

Une cause particulière de syndrome pneumo-rénal: le syndrome des antiphospholipides -à propos d'un cas-

Pr z.khammar¹, Drm.ouazzani², Drn.alami³, Dri.khoussar⁴, Prr.berrady⁵

¹Service de médecine interne CHU Hassan II ;Fès ,maroc

²Service de médecine interne CHU Hassan II ;Fès ,maroc

³Service de médecine interne CHU Hassan II ;Fès ,maroc

⁴Service de médecine interne CHU Hassan II ;Fès ,maroc

⁵Service de médecine interne CHU Hassan II ;Fès ,maroc

Corresponding Author : Pr z.khammar

Résumé : Les événements thrombotiques notamment l'embolie pulmonaire sont une des manifestations du syndrome des antiphospholipides (SAPL). L'aspect pulmonaire de cette maladie regroupe, en dehors des embolies pulmonaires, des manifestations rares comme l'hémorragie intra-alvéolaire qui doit faire évoquer un syndrome catastrophique des SAPL. L'hémorragie alvéolaire dans ce cadre est importante à reconnaître car elle peut faire partie de la maladie ou elle peut être secondaire au traitement anticoagulant. Les stratégies thérapeutiques sont alors différentes. Nous présentons le cas d'une jeune patiente admise pour une hémorragie intra alvéolaire avec insuffisance rénale rapidement progressive, traitée par corticothérapie, cyclophosphamide ; rituximab ; immunoglobuline intraveineuse et échanges plasmatiques avec amélioration ; dans le cadre de recherche étiologique le diagnostic du syndrome des SAPL a été posé après avoir éliminé toutes les autres vascularites. La sévérité du tableau clinique a nécessité l'utilisation de tous les moyens thérapeutiques. L'hémorragie alvéolaire dans le cadre du syndrome des antiphospholipides se rapproche du syndrome catastrophique des SAPL et nécessite une prise en charge agressive allant jusqu'à la plasmaphérèse.

Summary: Thrombotic events, particularly pulmonary embolism, are well known presentations of the antiphospholipid syndrome. Other pulmonary manifestations of the disease like alveolar haemorrhage are rare but can represent a catastrophic aspect of this disease. Alveolar haemorrhage in this context is important to recognize since it can be either a complication of anticoagulation therapy or a manifestation of the disease. The therapeutic are then very different. We present the case of a young woman admitted for intra-alveolar haemorrhage with rapidly progressive kidney insufficiency, treated with corticosteroid therapy, cyclophosphamide, rituximab, intravenous immunoglobulin and plasma exchange with improvement; in the setting of etiological research the diagnosis of APL syndrom was made after eliminating all other vasculitis. The severity of the clinical picture necessitated the use of all therapeutic means. Alveolar haemorrhage associated with the antiphospholipid syndrome can be catastrophic and require prompt and aggressive therapy. Plasmapheresis, usually reserved for the catastrophic aspects of this condition, was felt to be useful in this case.

Mots clés : Embolie pulmonaire; Syndrome des antiphospholipides; Hémorragie alvéolaire; Plasmaphérèse

Keywords: Pulmonary embolus ; Antiphospholipid syndrome ; Alveolar haemorrhage; Plasmapheresis

Date of Submission: 07-05-2018

Date of acceptance: 22-05-2018

I. Introduction

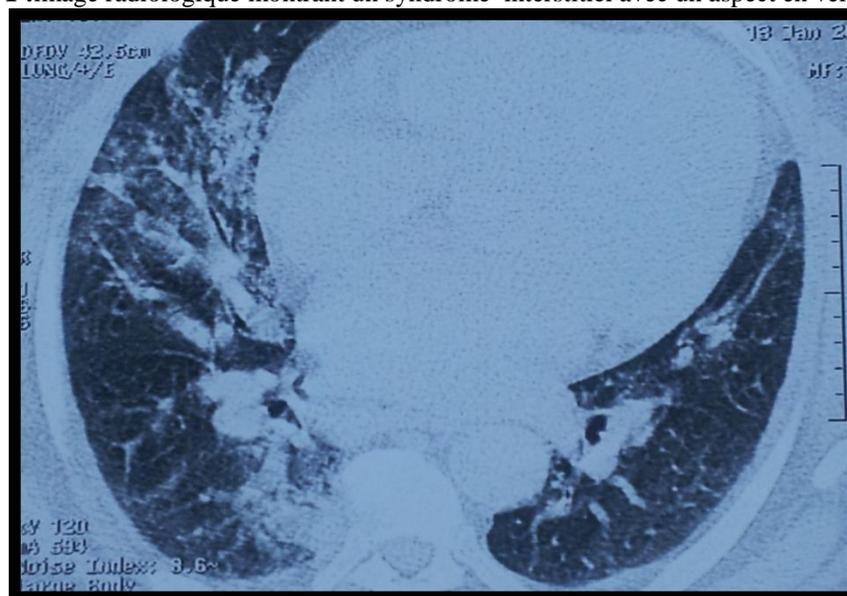
Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) a été défini en 1987 par Harris et coll. par l'association de manifestations thrombotiques (artérielles et/ou veineuses) et/ou de fausses couches répétées à la présence d'anticorps anticardiolipine [1] ; les critères permettant de mieux définir ce syndrome ont été formellement établis une première fois en 1999 à Sapporo lors d'une conférence de consensus, révisés en 2004 à Sydney [2] (voir tableau 1). Une thrombopénie périphérique est parfois associée. D'abord décrit chez des patients atteints de lupus systémique (LED), il a ensuite été identifié chez des patients indemnes de LED ou de toute autre maladie auto-immune. Il est appelé, dans ce cas, syndrome « primaire » des antiphospholipides [3]. Depuis sa description initiale, de nombreuses observations sont venues enrichir les manifestations cliniques imputables au SAPL [4]. Les atteintes pulmonaires les plus fréquemment rapportées dans le SAPL sont les embolies pulmonaires. L'hypertension artérielle pulmonaire pourrait également constituer une manifestation spécifique du SAPL. Quelques observations d'hémorragies intra-alvéolaires ont été rapportées au cours du SAPL primaire, s'intégrant ou non, dans le cadre d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides [5]. Les atteintes rénales au cours des SAPL primaires sont la conséquence des thromboses qui peuvent concerner tous les vaisseaux rénaux (veine, tronc de l'artère rénale, artérioles intra-parenchymateuses et/ou capillaires

glomérulaires) [6] ; mais également d'une prolifération endothéliale et Seule la biopsie rénale permet de confirmer le diagnostic [7]. Nous rapportons ici un cas d'hémorragie intra-alvéolaire (HIA) avec atteinte rénale rapidement progressive chez une jeune patiente est dans le diagnostic du SAPL primaire a été posé tardivement, traitée par corticothérapie,cyclophosphamide, rituximab ;azathioprine et échanges plasmatiques avec succès.

Observation :

Il s'agissait d'une patiente de 22 ans ; célibataire sans aucun antécédent médical ou obstétrical ; suivie depuis 2 mois pour une thrombopénie périphérique immunologique (TPI), mise sous corticothérapie par voie orale avec la recherche étiologique du TPI négative. Admise dans notre service par biais des urgences pour une hémoptysie de moyenne abondance et une protéinurie positive. Sur le plan biologique, la recherche des anticorps anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) était négative de même que les anticorps antinucléaires, les anticorps antiphospholipides et les anticorps anti membrane basal glomérulaire; le dosage de C3 et C4 était normal. La protéinurie de 24 h était à 11 g/24h avec protéinurie à 50 g/l et hypoalbuminémie à 19g/l. Sur le plan inflammatoire, la C réactive protéine était à 7mg/l, et présence d'un profil inflammatoire sur l'électrophorèse des protéines avec une hypoprotidémie. Sur le plan radiologique, le scanner thoracique trouvait un syndrome interstitiel avec un aspect en verre dépoli intéressant les deux champs pulmonaires associé à un syndrome de comblement alvéolaire pouvant rentrer dans le cadre d'une maladie de système (**figure 1**);un complément par un angioscannerétaitréalisé, il ne montrait pas de signes d'embolie pulmonaire. Il n'était pas fait de lavage broncho-alvéolaire vu la thrombopénie à 12000/mm³. Sur le plan thérapeutique, la patiente recevait un bolus de corticothérapie avec une cure de Rituximab mais sans amélioration, d'où la décision de passer les immunoglobulines pendant 5 jours avec amélioration des chiffres de plaquettes mais aggravation du syndrome pneumo-rénal avec comme complication une thrombose du membre inférieur droit. D'où la mise en place d'une cure de cyclophosphamide et les anticoagulants à base de la Tinzaparine initialement à dose curative : 175 UI anti-Xa/kg et chauvauchement par un antivitamine K (Acénocoumarol) 4mg :1comprimé par jour pendant 6mois ; avec bonne amélioration clinique ,biologique et radiologique. Après 4 cures de cyclophosphamide selon le protocole vascularite, la patiente était admise de nouveau pour aggravation de sa dyspnée et augmentation du volume du membre supérieur droit secondaire à une thrombose suite à un arrêt de l'anticoagulant, un bilan immunologique à base des auto-anticorps antiphospholipides de type IgG à des taux significatifs est revenu supérieurs à 35 GPL/mL (la valeur normale est inférieure à 10 GPL/mL) ,refait à 3mois revenait positif .Le diagnostic de syndrome des antiphospholipides était retenu avec atteinte hématologique,syndrome pneumo-rénal et atteinte thromboembolique à répétition .La malade était remise sous bolus de méthylprédnisolone avec reprise de l'anticoagulation et l'immunosuppresseur type cyclophosphamide et relais par azathioprine avec amélioration clinique. Après 4mois la malade a représenté le même tableau clinique (le syndrome pneumorénal) d'où un transfert en unité de néphrologie pour une plasmaphérèse et traitement immunosuppresseur avec amélioration clinique et biologique.

Figure 1 : image radiologique montrant un syndrome interstitiel avec un aspect en verre dépoli



II. Discussion

La présence d'une symptomatologie extra-respiratoire est le principal argument suggérant une HIA d'origine immunitaire. En particulier, l'association d'une HIA et d'une glomérulonéphrite aiguë définissant le syndrome pneumo-rénal (SPR) est hautement évocatrice d'une HIA d'origine immunitaire. En effet, le SPR est l'expression commune possible des principales maladies systémiques responsables d'HIA : vascularites à anticorps anti-cytoplasme du polynucléaire (ANCA) (50 % des cas de SPR), LED (5 à 12 % des cas), et maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG), ou maladie de Goodpasture (5 à 17 % des cas). Ainsi, la constatation d'un SPR doit faire réaliser un bilan immunitaire et discuter la réalisation d'une biopsie rénale. La présence d'une glomérulonéphrite extracapillaire est en faveur d'une étiologie immunitaire. Il est rare d'y observer des lésions de vascularite des petits vaisseaux. L'adjonction de l'immunofluorescence a surtout un intérêt pour le diagnostic de maladie de Goodpasture en cas de dépôt linéaire d'immunoglobulines sur la membrane basale glomérulaire. Néanmoins, un SPR n'est pas pathognomonique d'une pathologie immunitaire et l'absence de glomérulonéphrite au cours d'une HIA n'élimine pas son origine immunitaire. La présence de signes cliniques d'atteinte d'organe, notamment rhumatologique (polyarthralgies/artrites, myalgies), dermatologique (purpura, nodules sous-cutanés, livédo, érythème, photosensibilisation), ORL (ulcérations muqueuses, sinusite) et neurologique (mono/multinévrite) a également une valeur d'orientation vers une étiologie immunitaire et peut permettre d'obtenir une preuve histologique par biopsie cutanée, ORL ou neuromusculaire[8].

Historiquement, le SAPL a été caractérisé par l'association de manifestations thrombotiques (artérielles et/ou veineuses) et/ou fausses couches spontanées répétées à la présence d'anticorps antiphospholipides confirmée plus de trois mois après leur mise en évidence. En effet de nombreuses situations pathologiques, comme les infections, les cancers et hémopathies malignes, l'insuffisance rénale terminale ou un traitement inducteur (procainamide, quinidine, hydralazine), peuvent s'accompagner de l'apparition de ces anticorps, mais en dehors du SAPL primaire et des SAPL associés au LED, ces anticorps sont rarement symptomatiques et considérés comme « non pathogènes » [9]. Le cas particulier de la présence d'un anticoagulant lupique chez l'insuffisant rénal, dialysé ou non, peut être discuté. La présence de ces anticorps est associée à un risque accru de thrombose des axes vasculaires. Dans l'étude de Brunet, réalisée chez des patients hémodialysés, les thromboses de fistules artérioveineuses sont deux fois plus fréquentes chez les patients porteurs d'un anticoagulant lupique [10]. Dans le cas de notre patiente, le diagnostic de SAPL primaire est porté par l'association de critères cliniques : thrombose à répétition, et critères biologiques : des anticorps antiphospholipides positifs à 3 mois d'intervalle. La distinction entre SAPL « primaire » et SAPL secondaire au LED est souvent difficile et non figée au cours du temps; certains patients pouvant évoluer du syndrome primaire vers le lupus. Les nouveaux critères de Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) ne permettent pas toujours une bonne discrimination entre ces deux pathologies [11].

Les atteintes rénales observées au cours des SAPL sont constituées de thromboses des gros vaisseaux artériels ou veineux et d'autre part de néphropathies. Ces dernières sont hétérogènes. En effet l'aspect le plus typique correspond à une néphropathie vasculaire mais peuvent également exister des atteintes rénales ne correspondant ni à une néphropathie vasculaire de type SAPL, ni à un tableau de glomérulopathie lupique ; et on distingue des lésions actives, susceptibles de régresser sous traitement, et des lésions chroniques (inactives) séquellaires et irréversibles [12].

Les atteintes pulmonaires dans le SAPL sont peu fréquentes et sont très largement dominées par les embolies pulmonaires, l'hypertension artérielle pulmonaire et le retentissement d'amont des atteintes cardiaques [13]. Un syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte est souvent observé au cours de SAPL « catastrophique » [14,15].

III. Conclusion

Au cours des SAPL primaires, les hémorragies intra-alvéolaires sont rares et peuvent survenir isolément ou dans le cadre d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides. Leur gravité potentielle impose de ne pas les méconnaître, d'exclure les autres causes habituelles de détresse respiratoire aiguë et de rechercher un facteur associé ou déclenchant (infection, insuffisance cardiaque gauche) potentiellement curable. De par leur sévérité, elles imposent une prise en charge thérapeutique lourde incluant une anticoagulation prudente, une corticothérapie intraveineuse et probablement de plasmaphérèse et d'immunosuppresseurs dans les formes réfractaires.

Déclaration de liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

Références :

- [1]. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, et al. Clinical and serological features of the « antiphospholipid syndrome ». *Br J Rheumatol* 1987; 26 (Suppl. 2) :19.
- [2]. Miyakis S, Lochshin M D, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006, 4:295-306

[3]. Asherson RA. A « primary » antiphospholipid syndrome? J Rheumatol 1988; 15: 1742-6.
 [4]. Levine JS, Ware Branch D, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. N Engl J Med 2002; 346: 752-63.
 [5]. Gertner E, Lie JT. Pulmonary capillaritis, alveolar hemorrhage, and recurrent microvascular thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1993; 20: 1224-8.
 [6]. Nochy D, Daugas E, Huang DL, Piette JC, Hill G. Kidney involvement in the antiphospholipid syndrome. J Autoimmun 2000; 15: 127-32.
 [7]. NOCHY D, DAUGAS E, DROZ D et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. J Am Soc Nephrol 1999; 10 : 507-518.
 [8]. Picard C, Parrot A, Mayaud C, Cadranel J. Hémorragies intra-alvéolaires de l'adulte d'origine immunitaire ; Revue des Maladies Respiratoires 2006 ; 23 (SUP1):61-73.
 [9]. Piette JC. 1996 diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid/cofactors syndrome: A «mission impossible»? Lupus 1996; 5; 354-63.
 [10]. Brunet P, Aillaud MF, San Marco M, Philip-Joet C, Dussol B, Bernard D, et al. Antiphospholipids in hemodialysis patients: Relationship between lupus anticoagulant and thrombosis. Kidney Int 1995; 48: 794-800.
 [11]. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012 Aug;64(8):2677–86.
 [12]. Zahir AMOURA : Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) ;Lupus Systémique, le Syndrome des Antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares/ 2017
 [13]. Piette JC, Wechsler B, Frances C, Papo T, Godeau P. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1993; 20: 1802-4.
 [14]. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. Medicine (Baltimore) 2001; 80: 355-77.
 [15]. Berezne A, Karras A. Une cause rare de syndrome pneumo-rénal avec auto-anticorps: le syndrome primaire des antiphospholipides. Néphrologie 2004 ;25: 53-7.

Tableau 1 : Critères cliniques permettant de poser le diagnostic de syndrome des anti-phospholipides

Critères cliniques	<ul style="list-style-type: none"> ● Thromboses vasculaires : ○ Un ou plusieurs épisodes de thrombose <ul style="list-style-type: none"> ■ artérielle ou ■ veineuse ou ■ de petits vaisseaux, ■ De n'importe quel organe. ■ La thrombose doit être confirmée par imagerie (Doppler...) ou par des données hématologiques. ■ En cas de preuve anatomopathologique, il ne doit pas y avoir de signes de vascularite. ● Morbidité obstétricale : ○ trois (ou plus) de fausses couches spontanées précoces (avant 10 SA) inexpliquées sans cause anatomique, génétique ou hormonal retrouvée ou ○ une (ou plus) mort foetale > 10 SA, sans aucune anomalie morphologique documentée par échographie ou étude foetopathologique ou ○ un (ou plus) accouchement prématuré < 34 SA d'un enfant morphologiquement normal, associé à une pré-éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire sévère.
Critères biologiques	<ul style="list-style-type: none"> ● Anticorps anticardiolipines ○ IgG et/ou IgM présentes ○ à titre élevé ou moyen, ○ à au moins deux reprises séparées d'au moins 6 semaines et ○ mesurées par un test ELISA standardisé pour la bêta2-glycoprotéine I (β2GP1) ● Anticoagulant circulant lupique : ○ dépisté selon les recommandations de l'<i>International Society of Thrombosis and Hemostasis</i> ○ présent dans le plasma ○ à au moins deux reprises séparées de 6 semaines ○ détecté selon les étapes suivantes (recommandations du sous-comité SSC sur le lupus) : <ul style="list-style-type: none"> ■ mise en évidence d'un allongement d'un test de coagulation de dépistage (TCK ; APTT activated partial thromboplastin time ; dRVV venin de vipère dilué Russel ; temps de prothrombine diluée ; temps de Texatrine) ■ absence de correction de ce test anormal par l'adjonction de plasma témoin ■ correction ou raccourcissement du test anormal par adjonction d'un excès de phospholipides ■ exclusion d'autre coagulopathies (inhibiteur du facteur VIII) ou héparinothérapie en fonction du contexte <p align="center">Le SAPL est défini s'il existe au moins un critère clinique et un critère biologique</p>