaque 44%, infarctus du myocarde 30%) [1]. Selon Kolitz et al. [7], l'insuffisance cardiaque de notre patiente serait secondaire à une atteinte microvasculaire et à des occlusions des artères coronariennes,

les deux phénomènes conduisant à une dysfonction ventriculaire via l'ischémie myocardique. Selon le dernier «position paper» de l'«European Society of Cardiology» (ESC) en 2019 concernant le «Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries» (MINOCA), le SAPL est suggéré comme étiologie de MINOCA pouvant provoquer une atteinte thromboembolique de la microcirculation coronarienne, mais reste cependant non investigué systématiquement dans la population étudiée en cas de MINOCA [8].

Dans leur revue de littérature, Nazir et al. [9] ont étudié 40 cas d'infarctus du myocarde associé au SAPL, dont 18 de type STEMI. Chez 28 patientes et patients, une coronarographie a été effectuée. Dans 25% des cas uniquement, les coronaires présentaient des signes d'athérosclérose obstructive, le reste ayant soit des artères normales (32%) soit présentant un thrombus (43%). À noter que l'infarctus du myocarde était la première manifestation du SAPL dans 82% des cas. Nous n'avons pas trouvé d'investigations d'ischémie myocardique par imagerie nucléaire après revue de la littérature. L'IRM cardiaque a par contre été étudiée dans la recherche d'infarctus du myocarde silencieux chez 27 patientes et patients avec SAPL (asymptomatiques sans signes ECG, risque cardiovasculaire faible), montrant une prévalence sept fois plus élevée d'événements ischémiques dans le groupe SAPL (29,6%) que dans le groupe contrôle de 81 patientes et patients (3,7%) [10].

La présence d'un SAPL avec complications vasculaires nécessite une anticoagulation thérapeutique à vie par héparine ou par AVK [11]. Le risque de complications du SAPL est lié au profil d'aPL présenté. La présence d'un anticoagulant circulant, en particulier en cas de triple positivité (Ac anti-cardiolipine, anti- β_2 -glycoprotéine I et anticoagulant lupique) confère le risque de complications le plus important. L'utilisation des anticoagulants oraux d'action directe (DOAC) dans le SAPL avec profil d'Ac à haut risque ou événement artériel est contre-indiquée [12].

Correspondance

Bastien Friedrich
Service de médecine interne
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
CH-1005 Lausanne
bastien.friedrich[at]chuv.ch

Remerciements

Nous remercions la Dre Catherine Beigelman et le Dr Gibran Manasseh du Service de radiologie diagnostique et interventionnelle du CHUV pour les clichés radiologiques et leur interprétation.

Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

L'essentiel pour la pratique

- Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) est une atteinte multi-organique d'apparition brutale et d'évolution fatale si non diagnostiquée. Le traitement associe anticoagulation thérapeutique, corticothérapie systémique et échanges plasmatiques et/ou immunoglobulines intraveineuses, souvent avec l'ajout d'un immunosuppresseur comme le cyclophosphamide ou le rituximab.
- Dans près de la moitié des cas, le CAPS est la première manifestation d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL), rendant son diagnostic d'autant plus difficile.
- Dans le CAPS, l'atteinte cardiaque sous forme d'insuffisance cardiaque et/ou d'ischémie myocardique est présente dans la moitié des cas.
- Le CAPS, et plus généralement le SAPL, devraient être intégrés dans le diagnostic différentiel en cas d'insuffisance cardiaque aiguë ou d'ischémie myocardique, surtout en présence d'autres atteintes d'organes et lors d'atteinte de type MINOCA («Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries»).

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev.* 2016;15(12):1120–4.
- 2 Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa M-C, Piette J-C, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 2003;12(7):530–4.
- 3 Kazzaz NM, McCune WJ, Knight JS. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(3):218–27.
- 4 Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2018;92:1–11.
- 5 Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, Conti F, Valesini G, Rosário C, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmunity Reviews.* 2014;13(7):699–707.
- 6 Corban MT, Duarte-Garcia A, McBane RD, Matteson EL, Lerman LO, Lerman A. Antiphospholipid Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(18):2317–30.
- 7 Kolitz T, Shiber S, Sharabi I, Winder A, Zandman-Goddard G. Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome With Focus on Its Primary Form. *Front Immunol.* 2019;10:941.
- 8 Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J.* 2016;ehw149.
- 9 Nazir S, Tachamo N, Lohani S, Hingorani R, Poudel DR, Donato A. Acute myocardial infarction and anti-

phospholipid antibody syndrome: a systematic review. *Coron Artery Dis.* 2017;28(4):332–5.

10 Sacré K, Brihaye B, Hyafil F, Serfaty J-M, Escoubet B, Zennaro M-C, et al. Asymptomatic myocardial ischemic disease in antiphospholipid syndrome: A controlled cardiac MRI study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(7):2093–100.

11 Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296–304.

12 Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365–71.



Bastien P. Friedrich, médecin diplômé
Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne