

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2000

THESE N° 142

**FACTEURS DE RISQUE et BILAN
ETIOLOGIQUE DES THROMBOSES
VEINEUSES PROFONDES.
Etude de 165 cas et revue de la
littérature.**



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 22 Septembre 2000

par

Eric DENES

né le 28 Mars 1970 à Toulouse

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Madame le Professeur E. VIDAL
Madame le Professeur D. BORDESSOULE
Monsieur le Professeur D. VALLEIX
Monsieur le Professeur P. WEINBRECK
Madame le Docteur P. SORIA

PRESIDENT
JUGE
JUGE
JUGE
Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESSEURS : Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François
Monsieur le Professeur GASTINNE Hervé

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

*C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul *(C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique MEDICALE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CHARISSOUX Jean-Louis	ORTHOPEDIE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE

GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VERGNEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A Sandrine, si peu de mots, alors que toutes les pages de cette thèse ne suffiraient pas, à quoi bon...

A mes parents qui ont cru en moi, et sur qui j'ai toujours pu compter en cas de difficulté, que cette thèse soit pour eux le témoignage de mon amour.

A mes enfants qui grâce à leur joie de vivre ont ensoleillé mes journées de travail.

A la mémoire de mon grand-père.

A toute ma famille.

A ma belle-famille.

Aux médecins, infirmier(e)s, aides-soignant(e)s, personnels administratifs et tous ceux qui depuis 12 ans m'ont suivis dans ces études et qui à leur insu me confirmaient que j'avais fait le bon choix.

A Madame le Professeur Elisabeth VIDAL

Présidente du jury

Médecine Interne

Médecin des hôpitaux

Chef de Service

Tu as su me guider jusqu'à ce jour à travers la médecine interne.
Je t'en remercie et te prie de trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

A Madame le Professeur Dominique BORDESSOULE

Hématologie et Transfusion

Médecins des hôpitaux

Chef de service

Vous avez accepté avec gentillesse de juger cette thèse.

Qu'elle témoigne de ma respectueuse considération.

A Monsieur le Professeur Denis VALLEIX.

Anatomie

Chirurgien des hôpitaux

Vous m'avez toujours reçu avec gentillesse pour discuter des dossier des patients pendant mon internat.

Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Pierre WEINBRECK

Maladies Infectieuses

Médecins des hôpitaux

Chef de service

Vous m'avez fait confiance dans votre service pendant un an et vous me proposez de
revenir.

Que cette thèse soit le témoignage de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Pascale SORIA

Médecine Interne

Tu as immédiatement accepté de juger ma fin d'internat.

Je t'en remercie.

1 SOMMAIRE

INTRODUCTION

HISTORIQUE

PHYSIOPATHOLOGIE

EPIDEMIOLOGIE

MATERIEL ET METHODE

RESULTATS

DISCUSSION

COUTS

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

AUTRES LECTURES

REMERCIEMENTS

SERMENT D'HIPPOCRATE

TABLE DES MATIERES

2 INTRODUCTION

La thrombose veineuse est un sujet pluri et interdisciplinaire.

Les manifestations thrombo-emboliques veineuses représentent un motif fréquent d'hospitalisation.

Une fois le diagnostic de phlébite ou d'embolie pulmonaire fait, plusieurs points doivent être abordés.

- Premièrement, le plus urgent à mettre en œuvre : le traitement que nous n'aborderons pas ici.
- Deuxièmement : quelles sont la ou les causes ayant favorisé cette pathologie, existe-t'il un terrain prédestiné ? En effet, le plus souvent la maladie thrombo-embolique survient sur un terrain prédisposé. De nombreux facteurs de risque sont maintenant reconnus comme favorisant la survenue d'une thrombose veineuse profonde. Le fait de trouver un facteur de risque suffit-il à expliquer le développement de cette maladie, ou cette dernière nécessite-t-elle l'association de plusieurs d'entre-eux ?
- Troisièmement : faut-il faire un bilan à la recherche de la ou les cause(s) ayant favorisé cette thrombose veineuse ? En particulier, est-il nécessaire de rechercher une néoplasie dont la thrombose serait le mode de révélation ? A-t'on besoin d'étudier l'hémostase du patient à la recherche d'une cause de thrombophilie ?

3 HISTORIQUE

Alors que l'histoire de la médecine remonte à l'antiquité, ce n'est que tardivement que va apparaître la notion de thrombose.

L'embolie pulmonaire est décrite pour la première fois en 1745 (Van Swieten). C'est depuis le milieu du 20ème siècle que les signes cliniques et paracliniques de l'embolie pulmonaire sont colligés. L'infarctus pulmonaire, qui complique l'embolie, est décrit pour la première fois par Haller en 1775. Laennec le rapporte sous le terme d'apoplexie en 1819.

Les premières phlébites sont observées à la fin du 18ème siècle et au début du 19ème siècle : Hunter, 1793 ; Ribes, 1816 ; Dances, 1828. Mais ce n'est qu'en 1818, qu'apparaît le mot phlébite sous la plume de Breschet. Ces thromboses sont surtout observées dans les suites de traumatismes ou d'infections entraînant une inflammation locale. On retrouve cette notion dans le suffixe du mot phlébite.

Virchow (1821 - 1902) réalise en 1856 la première description claire de la thrombose et de l'embolie. Il met en évidence les trois principaux facteurs de la thrombose : la stase sanguine, un état d'hypercoagulabilité et la lésion pariétale [177]. Cette analyse faite il y a maintenant 150 ans reste toujours valable et personne ne l'a remise en cause depuis.

Par la suite, la clinique, l'anatomopathologie vont être précisées. Pitres analyse la structure du thrombus en 1875, Homans décrit en 1934 la douleur du mollet à la dorsiflexion, Vulpian met en évidence la lésion pariétale veineuse comme primum movens au développement de la thrombose.

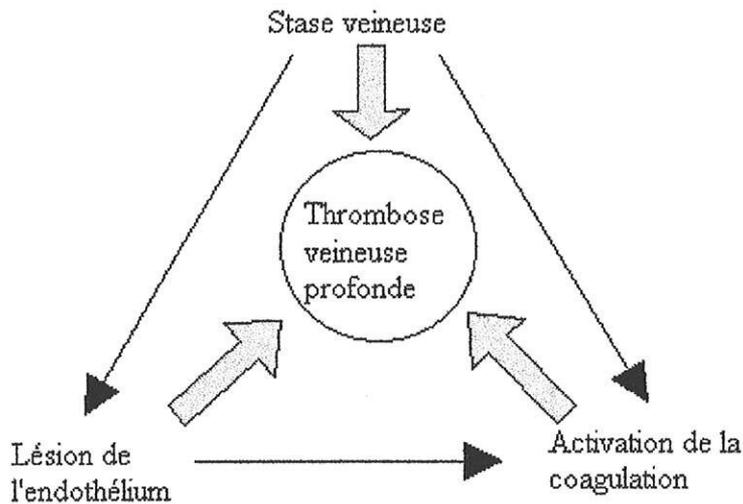
Quant à certaines étiologies de ces phénomènes thrombotiques c'est Armand Trousseau (1801 - 1867) qui en sera l'un des premiers narrateurs-acteurs. Après avoir décrit la phlébite des membres inférieurs satellite des cancers [172], il décèdera d'un cancer de l'estomac révélé par une phlébite. (Voir page 81, Annexes)

Dans les années 1950, la première cause de thrombophilie génétique est mise en évidence par Egeberg [43] : le déficit en antithrombine III.

4 PHYSIOPATHOLOGIE

Comme l'avait décrit Virchow, la thrombose résulte de l'interaction de 3 facteurs:

D'après [151].



L'hémostase regroupe les mécanismes qui préviennent les saignements spontanés et ceux qui stoppent les hémorragies en cas de rupture de la continuité vasculaire. Il s'agit donc d'un système en équilibre. On retrouve en son sein des éléments permettant la fabrication du caillot sanguin (coagulation) et des éléments détruisant le caillot (fibrinolyse), chacun de ces 2 systèmes étant associé à ses inhibiteurs physiologiques.

La thrombose survient lorsque le système se déséquilibre au profit de la phase de coagulation.

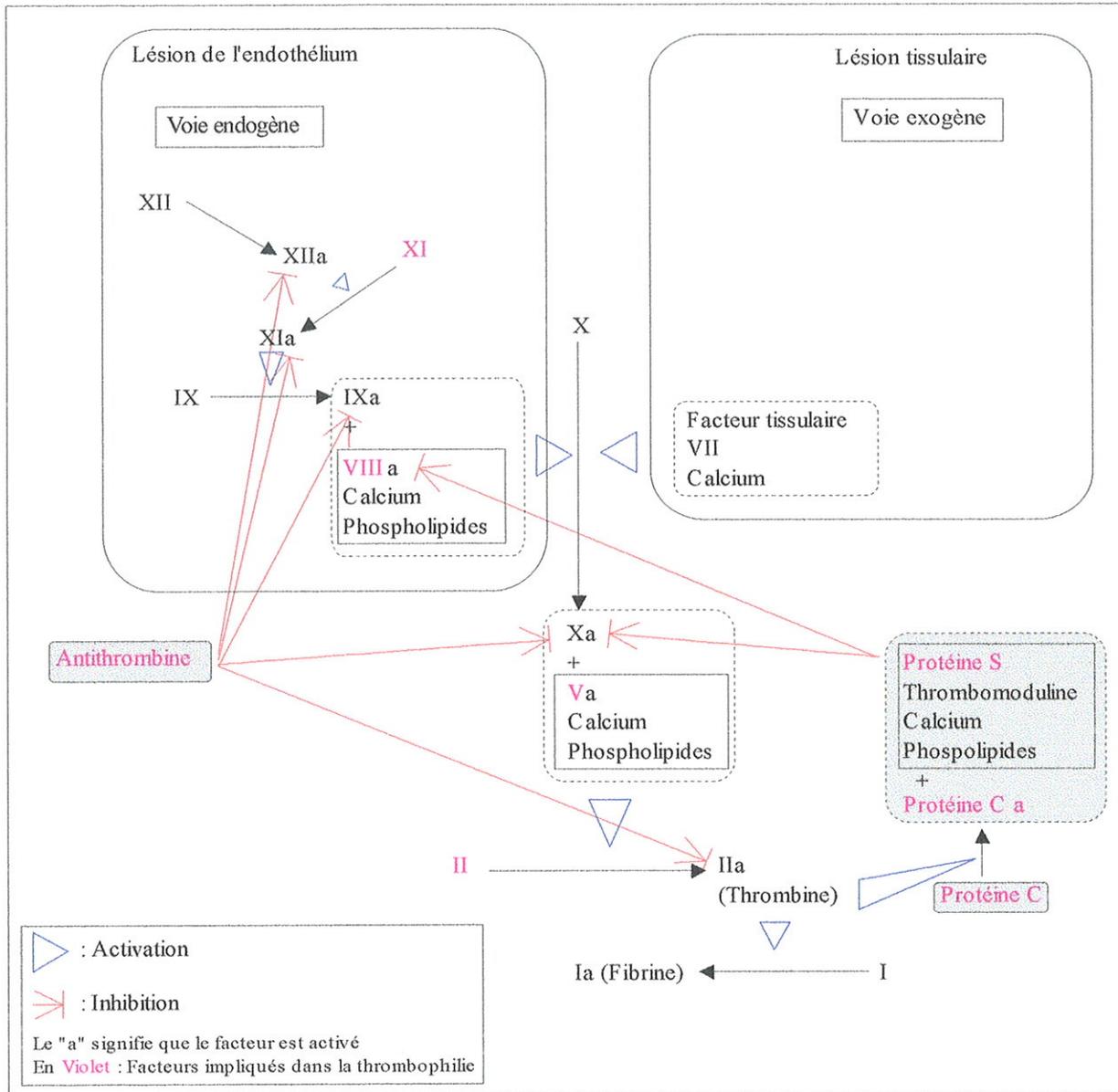
Les principaux acteurs de ce système sont résumés dans le Tableau 1.

Tableau 1

Eléments "fabricant" le caillot	Eléments "détruisant" le caillot
Plaquettes Facteur XI (Rosenthal) Facteur IX (Antihémophilique B) Facteur XII (Hageman) Facteur VIIIc (Antihémophilique A) Facteur VII (Proconvertine) Facteur X (Stuart) Facteur II (Prothrombine) Facteur I (Fibrinogène) Facteur V (Proaccéléline) Prékallitréine Kininogènes de haut poids moléculaire	Plasminogène Activateur tissulaire du plasminogène Urokinase
Inhibiteurs physiologiques	Inhibiteurs physiologiques
Antithrombine Protéine C Protéine S	Inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI) α 2 antiplasmine Facteur XII

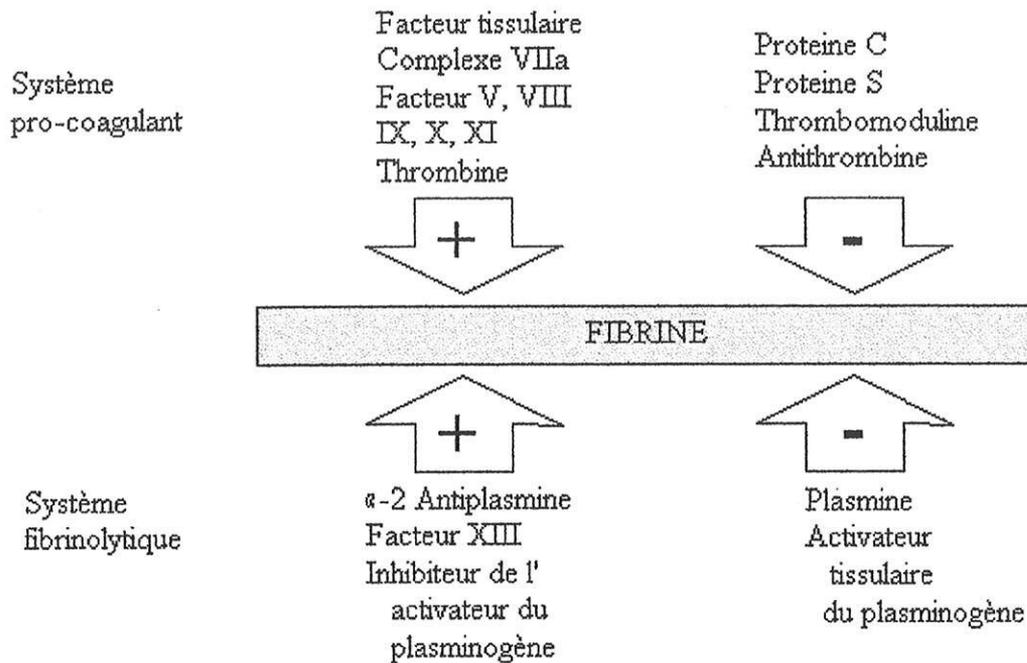
La coagulation et les systèmes de régulation sont représentés dans la Figure 1. Il s'agit d'un schéma simplifié, d'après [342, 46, 72].

Figure 1 :



Le but de ces différentes voies de la coagulation est la fabrication de fibrine qui est l'enzyme clé du système de la coagulation [32]. Une fois fabriquée, la fibrine est soumise à une dégradation par le système fibrinolytique. En résumé : la fibrine est sous le contrôle d'un système procoagulant, accompagné de son système régulateur et de la fibrinolyse avec son système régulateur.

D'après [91] :



La voie exogène est activée lorsque le facteur tissulaire entre en contact, à cause d'une lésion tissulaire, avec le facteur VII pour lequel il a une grande affinité [143]. La voie endogène est initiée lorsque le facteur XII se fixe sur une surface électronégative [66]. Cette voie serait, in vivo, de moindre importance que la voie dite exogène [32, 66].

Parallèlement à ces phénomènes, les plaquettes vont s'agglutiner au niveau de la lésion vasculaire. La fibrine, une fois formée, va se polymériser puis se stabiliser en présence du facteur XIII. Par l'action de ces polymères de fibrine, l'agrégation plaquettaire devient irréversible.

Les thrombophilies que nous développerons (notées en violet sur le schéma) déplacent l'équilibre. Par exemple, dans la situation physiologique, l'antithrombine inhibe partiellement la coagulation en formant avec la thrombine (facteur IIa) un complexe équimoléculaire [72]. Si un patient est porteur d'un déficit génétique en antithrombine, le contrôle exercé par cette molécule se fait moins bien, et davantage de thrombine est synthétisée. La balance penche donc vers la thrombose. La baisse de la protéine C ou de la protéine S diminue aussi le contrôle de la thrombose. Dans le cas de la résistance à la protéine C activée génétique, c'est le facteur V qui est muté. Cette mutation ne permet pas à la protéine C activée de cliver le

facteur V Leiden ; la balance penche alors vers la thrombose puisque la cascade de la coagulation peut continuer à partir du facteur V Leiden non inhibé.

5 EPIDEMIOLOGIE

On estime qu'en France il y a par an environ 1.100.000 manifestations thrombotiques dont 100.000 embolies pulmonaires [95]. Dix pour-cent d'entre-elles sont fatales.

L'incidence générale des événements thrombotiques est d'environ 1,6 pour 1000 habitants et par an [96, 119].

Une étude réalisée en Suède (Malmö) retrouve environ un tiers de patients porteurs d'une thrombose sur les 994 autopsies réalisées. Il ne s'agit pas du reflet de la population ambulatoire puisque l'étude portait sur des autopsies de patients décédés à l'hôpital, avec un âge moyen de 65 ans [102].

Les chiffres sont différents selon la population à laquelle on s'adresse, et il n'en va pas de même pour les hommes, les femmes, les obèses, etc. Ce point sera revu au fur et à mesure de l'analyse de facteurs de risque.

Sur la région Limousin, l'analyse des chiffres du CHU Dupuytren et du Centre Hospitalier de Guéret permet de retrouver les éléments suivants :

Sur le CHU, en 1999, le codage retrouvait 203 phlébites (code I803) et 245 embolies pulmonaires (code I269), soit un total de 448 phénomènes thrombotiques recensés en 1999. Le nombre d'entrées en hospitalisation était de 85805. La pathologie thrombotique représente donc 0,5% du total des entrées. Cependant la recherche sur le CHU n'a pas permis de différencier les diagnostics principaux des antécédents codés en diagnostics associés. Pratiquement tous les services de médecine ont pris en charge ce type de pathologie (Urgences, Hématologie, Oncologie, Cardiologie, Néphrologie, Rhumatologie, Gastro-entérologie, Dermatologie, Neurologie, Médecine Interne A et B, Pathologie respiratoire, Gériatrie, Maladies infectieuses). Au sein des services de chirurgie on retrouve les services de Chirurgie A, de Chirurgie thoracique et vasculaire, et la Gynécologie. L'âge moyen des patients était de 67 ans et la durée moyenne de séjour de 7,5 jours.

Durant la même période, au Centre Hospitalier de Guéret (23), il y a eu 14663 entrées en hospitalisation. Parmi celles-ci on retrouve en code principal : 157 embolies pulmonaires

et 48 phlébites soit un total de 216 événements thromboemboliques. Cela représente 1,5 % du total des entrées, une durée moyenne de séjour de 11,53 jours. Les patients pris en charge pour ces pathologies avait un âge moyen de 75,2 ans. La répartition des malades au sein de l'établissement se concentrait essentiellement sur deux services: celui de cardiologie qui prend en charge les embolies pulmonaires et les services de médecine pour les phlébites.

Cette épidémiologie régionale permet de souligner que la maladie thrombo-embolique n'est pas une pathologie rare, et que tous les médecins et chirurgiens y sont ou seront confrontés dans leur vie professionnelle. L'analyse sur la Creuse, où seuls les diagnostics principaux sont pris en compte, montre que la durée moyenne de séjour est relativement importante pour ces pathologies.

6 MATERIEL ET METHODE

Le but de cette étude est de dépister les facteurs ou les associations de facteurs de risque des thromboses veineuses profondes, et d'évaluer le bilan à réaliser après un tel épisode. Nous nous sommes intéressés uniquement aux thromboses des membres inférieurs et aux embolies pulmonaires. Les autres sites ont été exclus car les mécanismes et les facteurs de risque ne sont pas identiques (par exemple : le rôle du cathéter central dans les thromboses des membres supérieurs).

Les dossiers ont été analysés de façon rétrospective. Il s'agissait de patients porteurs d'une thrombose veineuse hospitalisés dans le service de Médecine Interne A au CHU de Limoges entre juin 1993 et juin 1999. Les dossiers de tous les patients étaient analysés, sans distinction de sexe, d'âge et de pathologies associées.

Le service de Médecine Interne A est un service de médecine interne. Les patients sont recrutés depuis les autres services du CHU et de la région sanitaire, les urgences, la consultation et les médecins généralistes. Il possède 29 lits d'hospitalisation dont 8 de soins continus. Sur les années 1996 à 1999, la moyenne annuelle des entrées en hospitalisation était de 1817.

Les codes PMSI (Programme de Médicalisation Sur Informatique) suivants ont été utilisés pour retrouver les patients:

Tableau 2

Pathologie	Codage CIM 9	Codage CIM 10
Pathologie veineuse et maladies thrombo-emboliques veineuses	453.9	I879
Embolie pulmonaire	415.1	I269
Phlébite membres inférieurs	451.2	I803
Phlébite membres supérieurs	451.90	I808
Phlébite autre localisation		I808
Embolie et thrombose veine cave		I822
Phlébite cave	453.2	

Nous avons ainsi retrouvé 320 dossiers, répartis comme suit :

Tableau 3

Codage	Nombre de dossiers codés
I803	86
451.2	61
I879	20
I808	14
453.9	27
415.1	44
I269	57
I822	2
453.2	1
451.9	8

En fait, certains patients avaient été codés lors de différentes hospitalisations dans plusieurs catégories. En éliminant les dossiers codés plusieurs fois, il restait 250 dossiers exploitables.

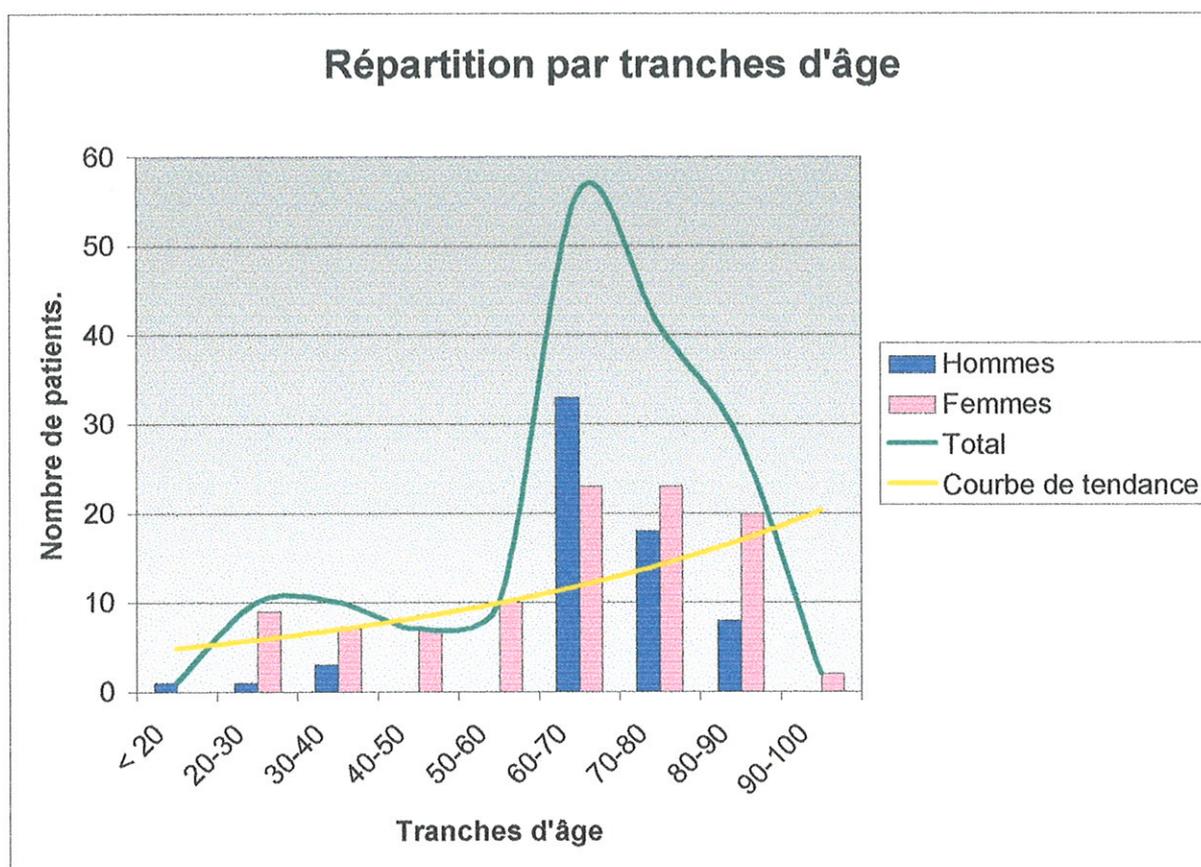
Parmi ces 250 dossiers, 165 ont pu être inclus dans l'étude. Les 85 autres ont été exclus pour les raisons suivantes :

- 29 pour un antécédent de maladie thrombo-embolique sans précision ni bilan
- 21 pour des thromboses d'autres sites (membres supérieurs (4), thrombose de la veine centrale de la rétine (7), des thromboses superficielles (7), une thrombophlébite cérébrale, une thrombose mésentérique et une du tronc spléno-mézaïque)
- 2 embolies pulmonaires septiques
- 12 suspicions d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse non confirmées
- 7 dossiers où nous n'avons pas retrouvé de trace de maladie thrombo-embolique
- 14 dossiers non retrouvés.

Les dossiers de consultations ne sont pas codés et n'ont donc pas été pris en compte dans cette étude.

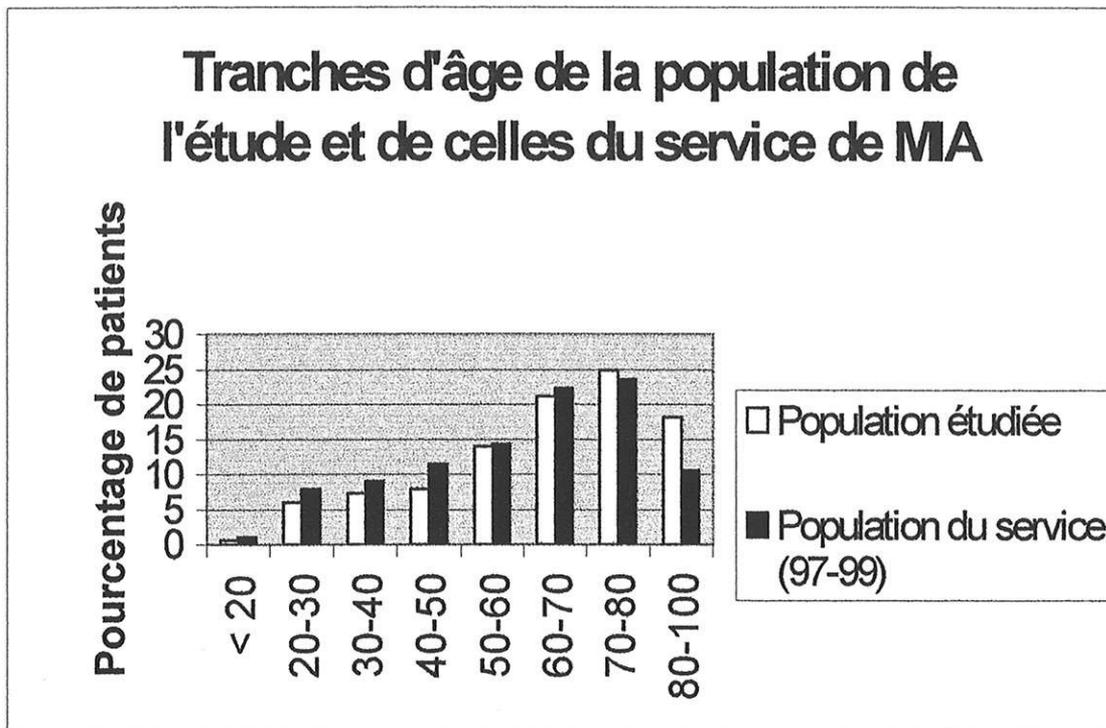
La population de cette étude est composée de 64 hommes et 101 femmes, soit un sexe ratio de 0,63. L'âge moyen est de 62,8 ans \pm 17,8 ans (médiane 67ans). Pour les hommes, la moyenne d'âge est de 62,3 \pm 16 ans et pour les femmes de 63,1 \pm 19 ans. La répartition des tranches d'âge se fait comme suit (Figure 2):

Figure 2



La Figure 3 résume la répartition par tranche d'âge des malades de notre série par rapport à la population hospitalisée dans le service de Médecine Interne A entre janvier 1997 et décembre 1999.

Figure 3



La durée moyenne du suivi des patients après leur épisode thrombotique est de 13 mois (1 semaine - 17 ans).

7 RESULTATS

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une faible population avec des sous-groupes de faible taille et sans population témoin. Il conviendra donc d'analyser les quelques éléments statistiques avec prudence. Ceux qui ont pu être faits, sont intégrés dans les chapitres des résultats.

7.1 DESCRIPTION DE LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE

Le nombre d'épisodes thrombotiques analysables est moins important que le nombre de patients de l'étude, car 38 d'entre-eux étaient adressés pour un bilan de maladie thrombo-embolique. Chez ces patients, le type d'épisode n'était pas toujours mentionné.

Il s'agissait d'une phlébite chez 116 patients (70,3 %), d'une embolie pulmonaire chez 68 (41,2 %) d'entre-eux, et d'une association des 2 phénomènes dans 44 cas (26,6 %).

7.1.1 ANTECEDENTS DE THROMBOSE ET RECIDIVE

L'épisode nécessitant l'hospitalisation ou le bilan dans le service était le premier dans 72% des cas (119 patients). Les autres (46 soit 28%) avaient déjà présenté au moins une manifestation thrombotique répartis comme suit :

- 2^{ème} thrombose : 27 patients
- 3^{ème} thrombose : 9 patients
- 4^{ème} thrombose : 6 patients
- 6^{ème} thrombose : 3 patients
- 7^{ème} thrombose : 1 patient.

Durant le suivi, cinq patients ont présenté une récurrence de leur maladie thrombo-embolique et un patient deux récurrences.

Parmi les 6 patients qui ont présenté une récurrence durant leur suivi, une étiologie a été mise en évidence chez trois d'entre-eux : 2 mutations du facteur V et une néoplasie. Parmi

ceux qui avaient avant l'hospitalisation déjà présenté une thrombose (46), le bilan a permis de découvrir : 3 des 8 cancers dépistés, 1 anticardiolipine, 1 déficit en protéine S, 3 syndromes paranéoplasiques non confirmés. Au total, la moitié des patients chez qui a été mis en évidence un cancer a présenté une récurrence de la maladie thrombo-embolique avant ou après la découverte du cancer.

7.1.2 LATERALISATION ET NIVEAU DES PHLEBITES

La phlébite était latéralisée à gauche dans 61 cas (53%), à droite dans 38% (44 cas) et bilatérale dans 9 cas.

Parmi les données exploitables sur la localisation précise de la thrombose des membres inférieurs, on retrouve que sur 111 d'entre-elles, 79 (71%) étaient au niveau poplité et/ou à un niveau plus proximal. Les 32 autres étaient situées au niveau sural.

Parmi les patients chez qui le diagnostic de cancer a été établi dans le suivi, 5 d'entre-eux avaient une thrombose proximale et 2 une phlébite distale. Il n'existait pas, par rapport aux patients sans cancer, de différence significative quant à la localisation de la thrombose ($p = 0,6$; Test exact de Fischer).

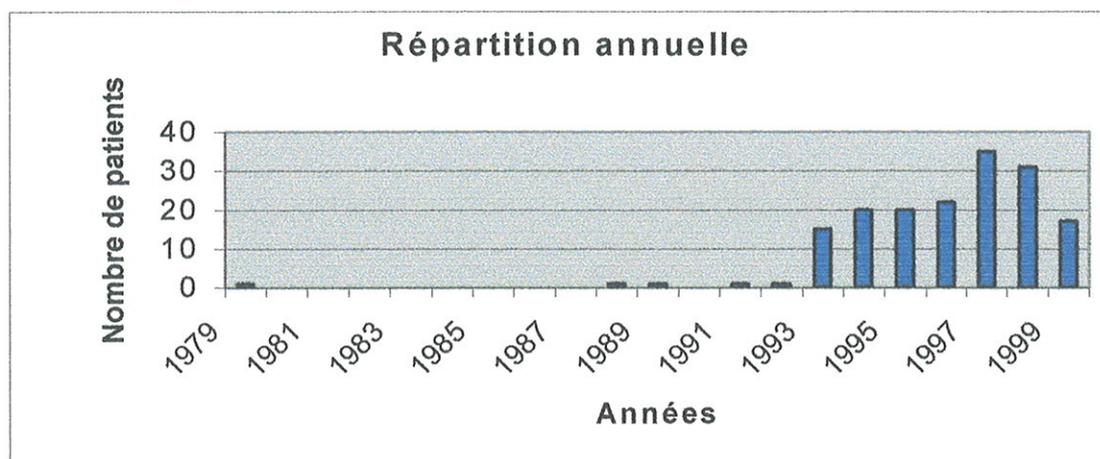
7.1.3 GRAVITE DE L'EMBOLIE PULMONAIRE

L'embolie pulmonaire a été quantifiée dans 35 cas. L'atteinte moyenne était de 32% avec des extrêmes allant de 5 à 70%. Il s'agissait d'une évaluation par scintigraphie pulmonaire et non par l'indice de Miller calculé sur l'angiographie pulmonaire.

7.1.4 REPARTITION ANNUELLE ET SAISONNIERE

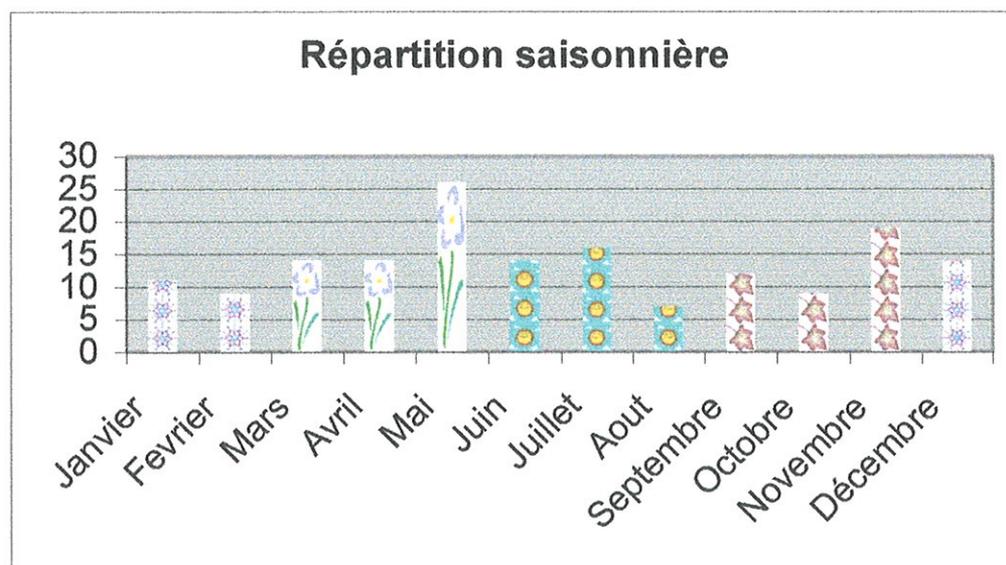
Même si la recherche des dossiers se basait sur des dates entre 1993 et 1999, certaines thromboses étaient plus anciennes (Figure 4):

Figure 4



En ce qui concerne la répartition saisonnière des thromboses veineuses profondes, elle se fait comme suit (Figure 5):

Figure 5



7.2 DESCRIPTION DES FACTEURS DE RISQUE

On entend par facteurs de risque des conditions constitutionnelles ou acquises, qui par leur présence chez un patient favorisent la survenue d'une thrombose. Un facteur de risque augmente le risque de développer une pathologie chez la personne chez qui il est présent.

Les facteurs de risque habituellement reconnus ont été relevés dans les dossiers des patients. Sont regroupés dans le Tableau 4 les facteurs de risque qui étaient connus chez les

patients au moment de l'épisode thrombotique. Ceux mis en évidence au cours du bilan sont rassemblés dans le Tableau 9.

Tableau 4

	Nombre de patients	Pourcentage
Anomalies de l'hémostase :		
Anticardiolipine	4	2,4
Anti-phospholipide	2	1,2
Anticoagulant circulant	2	1,2
Déficit en Protéine C	1	0,6
Facteurs de risque généraux :		
Antécédent de thrombose	43	26
Obésité	20	12,1
Diabète	18	10,9
Insuffisance veineuse	15	9
Hypertriglycémie	14	8,5
Présence de varices	12	7,2
Alitement	7	4,2
Insuffisance cardiaque	6	3,6
Accident vasculaire cérébral	5	3
Maladie de Behcet	1	0,6
Néoplasies :	Total	21
Sein	6	3,6
Leucémie lymphoïde chronique	3	1,8
Poumon	2	1,2
Prostate	2	1,2
Colon	1	0,6
Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne	1	0,6
Myélome	1	0,6
ORL	1	0,6
Ovaire	1	0,6
Thrombocytémie essentielle	1	0,6
Thyroïde	1	0,6
Vessie	1	0,6

Médicaments :		
Oestroprogestatifs contraceptifs	10	6
Dont 2ème génération	3	
3ème génération	4	
Oestrogénothérapie percutanée	2	
Chimiothérapie	6	1,2
Corticoïdes	9	5,4
Héparine	1	0,6
Chirurgie :		
Fracture	1	0,6
Plâtre	1	0,6
Post chirurgie	8	4,8
Autres facteurs :		
Hypertension artérielle	51	30,9
Hypercholestérolémie	14	8,5
Tabagisme	29	17,5

Dans le groupe des patients diabétiques on retrouve 3 diabètes insulino-dépendants et 15 diabètes non insulino-dépendants.

L'hypertension artérielle, le tabac et l'hypercholestérolémie sont notés dans les autres facteurs. En effet, ils font habituellement partie du groupe des facteurs de risque vasculaires artériels et non veineux. Nous reverrons s'ils peuvent entrer dans le groupe des facteurs de risque de la thrombose veineuse.

On ne retrouve pas dans les antécédents de nos patients certains facteurs de thrombophilie décrits dans la littérature comme le déficit en protéine S, la résistance à la protéine C activée, le déficit en anti-thrombine, la mutation du facteur II. Certains d'entre-eux seront dépistés au cours du bilan (Tableau 9).

La somme des facteurs de risque est de plus de 165. En effet, certains patients en possédaient plusieurs. La répartition se fait comme suit.

Tableau 5

Nombre de facteurs de risque	Nombre de patients	Pourcentage
0	32	19,4
1	50	30,3
2	42	25,4
3	21	12,7
4	12	7,3
5	7	4,2
6	1	0,6

Cette distribution ne tient pas compte du sexe et de l'âge, qui sont, comme nous le verrons, deux facteurs de risque reconnus. Cependant l'âge étant un facteur linéaire, il n'est pas facile de le compter comme présent ou absent. Quant au sexe, il n'est pas tant en cause que l'hormonothérapie ou la grossesse.

Etant donné qu'il s'agit d'une étude rétrospective, sans sujet témoin, il nous est impossible de définir des facteurs de risque ceux-ci étant définis par comparaison avec une population indemne de pathologie (ici la thrombose). Par ailleurs, au sein de notre population, nous n'avons pas retrouvé d'associations évidentes de facteurs plus impliqués dans la survenue de la thrombose. De plus, il n'y avait pas deux patients identiques pour leurs facteurs de risque. Même si un groupe de malades ne se dégage pas, il y a moins de patients avec un seul facteur de risque qu'avec deux ou plus (50 versus 83). Cependant, on retrouve aussi 32 patients chez qui aucun facteur de risque n'était connu avant la thrombose.

Ci-dessous sont développés quelques uns des facteurs de risque (résumés dans le Tableau 4) retrouvés chez nos patients.

7.2.1 L'HORMONOTHERAPIE

Dans une étude rétrospective, la prise d'oestroprogestatifs n'est pas facile à analyser car ce type de médicament n'est pas considéré par les femmes comme un "traitement". Elle n'est donc pas spontanément énoncée dans le traitement habituel. Dans notre série, 10 femmes (10%) prenaient "la pilule". Leur moyenne d'âge est de 33 ans (20 - 48 ans). On retrouve parmi celles-ci (quand le nom était noté) 3 pilules de 2^{ème} génération, 4 pilules de 3^{ème}

génération. Parmi ces femmes, 4 étaient fumeuses, 2 obèses, 2 hypertriglycéridémiques, 1 hypercholestérolémique, 1 hypertendue, 2 porteuses d'un antiphospholipide, et 2 femmes avaient des antécédents de maladie thrombo-embolique.

Une patiente prenait une pilule oestroprogestative non contraceptive pour de la ménopause. Deux autres avaient un traitement par oestrogènes percutanés.

7.2.2 LE CANCER

Vingt et un cancers étaient connus avant l'épisode de thrombose (12,7% des patients). Le type de cancer est indiqué dans le Tableau 4, page 32.

7.2.3 L'ALITEMENT

Ce facteur de risque est retrouvé dans 7 cas (4,2%). Cependant, l'alitement n'est que très rarement indiqué dans le dossier des malades, et quand il y est, la durée n'est pas précisée. Ce chiffre est donc probablement sous-estimé.

7.2.4 LA SURCHARGE PONDERALE

Vingt des patients suivis (12,1%) présentaient une surcharge pondérale notée dans le dossier. Chez douze d'entre-eux étaient indiquées les données morphologiques. Le Body Mass Index (BMI) moyen calculé chez les douze patients était de 37,2 kg/m² (extrêmes : 27 - 51 ; médiane 35). Pour mémoire, le patient est en surcharge pondérale si le BMI est compris entre 25 et 30 chez l'homme et 24 et 30 chez la femme. L'obésité est définie par un BMI supérieur à 30.

7.2.5 ANTECEDENT DE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE

Dans notre cohorte, 28 % des patients avait déjà fait l'expérience de la maladie thrombo-embolique. Les épisodes antérieurs n'étaient pas décrits dans le dossier. Six d'entre-eux après leur hospitalisation dans notre service ont récidivé leur pathologie.

7.2.6 INSUFFISANCE VEINEUSE ET VARICES

Parmi nos patients, 10 avaient une insuffisance veineuse, 7 des varices et 5 l'association des deux. Les chiffres sont probablement sous-estimés.

7.2.7 LE TABAC

Vingt-neuf personnes (17,5 %) étaient fumeuses actives. La consommation moyenne, établie sur 23 données disponibles, était de 32 paquets-années avec des extrêmes allant de 8 à 60.

7.2.8 LE DIABETE

Cette série comporte 18 diabétiques (10,9 %), 10 femmes et 8 hommes. Quinze d'entre eux sont non insulino-dépendants. Leur moyenne d'âge est de 67,3 ans. Deux sont insuffisants cardiaques, 5 sont en surcharge pondérale, 4 sont dyslipidémiques et 9 sont hypertendus.

7.2.9 LES DYSLIPIDEMIES

Vingt-trois patients étaient dyslipidémiques. On retrouve 9 hypertriglycéridémies, 9 hypercholestérolémies et 5 dyslipidémies mixtes. Associés à ces troubles lipidiques, 9 patients étaient en surcharge pondérale (parmi les 21 de l'étude (42%)), 4 étaient diabétiques non insulino-dépendants, et 12 étaient hypertendus.

7.2.10 LA THROMBOPENIE INDUITE PAR L'HEPARINE

Un patient avec une thrombopénie à $77000/\text{mm}^3$ induite par l'héparine a présenté une embolie pulmonaire dans notre étude.

7.2.11 LES CORTICOIDES

Neuf patients prenaient au moment de l'épisode thrombotique une corticothérapie. Le motif de ce traitement était un lupus systémique dans 3 cas (dont un seul avec un antiphospholipide connu), une maladie de Horton dans 2 cas (dont un avec une thrombose en post-opératoire), un syndrome de Sharp, une polyarthrite rhumatoïde dans un cas chacun. Dans 2 cas la pathologie n'est pas indiquée. L'âge moyen des patients avec ce traitement est de 59 ans (21 - 76 ans).

7.3 DESCRIPTION DES RESULTATS DU BILAN

Dans cette série, 150 patients (91 %) ont eu un bilan pour explorer l'épisode thrombotique. Cela allait du simple bilan biologique associé ou non à une radiographie des poumons jusqu'à un bilan très lourd et invasif à la recherche d'un éventuel cancer. Au sein de

ce bilan, on peut distinguer comme nous l'avons dit précédemment deux grandes entités. La première, est le bilan consacré à la recherche d'anomalies de l'hémostase, qui consiste en une simple prise de sang. La seconde recherche un cancer et peut être très invasive, et aller jusqu'à la biopsie sous scanner par exemple.

Sur le plan biologique, dans notre série, l'analyse des 119 numérations formule sanguine (NFS) disponibles montre que 53 patients (44 %) sont anémiques. L'anémie était connue chez certains patients (Leucémie lymphoïde chronique (3), Anémie réfractaire par excès de blastes, Lupus erythémateux disséminé, Cancer). Le bilan a permis de retrouver parmi les patients porteurs d'une anémie 5 des 8 cancers découverts, de même que 3 des 6 suspicions de néoplasie non prouvées. On retrouve aussi un fibrome utérin. Les autres anémies (39 soit 72,5%) n'ont pas permis d'orienter le bilan sur la découverte d'un facteur de risque. L'anémie a donc pu aider au diagnostic dans 5 cas (9,4%) et seulement 4,2% de toutes les NFS. Parmi les autres anomalies de la lignée rouge, il existait une polyglobulie chez un patient porteur d'une maladie de Vaquez. En ce qui concerne les plaquettes, la thrombopénie est notée chez 26 patients, dont 3 chez qui il existait une suspicion de néoplasie non mise en évidence. La thrombocytémie quant à elle est présente chez 7 patients dont un seul avec une suspicion de néoplasie.

L'ensemble des examens réalisés dans les bilans des patients est résumé dans le Tableau 6. Pour les analyser, les différents examens ont été classés en "non fait", "contributif" et "non contributif". Ils étaient contributifs si le résultat du test ou de l'exploration permettait d'orienter le bilan et éventuellement de trouver une cause à la thrombose.

Tableau 6

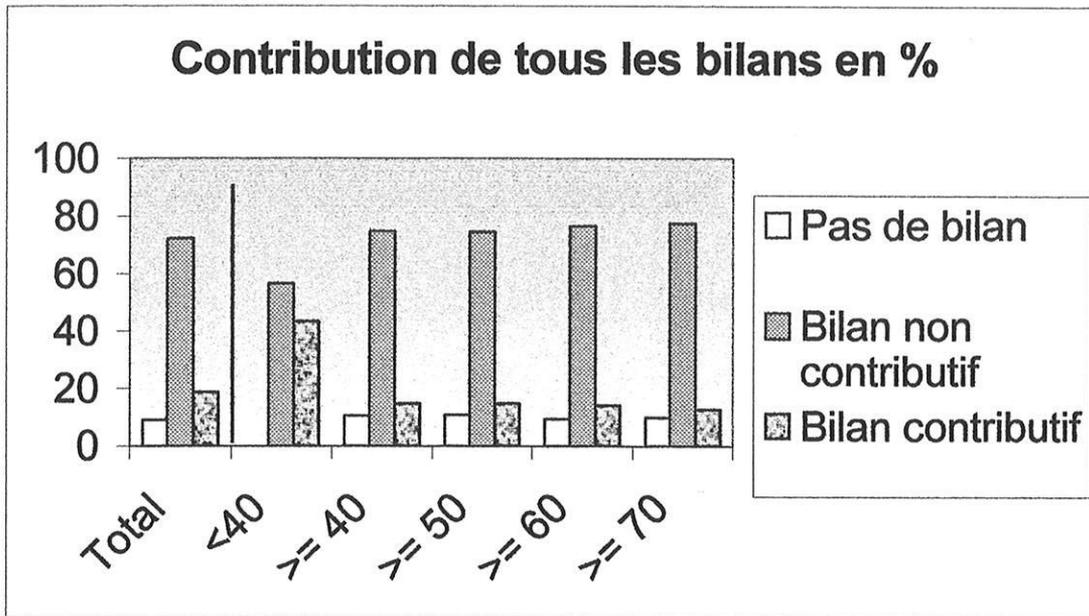
	Totalité des examens réalisés (% par rapport à l'ensemble des patients)	Examens contributifs par rapport à ceux réalisés (%)	Examens non contributifs
Proteine C	53 (32,1)	3 (5,6)	50
Proteine S	54 (32,7)	5 (9,2)	49
RPCA	57 (34,5)	5 (8,7)	52
Mutation du facteur V	15 (9)	5 (33,3)	10
Antithrombine	55 (33,3)	1 (1,8)	54
Facteur II	34 (20,6)	0	34

Mutation du facteur II	11 (6,6)	0	11
Anti-cardiolipine	78 (47,2)	6 (7,6)	72
Anti- β 2GPI	38 (23)	3 (7,8)	35
Anticoagulant circulant	40 (24,2)	4 (10)	36
Antiphospholipide	33 (20)	3 (9)	30
Homocystéinémie	4 (2,4)	0	4
Test de charge en méthionine	2 (1,2)	0	2
Fibrinogène	1 (0,6)	0	1
Sérologie syphilitique	7 (4,2)	0	7
Radiographie des poumons	143 (86,6)	3 (2)	140
Radiographie du bassin	1 (0,6)	0	1
Echographie abdominale	90 (54,5)	2 (2,2)	88
Echographie pelvienne	35 (21,2)	0	35
Echographie thyroïdienne	5 (3)	0	5
Scanner abdominal	27 (16,3)	3 (11,1)	24
Scanner pelvien	13 (7,8)	1 (7,6)	12
Scanner cérébral	4 (2,4)	1 (25)	3
Scanner thoracique	14 (8,5)	2 (14,2)	12
Biopsie sous scanner	3 (1,8)	3 (100)	0
Scintigraphie osseuse	2 (1,2)	0	2
Fibroscope oeso-gastrique	43 (26)	1 (2,3)	42
Colonoscopie	22 (13,3)	0	22
Recto-sigmoïdoscopie	7 (4,2)	0	7
Transit oeso-gastro-duodéal	2 (1,2)	0	2
Transit du grêle	2 (1,2)	0	2
Lavement baryté	9 (5,4)	0	9
Entéroskopie	1 (0,6)	0	1
Ponction ascite	1 (0,6)	0	1
Fibroscope bronchique	4 (2,4)	0	4
Ponction pleurale	1 (0,6)	0	1
Pleuroscopie	1 (0,6)	0	1
Consultation gynécologique	27 (16,3)	0	27

Mammographie	12 (7,2)	0	12
Echographie mammaire	1 (0,6)	0	1
Consultation ORL	5 (3)	0	5
Consultation Urologique	6 (3,6)	0	6
Biopsie de prostate	1 (0,6)	0	1
Cystoscopie	3 (1,8)	0	3
Myelogramme	1 (0,6)	1 (100)	0
Test de Ham Dacie	1 (0,6)	0	1
Biopsie ostéo-médullaire	1 (0,6)	0	1
ACE	15 (9)	2 (13,3)	13
CA 19.9	10 (6)	3 (30)	7
CA 125	7 (4,2)	3 (42,8)	4
CA 15.3	9 (5,4)	1 (11,1)	8
PSA	19 (11,5)	1 (5,2)	18
β HCG	1 (0,6)	0	1
Thyroglobuline	1 (0,6)	0	1
Marqueurs tumoraux pulmonaires	2 (1,2)	1 (50)	1
α Foeto-protéine	6 (3,6)	0	6

L'analyse montre que sur les 165 patients, 34 bilans (20%) ont été contributifs, 119 (72%) non contributifs, et 15 patients n'ont pas eu de bilan (Figure 6, 1^{ère} colonne). Les patients ont été stratifiés par tranches d'âge pour déterminer s'il était plus intéressant de réaliser la totalité du bilan ou bien seulement la biologie (troubles de l'hémostase) ou les examens à la recherche d'un cancer à partir d'un certain âge.

Figure 6



Sur l'ensemble du bilan, il existe une différence significative entre ceux réalisés avant et après 40 ans ($p=0,006$, Test exact de Fisher). Cependant, ce seuil d'âge ne reste significatif que dans le cadre du bilan biologique (exploration de l'hémostase) ($p = 0,006$, test de Chi-2) (Figure 7), et disparaît avec l'analyse des autres examens paracliniques (recherche d'une néoplasie) ($p = 0,18$, test exact de Fischer) (Figure 10).

Figure 7

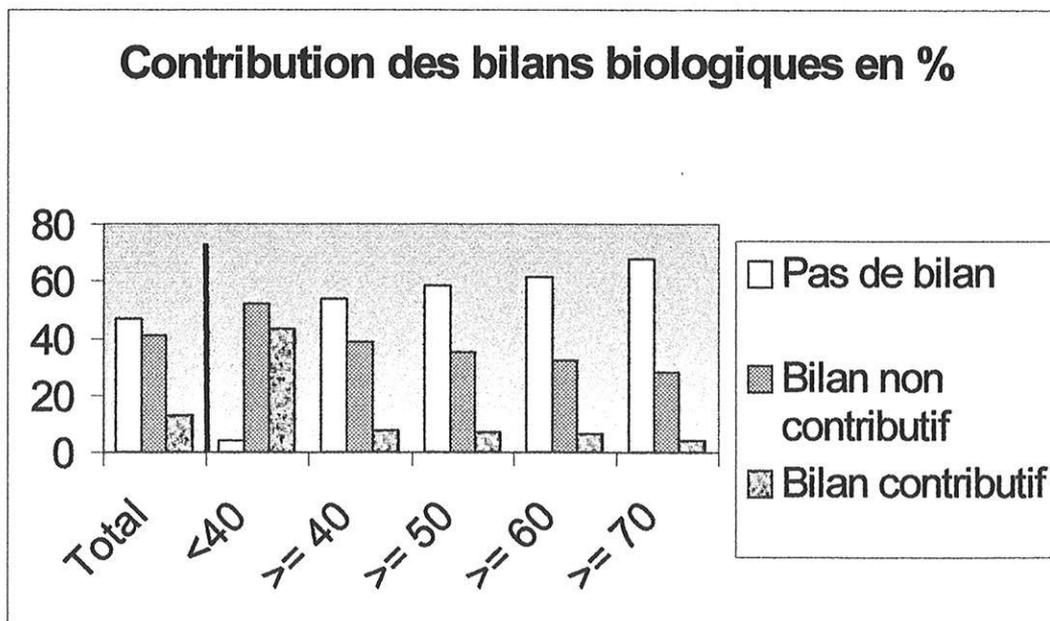
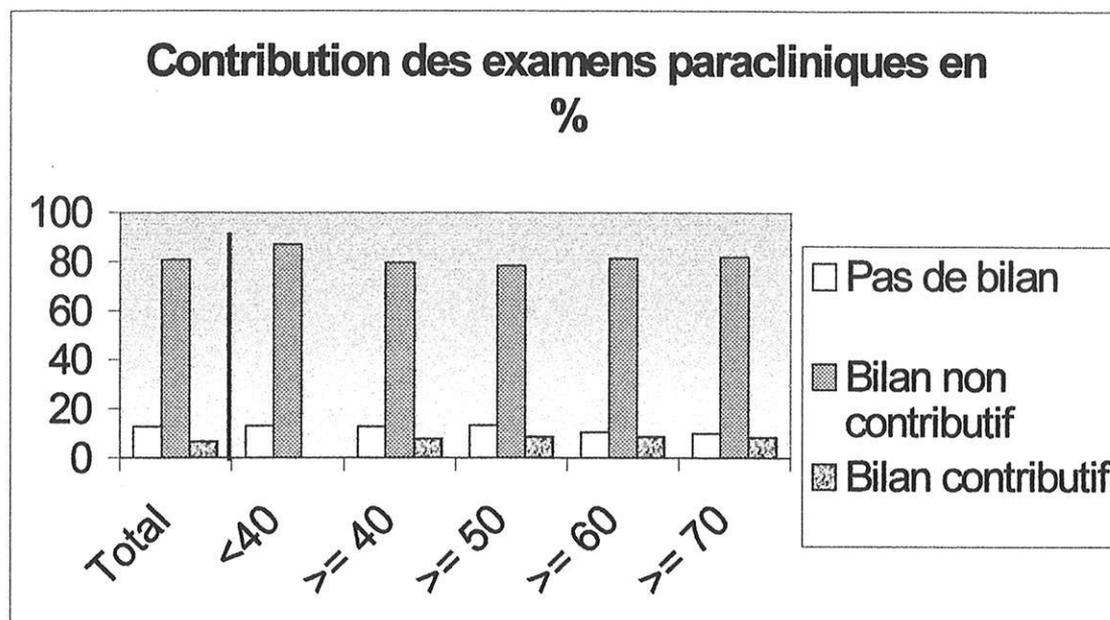


Figure 8



7.3.1 ANALYSE DES CANCERS

Au cours du bilan réalisé, 8 néoplasies ont été mises en évidence en plus de celles préalablement connues. Leurs caractéristiques sont regroupées dans le Tableau 7 et le Tableau 8.

Tableau 7

Numéro du patient	Age	Sexe	Organe primitif	Type cellulaire	Métastases
45	75	M	Inconnu	Inconnu	Cérébrales
47	77	M	Inconnu	Inconnu	Disséminées
70	73	M	Digestif ?	Adénocarcinome	Disséminées
96	52	M	Pancréas	Adénocarcinome	Hépatiques
111	67	M	Bronche	Adénocarcinome	Non
118	61	M	Inconnu	Carcinome peu différencié	Oui
128	56	M	Bronche	Adénocarcinome	Non
141	70	F	Ovaire	Inconnu	Disséminées

Tableau 8

Numéro du patient	Thrombose	Niveau	Diagnostic de cancer "établi" sur	Bilan important
45	Embolies récidivantes	Sous poplité	Scanner cérébral	Oui
47	Phlébites bilatérales	Sous poplité	Bilan extensif	Oui
70	Phlébites bilatérales	Sus poplité	Biopsie sous scanner	Oui
96			Scanner abdominal + Ponction hépatique	Oui
111	Phlébites bilatérales	Sus poplité	Radio pulmonaire	Non
118	Phlébites bilatérales	Sus poplité	Péricardotomie	Oui
128	Phlébites bilatérales	Sus poplité	Scanner thoracique	Oui
141	Phlébites bilatérales	Sus poplité	Exploration invasive	Oui

On entend par bilan important, une exploration comportant plus d'un examen clinique, un prélèvement sanguin et une radiographie des poumons.

Tous les patients chez qui a été mise en évidence une néoplasie au cours du bilan avaient plus de 50 ans.

Parmi les 8 cancers découverts, 6 (75%) étaient à un stade déjà avancé avec des métastases. D'autre part, pour la moitié d'entre eux, le cancer primitif n'était pas connu.

On notera que 6 des 8 patients (75%) présentaient des thromboses bilatérales. Pour mémoire, seuls neuf patients dans l'ensemble de la série avaient eu une maladie thrombo-embolique bilatérale. La différence est hautement significative mais l'échantillon est réduit.

Le bilan était réalisé soit pendant l'hospitalisation due à la thrombose, soit rapidement après. Aucun bilan n'a été réalisé dans les mois ou années suivant l'épisode thrombotique.

D'autre part, 6 autres patients, au terme du bilan de leur maladie thrombo-embolique, étaient suspects d'être porteurs d'une néoplasie sans que celle-ci n'ait pu être mise en évidence. Le courrier mentionnait que la maladie thrombo-embolique était d'origine paranéoplasique.

7.3.2 DIAGNOSTICS REALISES AU COURS DU BILAN

Peu d'anomalies de l'hémostase étaient connues chez les patients avant qu'ils ne développent leur maladie thrombo-embolique. On ne retrouvait qu'un patient porteur d'un déficit en facteur de la coagulation (déficit en protéine S). Qu'ont permis de mettre en évidence les bilans réalisés, en plus des 8 cancers ? (Tableau 9)

Tableau 9

Numéro du patient	Age	Diagnostic réalisé grâce au bilan
41	20	Anticoagulant circulant, Anti-phospholipide
63	21	Mutation du Facteur V Leiden
62	26	Anti-phospholipide, Anti- β 2-GPI
149	27	Déficit en Protéine S
77	28	Anti-Phospholipide, Anti- β 2-GPI, Anticoagulant circulant
117	37	Déficit en Protéine S
87	37	Déficit en Protéine S
51	38	Mutation du Facteur V Leiden
69	38	Déficit en Protéine S, Déficit en Protéine C (Sous traitement AVK)
32	39	Anti-cardiolipine, Anti- β 2-GPI
162	48	Déficit en Protéine C
37	49	Mutation du Facteur V Leiden
163	53	Mutation du Facteur V Leiden
113	59	Mutation du Facteur V Leiden
66	64	Déficit en Protéine S, Déficit en Anti-thrombine (Sous traitement), et CA 125 positif sans cancer mis en évidence (Faux positif ?)
74	64	Anti-cardiolipine
76	65	Déficit en Protéine C
82	66	Anti-cardiolipine
64	69	CA 15-3 positif sans néoplasie mise en évidence (Faux positif ?)
100	72	Anticoagulant circulant
129	72	Anticoagulant circulant
44	80	Anticoagulant circulant
75	82	Prostatic Specific Antigen (PSA) positif mais suivi et diagnostic ?

84	83	CA 125 positif sans cancer mis en évidence (Faux positif ?)
----	----	---

Les seules anomalies qu'ait permis de mettre en évidence le bilan en plus des anomalies de l'hémostase et des 8 néoplasies sont : 3 marqueurs de cancer faussement positifs et une positivité du marqueur du cancer de la prostate, chez un patient perdu de vue. S'il s'agissait bien d'un cancer de la prostate, à quel stade en était-il, le toucher rectal aurait-il orienté son diagnostic ?

La patiente de 65 ans chez qui a été découvert le déficit en protéine C avait déjà présenté une thrombose à une date inconnue. Chez celle de 64 ans avec le déficit en protéine S n'avait pas d'antécédent de thrombose noté dans le dossier.

7.4 RAPPEL DES RESULTATS IMPORTANTS

On retiendra que :

- La maladie thromboembolique est une maladie multifactorielle et 50% des patients avaient plus de 2 facteurs de risque connus.
- La localisation de la phlébite au réseau veineux proximal n'oriente pas plus que celle du réseau distal vers une maladie néoplasique sous-jacente.
- L'hypertension artérielle, le tabagisme sont retrouvés chez un nombre important de patients, mais ne sont pas habituellement retenus comme facteurs de risque de la thrombose veineuse.
- Le bilan biologique standard n'a jamais permis à lui seul de faire un diagnostic. La NFS a cependant apporté des éléments pouvant orienter le diagnostic dans 5% des cas vers une néoplasie.
- Le bilan biologique, à la recherche de trouble de l'hémostase, n'est rentable que chez des patients de moins de 40 ans.
- Lorsque la recherche du cancer a été fructueuse, celle-ci a presque toujours mis en évidence une néoplasie déjà métastasée (75%). De plus, la néoplasie primitive restait inconnue dans la moitié des cas. Une néoplasie n'a été retrouvée que chez des patients de plus de 50 ans.

- Les marqueurs tumoraux quand ils ont été positifs n'ont jamais permis la mise en évidence d'un cancer associé. Les marqueurs positifs correspondaient à des néoplasies déjà connues avant la thrombose.
- Les thromboses bilatérales sont plus souvent associées à une maladie cancéreuse sous-jacente.

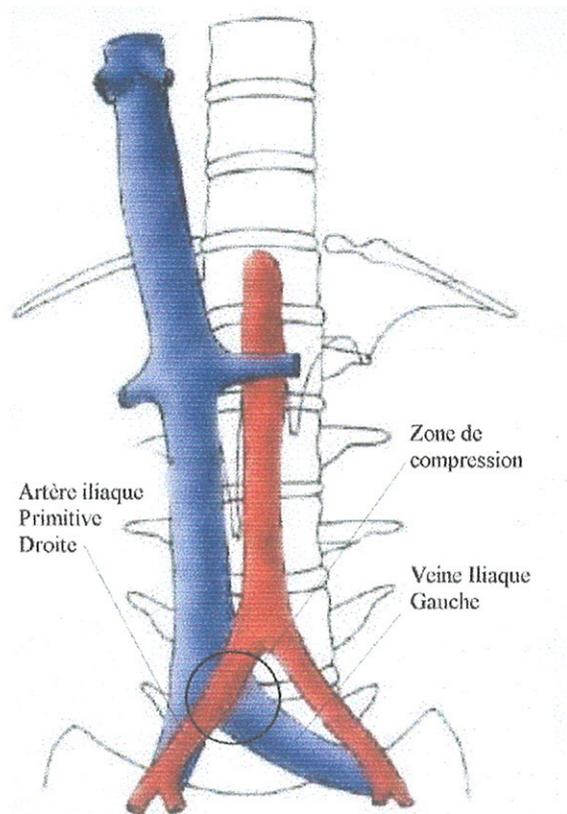
8 DISCUSSION

Le cancer est discuté dans deux chapitres (facteurs de risque et bilan). En effet, il joue deux rôles différents dans le cadre de la thrombose. Premièrement, il est un facteur de risque à part entière. Deuxièmement, un patient qui a présenté une thrombose veineuse dite "idiopathique" est peut être porteur d'un cancer ou risque d'en développer un.

8.1 THROMBOSE

8.1.1 LATERALISATION

On retrouve davantage de thromboses veineuses des membres inférieurs à gauche dans notre étude (53,5 %). L'anatomie explique ce phénomène. En effet, la veine iliaque gauche passe sous l'artère iliaque primitive droite. Il existe donc une compression de cette veine qui favorise la stase et la diminution du flux veineux. Ce syndrome porte le nom de son auteur : Cockett [25]. Durant la grossesse, ce phénomène est accentué car l'utérus gravide appuie lui aussi à gauche [17].



8.1.2 NIVEAU

On pourrait penser qu'une phlébite située au niveau proximal du réseau veineux des membres inférieurs puisse traduire plus qu'une banale thrombose distale un phénomène néoplasique, car atteignant un vaisseau de plus grosse taille. Nous n'avons cependant pas mis en évidence de différence significative. C'est ce qui avait déjà été décrit dans de précédentes études [118, 69]. Le niveau proximal de la thrombose ne devra donc pas être pris en compte comme un argument pour réaliser un bilan à la recherche d'une néoplasie.

8.1.3 VARIATIONS SAISONNIERES

Il n'est pas facile dans notre expérience de trouver un mois ou une saison plus propice au développement de la maladie thrombotique. Il semble juste qu'en mai ou novembre on en note davantage. Les nouveaux internes recherchaient-ils plus ce type de pathologie à leur arrivée dans le service ?

Dans la littérature, les avis sont partagés. Certains penchent pour une prédilection de la thrombose veineuse pendant les saisons froides, mais d'autres ne retrouvent aucun rythme saisonnier [57].

8.1.4 LA RECIDIVE

Le risque de récurrence est de 10% après 6 mois de traitement anticoagulant [157]. La récurrence est plus souvent associée à une cause sous-jacente. Il peut s'agir d'une anomalie de l'hémostase mais aussi d'une néoplasie. Selon le type de thrombophilie la récurrence survient entre 50 et 90% des cas (voir chapitre 8.2.18). Dans le cadre du cancer plusieurs études [67, 100, 125, 164] ont mis en évidence un risque accru de récidiver une thrombose si l'on était porteur d'un cancer. Dans l'expérience de Levitan [100], le risque relatif était de 3 par rapport à des sujets porteurs d'une thrombose sans cancer.

8.2 FACTEURS DE RISQUE

Il semble donc que la maladie thrombotique soit multifactorielle. Les facteurs de risque sont d'origine génétique et/ou environnementaux. Ne pouvant pas donner la liste des associations potentiellement à risque, nous allons dresser une liste des facteurs de risque décrits individuellement dans la littérature.

8.2.1 LE SEXE

La femme dans notre étude, est plus touchée que l'homme par la maladie thromboembolique (sexe ratio : 0,63). Coon [29] estime que dans la population générale, cette constatation est exacte. Cependant, l'analyse de la population hospitalisée ne donne pas les mêmes résultats : le nombre d'hommes et de femmes dans l'expérience de Coon et dans deux séries autopsiques est identique parmi les patients victimes d'une embolie pulmonaire [29].

C'est en fait au travers des différentes périodes de sa vie génitale que s'exprime l'augmentation du risque chez la femme. C'est par ces différentes étapes que nous aborderons le sujet.

8.2.1.1 L'HORMONOTHERAPIE CONTRACEPTIVE

Rapidement après la commercialisation de la pilule oestroprogestative, sont apparues les complications thromboemboliques. Elles ont clairement été mises sur le compte de la composante oestrogénique du produit. Pour cette raison, les industries pharmaceutiques ont diminué de plus en plus la quantité d'oestrogènes dans la composition des pilules. Avec l'arrivée des pilules dites de troisième génération, où la dose d'ethynil-oestradiol est inférieure à 40 µg, on s'est aperçu que le progestatif associé avait lui aussi un rôle à jouer, puisque le risque de développer une thrombose variait en fonction du composé progestatif utilisé [15, 75, 181, 184].

Il est clairement établi que l'utilisation de la pilule oestroprogestative augmente le risque de thrombose d'un facteur de 2 à 8 [94, 114, 147, 185]. Il existe, en effet, sous l'action du composé oestrogénique des modifications du taux des protéines de la coagulation avec une balance qui penche vers la thrombose (majoration du versant thrombotique : diminution de l'antithrombine, de la protéine S, augmentation des facteurs VII, X et du fibrinogène ;

augmentation de la fibrinolyse : augmentation du plasminogène et diminution de l'activateur du plasminogène). Il a même été mis en évidence l'acquisition d'une résistance à la protéine C activée (non génétique) avec l'utilisation des pilules dites de troisième génération [146, 122].

Les progestatifs sont aussi incriminés puisque les nouvelles molécules (gestodène, desogestrel) augmentent le risque par rapport au levonorgestrel [15, 75, 181, 184]. Le risque relatif du gestodène par rapport au levonorgestrel est de 1,9, et il est de 1,8 pour le desogestrel par rapport au levonorgestrel [75]. Récemment, une étude [168] a montré que les oestroprogestatifs de 3^{ème} génération contenant du desogestrel modifiaient plus l'hémostase (diminution plus importante de la protéine S et résistance à la protéine C activée plus marquée) que ceux contenant du levonorgestrel.

Quel que soit le type de pilule utilisé, le risque relatif de développer une thrombose augmente par rapport aux femmes ne prenant pas d'oestroprogestatifs per os. Cependant, même avec les pilules de troisième génération le risque absolu reste faible. Il serait de 10 à 15 événements thromboemboliques pour 100.000 années femme, et le risque d'embolie pulmonaire fatale de 1 pour 1.000.000 années femmes. (1 année femme correspond à l'utilisation par une femme d'une oestrogénothérapie pendant un an).

Chez les femmes porteuses d'une anomalie génétique au niveau de leur système de l'hémostase, le risque est bien entendu accru (par exemple, le déficit en antithrombine [124]). L'association d'une oestrogénothérapie avec la mutation du facteur V Leiden multiplie le risque par 30 à 50 [15, 174].

Dans les études, le risque lié aux pilules de troisième génération pourrait être biaisé [97, 147]. En effet, au départ, elles étaient considérées comme moins pourvoyeuses de thromboses. Elles ont donc été plus largement prescrites que les pilules de générations antérieures à une population possiblement plus à risque, entraînant donc en proportion plus de phénomènes thrombotiques. Cette hypothèse reste à confirmer par d'autres études.

Le poids est un facteur de risque associé aux oestroprogestatifs ; plus il augmente plus le risque est important. L'association du tabac et de la pilule ne semble pas [128, 185], ou peu [47] augmenter le risque de thrombose veineuse, en tout cas il est moins important que le risque d'événements artériels.

8.2.1.2 LA GROSSESSE

Pendant la grossesse, le système de la coagulation se prépare à compenser un saignement au moment de l'accouchement, ce qui explique que le risque de thrombose augmente au cours de la grossesse. Le risque de développer une maladie thromboembolique durant la grossesse est 5 à 6 fois supérieur à celui des femmes non parturientes du même âge [28, 82, 170], soit une incidence de 1 pour 2000 à 1 pour 1000 grossesses. A cause de cette augmentation de fréquence, la maladie thromboembolique est la principale cause de décès maternel au cours des grossesses [17, 61, 85].

Plusieurs phénomènes concourent à cet état.

- Le ralentissement sanguin veineux favorisé par une augmentation du calibre des veines, une diminution de leur tonicité, une gêne au retour veineux par l'utérus gravide.
- Des modifications de l'hémostase (en vue de l'accouchement) : augmentation du facteur Willebrand, de certains facteurs de la coagulation, de la protéine C, un effondrement de la protéine S, inhibition du système de la fibrinolyse. Il en découle un état d'hypercoagulabilité et une résistance acquise à la protéine C activée [17]. Ces anomalies de l'hémostase sont accrues dans le cas où la patiente est elle-même porteuse d'une anomalie du système de la coagulation comme par exemple un facteur V Leiden ou une mutation du facteur II [49]. La grossesse, par cette modification physiologique de l'hémostase, est donc un moment propice pour la découverte des déficits en antithrombine, en protéine C et S. Respectivement 30 à 50 % et 10 à 15 % des grossesses se compliquent de thrombose dans les déficits en antithrombine et en protéine C et S [17]
- En ce qui concerne les thromboses survenant en post-partum, intervient aussi le mode d'accouchement : la césarienne multiplie le risque par 3 par rapport à un accouchement par voie basse [127]. D'autres causes entrent aussi en jeu comme la délivrance manuelle et dans les anciennes études, l'utilisation des œstrogènes pour supprimer la lactation (qui est abandonnée actuellement).
- Les autres facteurs de risque reconnus hors de la grossesse sont aussi à prendre en compte.

Il n'existe pas de consensus sur le trimestre de la grossesse où la thrombose est plus fréquente. Pour certains, il s'agit du premier, pour d'autres du troisième. D'autres auteurs ne

trouvent pas de prédominance au cours de l'un des trois trimestres [51]. En ce qui concerne la fréquence de la maladie thrombo-embolique dans le post-partum, les avis divergent aussi entre une incidence égale ou augmentée par rapport aux 3 trimestres de la grossesse. La diminution actuelle des phénomènes du post-partum est potentiellement attribuable au lever précoce qui est maintenant préconisé. Cependant, il est bon de se souvenir que comme lors de la chirurgie, un nombre non négligeable d'événements thrombotiques va survenir après la sortie de la nouvelle maman : par exemple deux tiers des embolies pulmonaires surviennent lors du post-partum [170].

8.2.1.3 LA MENOPAUSE

Parmi les patientes ménopausées de notre série, trois d'entre-elles prenaient un traitement substitutif. L'oestrogénothérapie était administrée dans deux cas sur trois par voie percutanée. Ce chiffre est probablement, comme pour les oestroprogestatifs contraceptifs sous estimé.

Alors que la contraception oestroprogestative est reconnue depuis longtemps comme un facteur de risque pour la thrombose, le traitement substitutif de la ménopause n'a été incriminé dans la pathogénie de la thrombose que depuis peu. Cette hormonothérapie substitutive n'était que peu impliquée, car faisant appel à des œstrogènes naturels qui pensait-on n'avaient pas ou peu d'action sur l'hémostase. En fait celle-ci a un impact sur l'hémostase qui est moins important qu'avec les oestroprogestatifs contraceptifs, mais qui existe cependant. Cette action varie selon le type et la dose d'œstrogènes, la durée de l'hormonothérapie et la voie d'administration [40, 148].

En 1996, dans la même édition du *Lancet*, 3 études prospectives mettaient en évidence un risque relatif variant entre 2 et 4 chez les patientes utilisant une hormonothérapie substitutive [33, 74, 65, 173]. La voie transdermique n'est pas épargnée, et le risque relatif est de 2 dans l'étude de Daly [33]. Les habitudes françaises en matière d'hormonothérapie substitutive soumettent les femmes à un risque plus faible que dans les pays anglo-saxons, puisque c'est la voie transdermique qui est habituellement privilégiée. Il apparaît aussi qu'après l'arrêt de l'hormonothérapie, le risque redevient équivalent aux femmes du même âge. C'est au moment de l'introduction du traitement substitutif que le risque est le plus grand [33, 65].

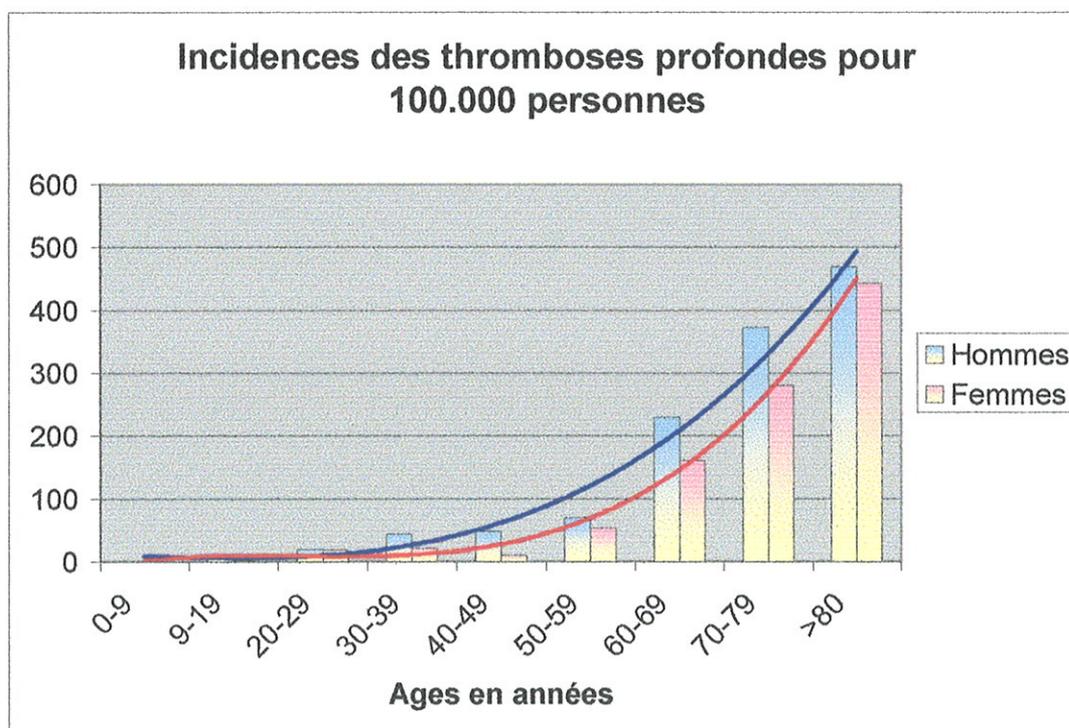
Même si le risque relatif de développer une thrombose augmente, le risque absolu reste faible, évalué à 16,5 cas supplémentaires de thromboses pour 100 000 utilisatrices [33, 74].

Il faudra donc au moment de la prescription évaluer le rapport bénéfice risque en gardant à l'esprit qu'un antécédent de maladie thrombo-embolique doit a priori faire exclure ce type de thérapeutique [148]. On tiendra compte aussi du fait que l'hormonothérapie substitutive a prouvé son intérêt dans la diminution importante des accidents vasculaires artériels, l'ostéoporose, etc..

8.2.2 L'AGE

L'âge est un facteur de risque reconnu. Ainsi, l'incidence n'est pas la même dans toutes les tranches d'âges. On ne retrouve pratiquement pas de thrombose veineuse profonde chez l'enfant, alors que l'incidence s'accroît jusqu'à 1% chez la personne âgée. L'incidence est multipliée par 10 entre 30 ans et 70 ans [5, 105].

Figure 9 : D'après [5]



Il est difficile d'intégrer l'âge dans une étude car il n'existe pas de valeur limite au dessus de laquelle il existe un risque accru, mais plutôt une accentuation progressive du

risque. On peut se demander si l'âge intervient par lui-même ou si c'est par le biais des pathologies associées au vieillissement qu'il s'exprime.

8.2.3 LE CANCER

Le cancer est un facteur de risque de thrombose bien établi. Il existe d'une part une composante mécanique, avec la possible compression veineuse et/ou la stase due à la tumeur. D'autre part, il y a une modification de la balance thrombose-fibrinolyse au profit de la thrombose [139, 175, 176]. On retrouve par exemple la sécrétion par la tumeur de substances pro-coagulantes et inflammatoires (thromboplastine, activateur du facteur X). Il existe aussi des phénomènes d'activation plaquettaire qui favorisent la thrombose. Et l'on retrouve des modifications de l'hémostase avec une hyperfibrinémie, des troubles de l'adhésivité des plaquettes, une diminution de l'activité de fibrinolyse, la présence d'un anticoagulant circulant, une diminution de l'antithrombine, etc.

Dans l'histoire naturelle du cancer, la maladie thrombo-embolique est importante. En effet, elle serait la deuxième cause de décès chez les patients porteurs d'une néoplasie [3,4].

Le risque relatif de développer une thrombose veineuse si l'on est porteur d'un cancer a été évalué à 2,5 [175].

Dans les séries de la littérature, une maladie thrombotique survient dans l'histoire naturelle d'un cancer dans 15 à 56% des cas [153]. Cela dépend du type de manifestation thrombotique (embolie pulmonaire ou phlébite), mais aussi du type et du stade du cancer. Dans notre série, on retrouve de 12,7% de patients porteurs d'une néoplasie déjà connue au moment de l'épisode thrombotique.

Tous les cancers n'ont pas le même pouvoir thrombogène. Les plus souvent citées sont les néoplasies du tube digestif, du pancréas, des ovaires, des poumons. Les syndromes myéloprolifératifs font aussi partie de la liste. De même, au sein d'un même type de cancer, le stade de développement intervient aussi. En effet, les patientes porteuses d'une néoplasie mammaire stade IV développent plus de thromboses que celles au stade II [58].

Avec le cancer, d'autres facteurs de risque peuvent entrer en jeu. Il s'agit de l'alitement dû à l'altération de l'état général, de l'intervention chirurgicale dans le but d'enlever la tumeur, de l'âge du patient. On notera d'ailleurs, que lors d'une intervention chirurgicale, le risque de

développer une thrombose est plus grand chez les patients cancéreux que chez ceux indemnes de tumeur, et ceci pour la même intervention. Cela a bien été montré dans la chirurgie gynécologique [46, 3].

Certaines chimiothérapies et hormonothérapies anti-cancéreuses ont elles-aussi une action thrombogène (voir chapitre 8.2.13.2).

8.2.4 LA CHIRURGIE

La chirurgie ou plutôt les chirurgies, sont des facteurs de risque bien établis et parmi les mieux étudiés.

Le Tableau 10 regroupe la compilation de diverses revues de la littérature [6, 28, 78, 101, 150, 154].

Tableau 10

Les incidences d'événements thrombotiques ont été évaluées sans prophylaxie anti-thrombotique.

Type de chirurgie	% de phlébites	% d'embolies pulmonaires	% d'embolies pulmonaires mortelles
Orthopédique	40 - 70	20	1 - 3
Prothèse de hanche	51	4,9	1,2
Prothèse de genou	53	4,4	
Fracture du col	47	5	
Chirurgie générale	25	1,6	0,65
Cholecystectomie	3		
Colo-rectale	35	2,9	
Chirurgie laparoscopique	0,03 - 19	0,06	0,02
Gynécologie	7 - 45	4	1
Vasculaire	23 - 34		
Urologique	25		
Neurochirurgie	9-50		
Traumatisme médullaire	18-100		

D'autres facteurs entrent en jeu :

- La voie d'abord : pour une intervention sur la prostate, le risque est de 40 % par voie abdominale, alors qu'il n'est que de 11% par voie transurétrale [6]
- Le type d'anesthésie : l'anesthésie générale est plus propice au développement des thromboses veineuses profondes (75% versus 40% dans la fracture du col du fémur avec une rachianesthésie, 52% versus 12 % dans la prostatectomie avec une épidurale) [78]
- La chirurgie carcinologique est plus à risque [46, 3]
- La durée de l'intervention

- La durée de l'immobilisation
- Le poids et l'âge du patient
- Bien sûr les autres facteurs de risque associés
- Du fait d'un désir de fumer, le tabac serait un facteur protecteur [154] par le biais du lever plus précoce.

En ce qui concerne la chirurgie par cœlioscopie, le risque existe aussi. Durant l'intervention du fait de la création du pneumopéritoine et donc d'une hyperpression intra-abdominale, la stase veineuse est augmentée et il existe une gêne au retour veineux qui favorisent la thrombose [76, 183, 86]. Cependant, le risque est moins important que lors de la chirurgie traditionnelle [101]. Le risque est peut être diminué par le lever plus précoce que lors d'une intervention traditionnelle.

Il est intéressant de noter que le risque thrombotique persiste environ 1 mois et demi après l'intervention et que 25 % des patients ont une embolie pulmonaire vers le 18^{ème} jour post-opératoire [46, 154] dans la chirurgie traditionnelle.

8.2.5 L'ALITEMENT ET L'IMMOBILISATION

L'alitement est un facteur de risque bien connu des cliniciens. C'est la diminution du flux veineux qui apparaît dès le début de l'alitement [73] qui intervient, comme le soulignait Virchow dans sa triade. Cette stase est maximum au 7^{ème} jour, ce qui se traduit par un pic de thrombose veineuses profondes à cette date [29, 83]. Une étude autopsique met en évidence 15% de phlébites chez les patients alités depuis moins d'une semaine et 80% après [50]. Plus récemment, chez la femme enceinte, le repos au lit thérapeutique pour menace d'accouchement prématuré a été incriminé dans la survenue de thromboses [89].

On retrouve cette notion avec une plus grande fréquence de maladies thrombo-emboliques au niveau des membres immobilisés chez les patients hémi ou paraplégiques.

L'immobilisation plâtrée entre aussi dans ce cadre par la stase plus importante que l'on trouve au niveau du membre plâtré.

8.2.6 LA SURCHARGE PONDERALE

Dans la littérature, l'obésité serait un facteur de risque additif et non un facteur de risque à part entière [6]. Cependant, dans l'étude de Framingham, le poids ressort comme un facteur de risque indépendant pour l'embolie pulmonaire chez la femme [56]. On retrouve les mêmes conclusions chez Kakkar [79]. Trois publications retrouvent un risque relatif d'environ 1,7 de développer une maladie thrombo-embolique en cas d'obésité [29, 55, 73].

8.2.7 LES ANTECEDENTS DE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE

Ce type d'antécédent multiplie par 2 à 3 le risque de récurrence [169], et pourrait aller jusqu'à 8 [6]. En effet, il existe des anomalies au niveau des valvules veineuses faisant suite à la première phlébite, qui par conséquent entraînent une stase veineuse. A côté de la pathologie valvulaire créée par la première thrombose, persistent aussi les autres facteurs de risque qui ont contribué au développement du premier épisode, et qui ne sont que très rarement corrigés. Plusieurs études dont celle de Kakkar [79] sont rapportées par Coon [29] et vont dans le sens d'une augmentation de la pathologie thrombotique en cas d'antécédents de thromboses veineuses, avec un risque évalué à environ 2,5 [73].

8.2.8 L'INSUFFISANCE VEINEUSE ET VARICES

Les antécédents d'anomalies du réseau veineux sont des facteurs de risque pour le développement d'une thrombose des membres inférieurs.

Il existe à cause des anomalies veineuses, une stase plus ou moins associée à une incontinence valvulaire qui augmente le risque de phlébite. Le risque de développer une thrombose avec ce facteur de risque serait d'environ 2 [29, 79]. Cependant, d'autres études estiment soit qu'il n'existe pas de majoration du risque, soit qu'elle pourrait exister sans pour autant pouvoir le démontrer [73]. Il y aurait besoin pour ces anomalies d'autres études prospectives pour affirmer ou infirmer ce risque.

8.2.9 LE TABAC

Le tabac est un facteur de risque reconnu dans les manifestations artérielles (coronarienne, artériopathie oblitérante des membres inférieurs). Dans le cadre des thromboses veineuses, l'association paraît moins claire.

L'analyse de la littérature sur ce sujet n'est pas évidente car peu de publications ont été faites. Quand il s'agit d'études prospectives, les facteurs de risque génétiques ne sont pas analysés car un certain nombre d'entre-eux n'étaient pas connus. Actuellement, les revues de la littérature sur les facteurs de risque de la maladie thrombo-embolique ne parlent pas du tabac [46, 45, 73, 78].

On retrouve trois courants de pensée. Ceux qui estiment que la cigarette est protectrice vis-à-vis de la thrombose [23, 24, 130, 132]. On notera cependant que toutes ces études sont antérieures à 1979 et que depuis cette notion n'est plus mise en avant. D'autres ne retrouvent pas d'association particulière entre le tabagisme et la thrombose [7, 56]. Enfin, les derniers remarquent une incidence accrue de maladie thrombo-embolique chez les fumeurs [55, 128, 166]. Pour eux le risque augmente avec la consommation [55]. Le risque relatif est de 1,9 entre 25 et 34 cigarettes par jour, et passe à 3,3 au-dessus.

De nouvelles études, prenant en compte les facteurs de risque génétiques et les nouveaux facteurs biologiques, seraient nécessaires pour évaluer le risque dû au tabagisme, et voir si en analyse multivariée il persiste.

8.2.10 L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Tout comme le tabac, l'hypertension artérielle (HTA) ne fait pas habituellement partie des facteurs de risque des thromboses veineuses. Peu de choses ont été décrites sur la relation entre l'HTA et la maladie thrombo-embolique.

Dans notre série, 51 patients (30,9%) étaient connus comme porteurs d'une HTA. Dans la population générale, on estime qu'environ 20% des sujets sont hypertendus [165, 34]. Les populations étant différentes, il n'est pas possible de les comparer et d'évaluer si notre population est plus hypertendue que la population générale.

Deux études ont évalué l'HTA comme potentiel facteur de risque. Celle de Goldhaber [55] retrouve un risque relatif de développer une embolie pulmonaire de 1,9 chez la femme en cas d'hypertension. Dans l'étude de Framingham, analysée par le même auteur [56], l'HTA

ressort comme facteur de risque chez la femme en analyse univariée, mais disparaît dans les analyses multivariées chez la femme comme chez l'homme.

Pour le moment, les preuves d'une réelle association entre l'HTA et les thromboses veineuses profondes sont trop minces pour que l'HTA puisse être prise en compte dans un éventuel arbre décisionnel.

8.2.11 LE DIABETE

Il n'est que très rarement relaté comme facteur de risque dans la littérature. Comme l'HTA et le tabac, il n'apparaît pas dans les publications récentes.

Au cours d'une étude autopsique, 20% des patients porteurs d'une embolie pulmonaire étaient diabétiques [29]. Cependant, 74 % d'entre-eux avait une insuffisance cardiaque et 16 autres pour-cent avaient un authentique facteur de risque associé (cancer, amputation, accident vasculaire cérébral, ...). Dans les 2 études de Goldhaber [55, 56], il n'existe pas d'association entre le diabète et la thrombose veineuse.

Le diabète ne semble donc pas être un facteur de risque. Il pourrait néanmoins jouer un rôle indirect par les complications qu'il entraîne : insuffisance cardiaque, immobilisation pour des troubles trophiques, etc.

8.2.12 LES DYSLIPIDEMIES

Comme les autres facteurs de risque vasculaires artériels, les dyslipidémies ne sont que très rarement discutées comme étant impliquées dans la pathogénie de la thrombose veineuse.

L'hypothèse d'une relation entre les dyslipidémies et la thrombose vient du fait que l'hypertriglycémie entraîne une augmentation de l'inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène [103]. Cette augmentation pourrait faire pencher la balance en faveur de la thrombose.

Les quelques publications qui existent sont contradictoires. Goldhaber [55, 56] dans ses deux études, ne retrouve pas de liaison significative entre le cholestérol et l'embolie pulmonaire. En revanche, deux autres études [109, 80] portant sur un nombre moins important de patients mettent en évidence un risque accru de développer une thrombose veineuse en cas de dyslipidémie. Kawasaki [80] retrouve un odds ratio à 5,1 en cas de

dyslipidémie mixte qui diminue à 2,6 en cas d'hypercholestérolémie isolée. En cas d'hypertriglycéridémie isolée, l'odds ratio est à 0,9. McColl [109] ne trouve une association qu'avec les triglycérides.

Comme pour les autres facteurs de risque artériels (tabac, HTA, diabète), il paraît prématuré de considérer les dyslipidémies comme d'authentiques facteurs de risque de la thrombose veineuse.

8.2.13 LES TRAITEMENTS

8.2.13.1 LES CORTICOÏDES

La corticothérapie a été par certains incriminée comme potentiellement pourvoyeuse de thromboses par analogie avec la maladie de Cushing, au cours de laquelle il a été rapporté des complications thrombo-emboliques en période peri-opératoire [163]. La littérature, quand elle existe, reste cependant floue et très modeste sur le sujet.

Dans notre série, 9 patients prenaient au moment de l'épisode thrombo-embolique une corticothérapie.

Dans le suivi d'une population de sujets porteurs d'une maladie de Horton, Wadman [178] retrouve 4 patients sur 71 (5,7%), qui pendant le traitement par corticoïdes ont développé une thrombose (pour mémoire, dans la population générale le risque est de 1,6 pour 100000 habitants et par an). Il s'agissait cependant de sujet âgés, ayant possiblement d'autres facteurs de risque non rapportés. Les autres observations de thrombose sous corticoïdes sont ponctuelles [103] et aucune étude prospective ni rétrospective n'a été entreprise sur ce sujet.

Si elle existe, la relation entre la corticothérapie et la thrombose veineuse n'est pas pour le moment clairement établie.

8.2.13.2 LES CHIMIOThERAPIES ANTICANCEREUSES

La chimiothérapie est reconnue comme un facteur de risque surajouté au cancer dans la survenue de thromboses veineuses.

Parmi nos patients, 3 étaient sous Nolvadex® (anti-oestrogène) et 3 autres recevaient une chimiothérapie (2 pour une leucémie lymphoïde chronique et 1 pour une néoplasie colique).

La chimiothérapie a un rôle propre à jouer dans le développement de la thrombose [42, 58, 98]. Il existe une toxicité endothéliale de la chimiothérapie qui contribue aux phénomènes thrombotiques, ce qui a été démontré dans le cadre du cancer du sein [98]. Certaines drogues comme le tamoxifène augmente le risque de l'ensemble de la chimiothérapie qui lui est associée [99, 103]. D'autres chimiothérapies comme le 5 fluoro-uracil, le cytoxan ou le methotrexate ont été incriminées comme pourvoyeuses de thromboses [41, 175].

8.2.13.3 L'HEPARINOTHERAPIE

De façon inattendue, l'héparine peut être cause de thrombose, mais il s'agit d'un effet qui rentre dans le cadre de la thrombopénie qu'elle peut induire plutôt que d'un effet direct de l'héparine.

Il existe lors de la thrombopénie des immunoglobulines, non pas dirigées contre les plaquettes mais contre des complexes héparine-platelet factor 4. Ces complexes vont activer les plaquettes, ce qui va aboutir à une lésion endothéliale, qui va favoriser la thrombose [10].

Dans une étude [180], 7 des 9 patients qui avaient présenté une thrombopénie induite par l'héparine ont développé une thrombose veineuse (étude sur 665 sujets). Tous les patients qui ont présenté la thrombopénie étaient sous héparine non fractionnée, alors qu'aucun événement de ce type n'a été observé chez ceux sous héparine de bas poids moléculaire. Cependant, la thrombopénie induite par l'héparine existe aussi avec les héparines de bas poids moléculaire même si elle paraît moins fréquente [10, 44, 182].

8.2.14 LA MALADIE DE BEHCET

Un patient atteint de cette pathologie et suivi dans le service a présenté une phlébite. Il s'agissait de son deuxième épisode thrombotique.

Il est classique de rapporter une fréquence de thrombose de 30 à 40 % chez les patients atteints de cette maladie inflammatoire [103, 95, 154]. La thrombose est favorisée par le dysfonctionnement endothélial dû à cette pathologie.

Il existe d'autres facteurs de risque non biologiques que nous n'avons pas rencontrés dans notre population.

8.2.15 L'INFARCTUS DU MYOCARDE ET LA PATHOLOGIE CARDIAQUE

Une étude réalisée dans les années 70, au moment où l'anticoagulation n'était pas systématique en post-infarctus du myocarde, retrouve environ 30 % de thromboses veineuses [162]. Dans cette étude, l'âge supérieur à 60 ans, l'insuffisance cardiaque et les varices sont des facteurs de risque associés. D'autres études avaient retrouvé une incidence similaire [108, 115, 117]. Depuis les années 70, il n'existe aucune étude sur la question. Cependant, actuellement avec l'héparinothérapie, l'incidence des thromboses a été réduite à 4% [95].

L'insuffisance cardiaque non associée à l'infarctus myocardique semble aussi être un facteur de risque, cependant aucune étude ne l'a démontré. Coon [29] dans sa compilation d'articles rapporte un risque de 3,5 au cours des "maladies cardiaques", sans précision sur le type de maladies. Pour Janssen [73], le risque de thrombose veineuse profonde est aussi multiplié par 3,5 dans le cadre de l'insuffisance cardiaque. Le risque est en partie dû à l'alitement et à la diminution du retour veineux.

8.2.16 LE SYNDROME NEPHROTIQUE

Avec les anomalies de la coagulation qu'entraîne le syndrome néphrotique (baisse de l'antithrombine, augmentation des facteurs de la coagulation, thrombocytose) il est légitime de penser qu'il existe un terrain favorisant la thrombose. On retrouve ainsi environ 30% de thromboses veineuses profondes au cours du syndrome néphrotique [6, 123]. Cependant, une étude prospective [149] ne retrouve pas d'incidence élevée de la maladie thrombo-embolique au cours du syndrome néphrotique, ni d'ailleurs les anomalies du bilan de la coagulation pouvant favoriser les phénomènes thrombotiques. Cette étude reste à confirmer.

8.2.17 LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES SYSTEMIQUES OU DU TUBE DIGESTIF

Il serait logique de trouver plus de maladies thrombo-emboliques chez des patients porteurs d'une inflammation chronique. En effet, il existe une augmentation des plaquettes, du fibrinogène et des facteurs V et VII qui pourraient favoriser la thrombose. Les preuves d'une

transposition de ces anomalies physiologiques à une réalité clinique divergent. Récemment, une étude portant sur 1253 patients porteurs d'une maladie inflammatoire du tube digestif n'a pas permis de mettre en évidence une incidence accrue de thromboses chez les sujets atteints [64]. Cependant, les patients développaient une maladie thrombo-embolique plus jeune. D'autres études tout aussi récentes, confirment un lien entre les maladies inflammatoires du tube digestif et la thrombose [21, 120, 155]. Une de ces études a mis en évidence une prévalence élevée d'hyperhomocystéinémie au sein de ce type de patients qui présentaient une thrombose [21].

D'autres affections sont classiquement associées à un risque accru de maladie thrombo-embolique : l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, la maladie de Buerger, les syndromes myeloprolifératifs (par l'hyperviscosité et les dysfonctionnements plaquettaires).

A coté de ces facteurs de risque "morphologiques" ou environnementaux, on trouve des anomalies de l'hémostase qui peuvent être, soit constitutionnelles, soit acquises.

8.2.18 LES ANOMALIES DE L'HEMOSTASE

Parmi les anomalies constitutionnelles de l'hémostase, on retrouve celles d'origine génétique portant sur les protéines de la coagulation et celles acquises. Parmi celles acquises, seul un type est intéressant dans le cadre des thromboses : les anticorps antiphospholipides. Ces anomalies de l'hémostase, responsables d'un état d'hypercoagulabilité, qu'elles soient constitutionnelles ou acquises, sont regroupées sous le terme de thrombophilie.

8.2.18.1 LES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

Les antiphospholipides forment un groupe hétérogène d'anticorps qui sont associés à des phénomènes thrombotiques artériels et veineux. On retrouve dans ce groupe, des protéines inhibant la coagulation in vitro (par exemple le Lupus Anticoagulant, le premier décrit, les anticardiolipines, les anti- β 2GPI (Anti β 2-GlycoProtein I), et d'autres en cours d'évaluation [9]). Ces antiphospholipides peuvent être associés à des maladies immunologiques comme par exemple le Lupus Erythémateux Disséminé, à des maladies non immunologiques comme

par exemple le cancer ou les infections, ou être apparemment primitifs comme dans le syndrome des antiphospholipides.

Dans notre expérience, 7 patients étaient porteurs de l'un des composants de ce groupe avant de développer leur thrombose, et le bilan a permis d'en mettre 9 en évidence. Parmi ceux mis en évidence, 5 l'ont été chez des patients de plus de 60 ans. A cet âge, leur caractère thrombogène peut être mis en doute ; en effet, dans la population âgée, la présence d'un antiphospholipide ou d'un anticardiolipine augmente sans que l'on retrouve de pathologie associée [20, 107, 129]. L'association de ce type d'antiphospholipide aux thromboses veineuses profondes n'est pas prouvée.

La physiopathologie de la thrombose en rapport avec les antiphospholipides n'est pas clairement élucidée. Trois modèles ont été proposés : l'agrégation plaquettaire comme au cours des thrombopénies à l'héparine, l'interaction avec les cellules endothéliales, l'interférence avec les systèmes de l'anticoagulation, et plus particulièrement avec la protéine C [60]. Toujours est-il que dans une population de patients ayant présenté une thrombose, la prévalence des antiphospholipides varie d'environ 10 % jusqu'à 50 % dans le cas des patients ayant un lupus [13, 16, 104, 53, 52, 152].

Tous les antiphospholipides n'ont pas le même pouvoir thrombogène. Le Lupus Anticoagulant semble le plus corrélé avec les thromboses. Les anticorps anticardiolipines sont eux-aussi associés aux thromboses, mais plus faiblement [68, 179]. En ce qui concerne l'anticorps anti- β 2GPI le risque et la physiopathologie entraînant la thrombose ne sont pas clairement connus. On notera aussi que la présence d'un antiphospholipide ou d'un anticardiolipine représente un risque de récurrence de thrombose dans quasiment 100% des cas, ce qui impose la prise au long cours d'un traitement anticoagulant dont les risques seront discutés surtout chez la personne âgée [81, 129, 158].

8.2.18.2 LES ANOMALIES CONSTITUTIONNELLES DE L'HEMOSTASE

Dans le Tableau 11 ci-dessous sont résumés les caractères des anomalies de l'hémostase les mieux connues.

Tableau 11

	1 ^{er} diagnostic	Prévalence dans la population générale	Prévalence en cas de thrombose	Risque relatif de faire une thrombose	Age et pourcentage de la première thrombose	Mode de transmission	Cause et type de déficit	Taux de facteur en cas de mutation ou de déficit
Déficit en Antithrombine	1965 Egeberd [43]	1/2000 - 1/5000	0,5 - 8 %	20 - 40	50% des patients avant 25 ans	Autosomique dominant	Type I : Anomalie quantitative Type II : anomalie qualitative (plus de 79 mutations)	40 - 70 %
Déficit en Protéine C	1981 Griffin [62]	0,14 - 0,5 %	1,5 - 11,5 %	5 - 12	50% des patients avant 40 ans	Autosomique dominant	Type I : Anomalie quantitative Type II : anomalie qualitative (Plus de 160 mutations)	
Déficit en Protéine S	1984 Schwarz [159]	?	1,3 - 13 %	4 - 10		Autosomique dominant	Type I : Anomalie quantitative Type II : anomalie qualitative (Plus de 13 mutations)	50 %
Résistance à la Protéine C activée	1993 Dahlback [31]	3,6 - 6 %	15 - 20 % (La plus fréquente) [88]	Hétérozygote : 5 - 10 Homozygote : 40 - 100 [144]	25% des patients avant 50 ans	Autosomique dominant [167]	Mutation du gène du facteur V au niveau de l'acide aminé 506. Arg → Gln [12]	Élévation du TCA par addition de Protéine C activée
Mutation du facteur II	1996 Poort [131]	1 - 2 %	6 - 10 %	Hétérozygote : 2 - 4,7 [18, 70, 141]			Mutation du gène du facteur II au niveau de l'acide aminé 20210A. Gln → Arg	> 110%

On notera de plus que [36, 92, 93, 145, 135, 71]:

- 50 à 60% des patients hétérozygotes pour les déficits en antithrombine, en protéine C et S font une maladie thrombo-embolique [103].
- 50% des patients porteur d'un déficit protéique présenteront une récurrence. Le facteur V Leiden est aussi un facteur de risque pour la récurrence de thrombose [161].
- Les déficits en protéine de la coagulation (antithrombine, protéine C et S) ont un risque supérieur aux autres thrombophilies (environ 10 fois versus 2-4 fois). Parmi les déficits, celui en antithrombine est le plus sévère notamment en association avec une contraception oestroprogestative ou la grossesse.
- En général, chez des patients porteurs de ces anomalies génétiques, les thromboses surviennent avant 40-50 ans [27]. Cependant, dans le cadre de la résistance à la protéine C activée 2 études montrent que leur recherche chez la personne âgée présentant une première thrombose peut amener à sa découverte [8, 140].
- La présence de certaines de ces anomalies ne suffit pas à elle seule à expliquer la thrombose. En effet, 60% des porteurs de résistance à la protéine C activée nécessitent un autre facteur de risque pour développer une thrombose, alors que seuls 30 à 50% des patients ayant un déficit en protéine de la coagulation en ont besoin d'une [93], par exemple une intervention chirurgicale ou un plâtre.
- Il existe des interactions entre ces différentes anomalies, et l'association de 2 d'entre-elles peut augmenter le risque (par exemple la mutation du facteur II et le facteur V Leiden [26, 37], mais aussi le facteur V Leiden et le déficit en protéine C [84]).
- Récemment, des études mettent en avant que le facteur V Leiden serait plus un facteur de risque pour la phlébite que pour l'embolie pulmonaire [187, 188].

A coté de ces facteurs de risque bien établis, d'autres voient le jour comme l'élévation du facteur VIII ou du facteur XI, ou l'hyperhomocystéinémie.

8.2.18.2.1 Elévation du facteur XI

Tout récemment, ce nouveau facteur de risque a été mis en évidence [110]. Ce type d'anomalie serait présent chez 10% de la population, et il ferait doubler le risque de développer une thrombose veineuse profonde.

8.2.18.2.2 Elévation du facteur VIII

Le facteur VIII, comme le facteur XI, représente par son augmentation un facteur de risque pour le développement d'une thrombose. L'élévation du facteur VIII est présente chez 10% de la population et chez 25% des patients avec une thrombose. Le risque apparaît pour un taux supérieur à 150% [87]. Quand elle existe, l'élévation du facteur VIII est constante dans le temps et ne s'observe pas qu'au moment de la thrombose [121] ; de plus, le risque est fonction du taux de facteur VIII [90]. Il agit en majorant une résistance à la protéine C activée [35], ce qui pourrait expliquer que le risque soit augmenté chez les patientes prenant une contraception orale par oestroprogestatif de 3^{ème} génération et chez ceux porteurs du facteur V Leiden [14].

8.2.18.2.3 L'hyperhomocystéinémie

L'hyperhomocystéinémie, en dehors de l'homocystéinurie (maladie autosomique récessive rare), peut être causée par la mutation d'un gène codant pour une enzyme intervenant dans son cycle (la MTHFR (Méthylène tétrahydrofolate reductase) ou la Cystationine β -synthetase) mais aussi par des déficits vitaminiques en dehors de toute anomalie génétique (Vitamines B6 et B12).

L'homocystéine est un facteur de risque pour les thromboses veineuses [39, 38]. Un taux d'homocystéine supérieur à 18,5 $\mu\text{mol/l}$ double le risque de développer une thrombose veineuse. Un tel taux est présent chez 5% de la population générale et chez 10% des patients porteurs d'une thrombose.

En association avec d'autres facteurs de risque (Facteur V Leiden), le risque se potentialise [106, 142].

8.2.18.2.4 Les autres facteurs

Ils représenteraient tous réunis environ 1% de l'ensemble des thrombophilies.

Les anomalies de la fibrinolyse sont rapportées comme facteurs de risque [77, 103]. On retrouve parmi celles-ci les dyfibrinogénémies, les excès de PAI-1 ou d' α 2-antiplasmine, les déficits en prékallikréine et en kininogène.

Le 2^{ème} co-facteur de l'héparine a lui aussi été impliqué dans les phénomènes thrombotiques [160, 171].

En parallèle de tous ces facteurs favorisant la thrombose, il existe une mutation qui elle est protectrice vis-à-vis de la thrombose : le facteur XIII Val34Leu [22, 48].

8.2.19 CONCLUSION SUR LES FACTEURS DE RISQUE

Un par un, les facteurs de risque sont plus ou moins bien étudiés. Certains sont clairement associés à un risque accru de développer une thrombose veineuse. Pour d'autres, les études manquent (Tableau 12).

Tableau 12

Facteurs de risque	Preuves dans la littérature
Age	+
Alitement	+
Anomalies de l'hémostase	+
Antécédents de maladie thrombo-embolique	+
Cancer	+
Chimiothérapies anticancéreuses	+
Chirurgie	+
Contraception orale	+
Grossesse	+
Infarctus du myocarde	+
Traitement substitutif de la ménopause	+
Hypertension artérielle	±
Insuffisance cardiaque	±
Insuffisance veineuse et varices	±
Surcharge pondérale	±
Tabac	±

Corticoïdes	-
Diabète	-
Dyslipidémies	-
Syndrome néphrotique	-

Par ailleurs, il existe des travaux sur l'association de 2 facteurs biologiques ou d'un déficit protéique avec des facteurs environnementaux, mais malheureusement, aucune étude n'a entrepris d'étudier l'ensemble des facteurs de risque dans une grande population par rapport à une population témoin. Une telle étude, même si elle est très longue à réaliser, car nécessitant un très grand nombre de patients, serait d'un grand secours pour le clinicien. La découverte d'associations particulières ou de grands groupes de patients lui permettrait de mieux appréhender le risque thrombotique chez un patient hospitalisé et d'adapter au mieux le traitement anticoagulant.

8.3 BILAN ETIOLOGIQUE

Pour le clinicien, dans la pratique quotidienne, le problème est de savoir s'il y a lieu ou non de rechercher les facteurs favorisant les thromboses veineuses. S'il doit en dépister certains, il faut définir les patients qui peuvent en bénéficier mais aussi le type de bilan à proposer.

Parmi les étiologies, plusieurs sont facilement mises en évidence sur l'examen clinique et l'anamnèse (ex : alitement, l'hormonothérapie, etc.). D'autres, comme les anomalies de la coagulation ou les cancers, peuvent être de bons candidats au dépistage. Leur découverte lors d'un épisode thrombotique permettrait dans le cadre des troubles de la coagulation de mettre en route un traitement préventif s'il y a lieu, pour éviter la récurrence. Dans le cas du cancer, on peut espérer détecter la néoplasie à un stade curable et améliorer la qualité de vie du patient.

Dans notre étude, on notera que le bilan biologique "de base" (Numération formule plaquettes, bilan de coagulation) n'a pas été, probablement à tort, comptabilisé parmi les bilans rentables ou non, au même titre que la radiographie des poumons ou qu'un scanner par exemple. Cependant, nous avons vu qu'il était peu rentable et orientait en cas d'anémie sur des néoplasies à un stade déjà avancé. Il semble donc que la NFS soit plus un élément d'orientation dans le bilan ; en effet il est rare qu'elle puisse à elle seule faire le diagnostic. Cependant, grâce à sa facilité de réalisation, sa faible morbidité et son coût raisonnable (B40, 70F, voir Tableau 14, page 78), il est raisonnable de la garder au sein du bilan de débrouillage.

Dans le reste de notre bilan il apparaît que la recherche de trouble de l'hémostase ne doit être réalisée que chez des patients âgés de moins de 40 ans et que le reste du bilan (à la recherche d'un cancer) n'est pas rentable car aboutissant dans la majorité des cas sur une néoplasie peu curable.

8.3.1 LE BILAN D'HEMOSTASE

Dans le cadre des anomalies de l'hémostase, il paraît nécessaire de dépister celles qui doivent être traitées ou qui peuvent bénéficier de mesures préventives lors de l'exposition du patient à de nouvelles causes favorisant la thrombose (grossesse, chirurgie, etc.).

Une majorité d'événements thrombotiques survient, chez les patients porteurs d'une anomalie de l'hémostase, avant l'âge de 45 ans, et ces phénomènes sont en général récidivants

[36, 71, 92]. La tendance actuelle est de n'effectuer le dépistage de telles anomalies que chez des patients de moins de 50 ans [36, 71]. Notre expérience permet de retrouver les mêmes conclusions. Cependant, si l'on voulait dépister au mieux la mutation du facteur V, il faudrait dans notre cohorte monter le seuil à 60 ans. C'est l'analyse faite par d'autres auteurs qui ont mis en évidence chez les personnes âgées, après un épisode thrombotique, un facteur V Leiden méconnu auparavant [8, 140]. Néanmoins, la découverte d'une telle anomalie ne débouchera pas a priori sur une sanction thérapeutique chez la personne âgée, l'attitude chez les sujets plus jeunes n'étant pas encore définie.

Pour le dépistage, on sélectionnera de préférence ceux possédant une histoire personnelle ou familiale de thromboses, même si l'on retrouve un facteur de risque (pilule, chirurgie, ..), mais aussi ceux dont la thrombose survient au niveau d'un site inhabituel (intra-abdominal, cérébral) [36, 71]. Chez les patients de plus de 45 ans, ce type d'anomalies pourra être recherché s'il existe des récurrences, ou si comme chez les plus jeunes, les sites de thromboses sont inhabituels. Quant aux antiphospholipides, il n'existe pas pour le moment de limite d'âge définie, mais devant leur fréquence accrue, sans pathogénie définie, chez la personne âgée leur recherche pourrait être limitée aux personnes de moins de 60-70 ans.

Le dépistage de ces anomalies tient au fait que pour certaines d'entre-elles, on connaît l'attitude thérapeutique. Par exemple, face à la découverte d'un antiphospholipide dans le cadre d'un lupus ou d'un syndrome des antiphospholipides, on sait qu'il faut maintenir une anticoagulation prolongée avec un INR supérieur à 3 sous peine d'une récurrence des phénomènes thrombotiques dans environ 80% des cas [81, 158]. Pour les autres thrombophilies (déficit en protéine C, S, antithrombine) l'attitude n'est pas si tranchée. Quant à l'hyperhomocystéinémie, on ne connaît pas l'effet d'une supplémentation vitaminique sur l'effet thrombotique. Quel est l'intérêt de dépister un facteur de risque si c'est juste pour l'agrafer dans le dossier ? Certains proposent de ne pas le dépister tant que l'on ne connaîtra pas l'effet thérapeutique sur la thrombose [136].

En estimant que tous les dosages à la recherche d'une thrombophilie ont la même nomenclature (B50), le coût pour chaque patient serait de 7 B50 + 2 B70 (Antiphospholipide, Anticardiolipine) + homocystéine, sans compter la recherche des mutations génétiques, soit environ 850F. Il s'agit donc d'un bilan cher, surtout si l'on ne sait pas exactement quelle est la suite à donner aux résultats.

Si un bilan est réalisé à la recherche d'une thrombophilie, il doit être fait à distance de l'épisode thrombotique. En effet, celui-ci fausse l'ensemble du système par la consommation des facteurs de la coagulation. D'autre part, on s'efforcera de faire le bilan sans traitement anticoagulant (l'héparine diminue le taux d'antithrombine et les anti-vitamine K celui des protéine C et S).

8.3.2 LE CANCER

Le cancer est un facteur de risque (chapitre 8.2.3). Maintenant, il faut savoir, pour une meilleure prise en charge des patients, si devant une thrombose il faut systématiquement rechercher et de façon exhaustive une néoplasie sous-jacente. Cette recherche, ce dépistage, pourrait permettre de trouver à un stade précoce des néoplasies curables. Comme il s'agit d'un dépistage, il doit être acceptable pour le(s) patient(s) mais aussi économiquement pour la société [133].

8.3.2.1 ASSOCIATION TEMPORELLE ENTRE THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE ET CANCER

Le suivi des patients de notre cohorte, ne permet pas d'extraire de conclusion quant à la découverte d'un cancer dans les suites d'une thrombose, tous les bilans ayant été réalisés rapidement après l'épisode thrombotique.

Armand Trousseau [172] a été le premier à décrire cette association entre une thrombose et l'apparition secondaire d'une néoplasie. Il avait remarqué l'association plus fréquente entre la maladie thromboembolique et les cancers digestifs.

Dans notre étude, 8 cancers ont pu être mis en évidence après la découverte de la thrombose. Parmi ceux-ci, au moins 6 (75%) d'entre-eux étaient déjà au stade métastatique donc a priori non curables et tous avaient plus de 50 ans.

Dans la littérature, de nombreuses études [1, 2, 30, 63, 54, 59, 69, 112, 113, 118, 116, 125, 137, 138, 164, 156] ont étudié le problème. Elles ne vont pas toutes dans le même sens, et l'analyse combinée de toutes ces publications n'est pas aisée. En effet, elles ne sont pas équivalentes sur le plan méthodologique. Elles peuvent être prospectives ou rétrospectives, certaines incluent les patients chez qui un cancer est déjà connu, ou détecté au moment de la thrombose, d'autres les excluent et ne s'intéressent qu'aux cancers dépistés durant le suivi, de plus les explorations et le suivi ne sont pas similaires.

Les premières furent celles de Wright [186] et Ackerman [1] dans les années 50.

Par la suite, on retrouve selon les études deux conclusions principales.

La première, de loin minoritaire, qui ne retrouve pas de relation entre maladie thrombo-embolique et cancer. Deux publications vont dans ce sens [63, 137].

Toutes les autres estiment que le fait d'avoir une thrombose veineuse profonde dite "idiopathique" (c'est à dire sans facteur de risque retrouvé), est un signe prémonitoire de la survenue d'un cancer. Il ne ressort pas les mêmes conclusions de tous les travaux, mais dans l'ensemble, on peut dire que :

- 5 à 10% des patients présentant une thrombose dite idiopathique vont développer un cancer [3, 19, 45, 156].
- Le cancer, s'il doit survenir, est détecté en général durant la première année [125] voire durant les premiers mois [118, 116, 164, 69] suivant l'épisode thrombo-embolique. Dans ces études le risque relatif durant les 6 premiers mois varie de 2,3 à 5,3 puis diminue pour revenir dans l'étude de Nordstrom [118] à un niveau identique au reste de la population n'ayant pas de thrombose. Une incidence augmentée a été retrouvée pendant 2 ans par Golberg [54] et Shulman [156].
- Au sein de ces études qui retrouvent une incidence accrue de néoplasies dans les suites de maladie thrombotique toutes ne sont pas concordantes sur le stade du cancer au moment de son dépistage. Le pourcentage de cancer métastasé varie de 40 à 80 % [100, 112, 164]. Ce chiffre est même plus important dans l'étude de Nordstrom [118] qui estime que seuls 2 cancers, sur les 150 qu'il a mis en évidence, auraient été diagnostiqués par un bilan approfondi à un stade curable.
- L'âge n'intervient pas pour certains [54, 69]. D'autres retrouvent une incidence de cancer augmentée chez les patients de plus de 60 ans [111, 138], ce qui correspond à ce que nous avons observé. A l'inverse Pandroni [125] retrouve un risque accru si l'âge est inférieur à 60 ans, et Sorensen [164] remarque une incidence qui diminue avec l'âge à partir de 60 ans.

8.3.2.2 MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE ET BILAN DE CANCER

Il paraît donc clair que la thrombose veineuse profonde peut être un signe prémonitoire de l'apparition d'une néoplasie. Cependant aucun élément n'apparaît comme un marqueur fiable de cette évolution. En attendant de trouver si un tel marqueur existe, doit-on chercher chez tous les patients avec une maladie thrombo-embolique, par un bilan exhaustif, l'éventuelle néoplasie sous-jacente ? La réponse à cette question n'est pas tranchée. Cependant de nombreuses études sont disponibles sur l'intérêt d'un bilan et tentent de répondre à la question. Elles sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 13

Etude	Année	Nombre de patients	Cohorte témoin	Intérêt d'un bilan	Bilan proposé
Gore [59]	1982	128	Oui	Non	Standard + selon clinique
Goldberg [54]	1987	1399	Oui	Oui	
Monreal [113]	1988	104	Non	Oui	Exhaustif
Monreal [112]	1991	113	Oui	Non	NFS, LDH, ACE, RP, Exploration abdominale
Monreal [111]	1997	112	Non	Non	Standard + PSA
Prins [134]	1994	Littérature		Non	
Nordstrom [118]	1994	3795	Oui	Non	
Naschitz [116]	1996	Littérature		Non	Standard + ACE, Bilan basique de l'hémostase
Sorensen [164]	1998	26653	Oui	Non	
Hettirachchi [69]	1998	326	Oui	Non	Biologie simple, RP

Les auteurs qui pensent qu'un bilan exhaustif n'est pas nécessaire, s'appuient sur le fait que, comme dans notre étude, la majorité des cancers sont découverts alors qu'il sont déjà à un stade avancé. Par exemple, pour Nordstrom [118], parmi les 150 cancers faisant suite à une thrombose veineuse idiopathique, seuls 2 patients (1,3%) auraient bénéficié d'un "screening" intensif.

Face à ces arguments purement statistiques on peut opposer 2 réflexions :

- Contre le bilan exhaustif, comme le souligne Prins [134, 133] la recherche intensive est psychologiquement néfaste pour le patient, et le serait plus encore avec la découverte d'une néoplasie non curable.

- En faveur de la recherche d'un cancer, les études rapportées sont d'ordre économiques et de rentabilité sur la population générale. Mais sur un plan éthique, est-ce négligeable de dépister les quelques cancers qui sont encore à un stade curable ?

Pour revenir à des considérations médicales et statistiques :

- Une exploration approfondie peut exposer à une certaine morbidité.
- Barosi [11] a ré-analysé plusieurs études de façon mathématique, épidémiologique et statistique. Il arrive à la conclusion que pour certains cancers (celui de la prostate, du colon et de la vessie chez l'homme, et celui du colon, du sein, et de l'endomètre chez la femme de 60 à 69 ans) on peut espérer avec une exploration approfondie et selon un arbre décisionnel obtenir une espérance de vie allongée d'environ 40 jours, voire 70 chez la femme en réalisant la coloscopie et le mammographie. La colonoscopie n'allonge la survie chez l'homme que de 27 jours. Il conclue donc qu'une exploration systématique du colon dans les 2 sexes et une mammographie sont à réaliser dans les suites d'une thrombose.

Pour augmenter le nombre de patients dépistés, les auteurs proposent d'adjoindre au bilan de base d'autres explorations simples. Buller [19], en plus d'un bilan simple propose la réalisation d'une échographie pelvienne et d'une mammographie chez la femme, et un dosage des PSA chez l'homme. Monreal [112, 111] propose de rajouter à un bilan de base la LDH, les PSA ou l'ACE (tout comme Naschitz [116]). Ces attitudes ne sont pour le moment pas validées. Le bilan hépatique n'est que très rarement discuté. En fait, s'il est anormal, c'est souvent qu'il existe déjà des anomalies intrahépatiques. Il s'agit donc d'une exploration qui permettrait une découverte trop tardive d'une maladie néoplasique.

En parallèle de la biologie et intervenant avant dans la chronologie de la prise en charge du patient, on retrouve l'anamnèse et l'examen clinique. Dans l'étude d'Hettirachchi [69], 77% des patients ayant développé un cancer avaient au moment de l'épisode thrombotique des signes évocateurs de néoplasie à l'examen clinique. Dans l'étude de Cornuz [30], tous les patients avec un cancer dépisté par le bilan avaient au moins une anomalie dans la prise en charge initiale (anamnèse, examen clinique), et dans le premier bilan (NFS, Radiographie pulmonaire). Plus il y avait d'anomalies et plus il y avait de chance de mettre en évidence une néoplasie.

Au vu des études, il apparaît que la réalisation d'un bilan exhaustif chez tous les patients est peu défendable. Un bilan simple comportant une anamnèse rigoureuse, un examen

clinique complet avec touchers pelviens, un bilan biologique simple, une radiographie pulmonaire doit être suffisant dans la majorité des cas. Il ne semble pas licite d'ajouter à ce bilan initial la LDH, les CPK-MB, les marqueurs tumoraux et les explorations telles que les échographies. Les autres examens du bilan doivent être guidés par les premières constatations cliniques ou biologiques, en fonction du plateau technique dont on dispose, de l'état physiologique et psychologique du patient et de sa famille.

La majorité des néoplasies étant mises en évidence dans la première année qui suit la thrombose, il semble souhaitable de revoir le patient de façon rapprochée durant cette période. Un suivi en consultation avec un examen clinique et un bilan biologique simple paraît suffisant. En cas d'anomalie lors d'une consultation, un bilan plus approfondi sera réalisé en hospitalisation. Le suivi est très rarement abordé et aucun consensus ne se dégage de la littérature.

Sortent de ce cadre diagnostic les phlébites récidivantes qui sont plus souvent associées au cancers [100, 125] et qui nécessitent donc une exploration plus approfondie [45].

L'ensemble de ces affirmations nécessite la mise en place d'une étude prospective avec 2 bras. Le premier comporterait une exploration exhaustive et le second une exploration minimale associée à un bilan orienté par la clinique. Il faudrait analyser les éléments économiques, cliniques, biologiques, para-cliniques et l'impact sur la prise en charge des patients avec leur survie et leur qualité de vie. Une étude est actuellement en cours (étude SOMIT (Screening for Occult Malignancy In patients with Thromboembolism)).

8.3.3 EN CONCLUSION : QUEL BILAN ?

Pour la majorité des auteurs, la recherche d'une thrombophilie sera réalisée uniquement chez la personne de moins de 45 ans, même si un facteur de risque non biologique favorisant est déjà dépisté. Ce bilan pourra être étendu aux sujets plus âgés s'il existe des récives sans autre facteur mis en cause.

Le bilan à la recherche d'un cancer devra être réservé aux patients chez qui

- l'anamnèse
- l'examen clinique complet

- un bilan biologique simple (NFS, Vitesse de sédimentation)
- la radiographie des poumons

apportent des éléments évocateurs d'une néoplasie sous-jacente.

Le bilan hépatique, la LDH, la CPK-MB, selon les habitudes de chacun pourront être adjoints au bilan de base, et ceci pour un coût modique. Les marqueurs tumoraux ne doivent pas faire partie de ce premier bilan.

La mammographie, en France, à partir de 50 ans est systématiquement proposée en dépistage du cancer du sein. Elle peut donc être intégrée au bilan de la thrombose veineuse profonde si la patiente ne l'a pas réalisée récemment. Cette attitude n'est pas aussi tranchée dans les pays où la mammographie n'est pas systématique.

Les autres examens comme les scanners, les endoscopies seront à proposer seulement en cas de point d'appel sur ce premier bilan.

9 COÛTS

Les médecins étant de plus en plus impliqués dans les dépenses de santé, nous avons répertorié les examens précédents avec leurs coûts. Les tarifs sont extraits de la nomenclature générale des actes professionnels et des actes de biologie médicaux (Mise à jour n°2-99, datant de septembre 1999).

Tableau 14

Examen	Cotation	Coût en Francs
Journée d'hospitalisation en Médecine		3038 (1)
Mammographie	Z41	434,6
Radiographie pulmonaire	Z16	169,6
Transit oesogastroduodéal	Z85	901
Lavement baryté	Z90	954
Scanner	Z19 + forfait technique (2)	851 - 961
Ponction radio-guidée	K40 + guidage (3)	504 + guidage
IRM	CS3 + forfait technique (2)	1750 - 1950
Scintigraphie	Z4 150+ radioélément	1642,5 + radioélément
Fibroscopie gastrique	Kc 50	685
Côlonoscopie	Kc 30	411
Fibroscopie bronchique	Kc 50	685
Echographie	Z30	318
Numération formule sanguine	B40	70,4
VS	B10	17,6
TP	B20	35,2
TCA	B25	44
CPK	B30	52,8
CPK-MB	B50	88
LDH	B20	35,2
Fibrinogène	B20	35,2
Antithrombine III	B40	70,4
Protéine C	B50	88
Protéine S	B50	88

Facteur XI	B50	88
PSA	B70	123,2
CA 15.3	B70	123,2
CA19.9	B70	123,2
CA125	B70	123,2
ACE	B70	123,2
Alpha foeto-protéine	B70	123,2
Thyroglobuline	B140	246,4
Antiphospholipide	B70	123,2
Anticardiolipine	B70	123,2
Electrophorèse des protides	B70	123,2

(1) : Pour le CHU Dupuytren à Limoges en Avril 1999.

(2) : Forfait variant en fonction du type d'appareil et de son amortissement, compris entre 650 et 760 F pour le scanner et 1300 à 1500 F pour l'IRM.

(3) : Cotation de l'imagerie permettant le guidage de la ponction.

Valeurs des lettres clés suscitées en septembre 1999:

- K : 12,6 F
- Kc : 13,70 F
- B : 1,76 F
- Z1 : 10,60 F
- Z4 : 10,95 F
- CS : 150 F

La réalisation d'un bilan minimal coute 257,6 F et est dans le cadre du service public inclus dans le prix de journée. Si l'on rajoute d'autres examens comme le proposent certains auteurs (mammographie, échographie abdominale chez la femme), le bilan de débrouillage passe à 1010,2 F.

10 CONCLUSION

Deux questions se posaient en introduction. Y avons nous répondu ?

Il apparaît au terme de l'énumération des facteurs de risque que la thrombose est une maladie multifactorielle. En effet, il existe entre tous ces facteurs des interactions gène - gène, gène - environnement, et environnement - environnement. Cependant, nous n'avons pas mis en évidence dans notre expérience d'association plus à risque que d'autres. Ces facteurs de risque ont plus ou moins bien été explorés et mériteraient de l'être davantage. Par exemple, les avis divergent sur les troubles de la glycorégulation, les dyslipidémies, mais qu'en est-il du syndrome poly-métabolique qui associe ces 2 entités avec l'obésité, ou du syndrome X où l'hypertension artérielle est ajoutée ? Qu'en est-il aussi de la corticothérapie ou du tabac ? Il est donc nécessaire de poursuivre les études des facteurs de risque en les associant tous pour essayer d'en extraire des associations plus à risque, ou des grands groupes de malades, ce qui permettrait de cibler de façon plus efficace les traitements préventifs.

Concernant les bilans suivant un épisode thrombotique, ceux-ci doivent être orientés et non plus faits de façon systématique. La recherche d'une thrombophilie est à réaliser sous certaines conditions d'âge et d'antécédents de maladie thrombo-embolique. La présence d'un facteur de risque classique chez un patient jeune (par exemple un plâtre ou une grossesse) ne doit pas faire exclure la présence d'une thrombophilie génétique. Quant à la recherche d'un cancer sous-jacent, dont la thrombose serait un épiphénomène, celle-ci doit être faite avec parcimonie et guidée par un examen clinique et des examens biologiques simples.

Cette étude rétrospective mériterait d'être complétée par des études prospectives. En effet, une seule étude ne pourrait pas étudier les facteurs de risque et les bilans à réaliser. En ce qui concerne les facteurs de risque, un nombre relativement grand de cas et de témoins est nécessaire pour dépister des facteurs peu répandus dans la population générale. L'ensemble des facteurs nécessiterait d'être analysé et non pas chacun séparément pour déterminer les groupes à risque. Pour ce qui est de l'intérêt d'un bilan à la recherche d'une néoplasie, l'étude SOMIT est peut être en train de faire la lumière sur ce sujet.

11 ANNEXES

Extraits de Phlegmasia alba dolens de A. Trousseau :

652

PHLEGMATIA ALBA DOLENS.

XCV. — PHLEGMATIA ALBA DOLENS.

§ 1. — Phlegmatia des femmes récemment accouchées. — Phlegmatia des cachexies tuberculeuse, cancéreuse. — Valeur sémiotique de la phlegmatia dans les cachexies. — Phlegmatia dans la chlorose. — Chez les femmes récemment accouchées : 1^o Phlegmatia par congulation spontanée; 2^o phlegmatia consécutive à la phlébite utérine. — Symptômes de la phlegmatia : douleur, œdème. — Cordons veineux. — Circulation collatérale. — Température des membres affectés. — Point de lymphangite, point d'adénite.

MESSIEURS,

Ceux d'entre vous qui suivent mon service de clinique ont assurément remarqué la fréquence d'une affection toute spéciale, bien digne d'appeler l'attention par la multiplicité des circonstances où elle s'observe, je veux parler de la *phlegmatia alba dolens*. Vous vous rappelez que nous avons étudié l'œdème blanc douloureux, non-seulement chez les femmes récemment accouchées, mais plus souvent encore chez les malades des deux sexes affectés de phthisie pulmonaire ou de tumeurs cancéreuses profondes. Je veux, aujourd'hui, vous entretenir de cette affection, qui reconnaît toujours pour cause première une altération spéciale du sang, altération qui existe et dans l'état puerpéral et dans beaucoup de cachexies. Je n'essayerai point d'établir ici sur des relevés statistiques la fréquence relative de l'œdème douloureux dans les cachexies et dans l'état puerpéral; mon intention est seulement de vous faire remarquer que cette affection s'observe souvent, et que, en dehors de la puerpéralité, elle peut devenir dans les cachexies un précieux élément de diagnostic.

pléssé; la circulation collatérale devient moins appréciable; les vaisseaux capillaires sont moins apparents; la douleur cesse dans le mollet et sur le trajet des vaisseaux; de plus, on constate que les vaisseaux superficiels et profonds sont moins tendus; ils ne roulent plus sous le doigt, et au bout d'un temps variable ils reprennent leur souplesse normale en même temps qu'ils sont de nouveau traversés par le sang. Quelquefois cependant la saignée interne, dans une étendue plus ou moins grande, est encore oblitérée: sur le trajet de la veine fémorale, on sent quelques nodosités, et ce n'est que longtemps après le début de la maladie que disparaît toute trace de lésion vasculaire. D'autres fois, les membres affectés restent œdémateux, bien que la maladie ne soit plus à la période d'état; cet œdème persistant est dû alors à une oblitération des veines primitivement envahies par le travail de coagulation. Cette persistance de l'œdème peut durer plusieurs années; il n'est point d'accoucheur qui n'ait constaté de semblables faits dans sa pratique. La circulation, dans ces cas, s'est incomplètement rétablie par des voies collatérales, et le tissu cellulaire est plutôt épaisi qu'œdémateux, car il a recouvré une grande partie de sa souplesse, de son élasticité, et il ne conserve plus l'empreinte du doigt. Cependant, la moindre fatigue devient pénible et témoigne de la gêne de la circulation dans le membre affecté.

§ 2. — Embolie pulmonaire. — Van Swieten et Virchow. — Symptômes de l'embolie pulmonaire: dyspnée extrême, angoisse, soif d'air, anxiété, mort subite. — La mort a lieu par asphyxie ou par syncope. — Œdème du poulmon, pneumonie, gangrène du poulmon, hydropneumothorax. — Embolie pulmonaire ou cardiaque ayant son origine dans une phlébite ulcérine ou périphérique.

La phlegmatia peut être l'origine d'un accident des plus redoutables, je veux parler de la fragmentation des caillots oblitérants. En effet, il est des cas où le caillot peut être emporté vers le cœur et de là dans l'artère pulmonaire.

Cette grave complication a été surtout observée dans la phlegmatia suite de couches; les travaux de Virchow, le mémoire de MM. Ball et Charcot (1), les recherches de M. le docteur Lancereaux, ont appelé l'attention sur ce redoutable accident. Cependant, l'embolie veineuse a été étudiée dans d'autres états morbides; si elle est rare dans les cas de cachexie, on peut l'observer à la suite d'une phlébite, ainsi que l'ont établi les communications de MM. Velpeau, Briquet et Azam (de Bordeaux).

Déjà, à l'occasion du ramollissement cérébral, je vous ai parlé de l'embolie artérielle dépendante d'altérations du cœur ou de lésions graves des veines pulmonaires; aujourd'hui, je veux vous entretenir de l'embolie vei-

(1) Ball et Charcot, *Sur la mort subite et la mort rapide à la suite de l'oblitération de l'artère pulmonaire par des caillots sanguins, dans les cas de phlegmatia alba dolens et de phlébite oblitérante en général* (Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie, 1858).

débranché et mis en mouvement par suite de cet effort que le malade avait fait pour se dresser sur son séant, et qu'en un temps très-court il sera parvenu dans le cœur droit.

« Ce caillot, soit en raison de son volume ou de toute autre cause difficile à préciser, sera resté engagé dans l'une des cavités cardiaques, et il aura déterminé immédiatement la syncope, avec collapsus profond et sans retour. »

Messieurs, si l'examen *post mortem* avait pu être fait, il est probable que cet examen eût montré dans le cœur droit la cause de la syncope. Cette cause n'était point une maladie organique du cœur, puisque jamais on n'avait constaté de symptômes généraux ni de signes locaux d'une telle maladie. Si l'on remarque, au contraire, qu'à deux reprises éloignées, dans l'effort nécessaire pour s'habiller ou s'asseoir, le malade fut pris, chaque fois subitement, d'une angoisse indéfinissable vers le cœur, qu'il se sentit défaillir et perdit connaissance, n'est-on pas conduit à penser qu'un caillot migrateur, détaché d'une veine par le fait de l'effort, était venu subitement surprendre le cœur et entraver sa fonction, en déterminant aussitôt de la douleur, l'angoisse cardiaque et la syncope mortelle?

§ 3. — Anatomie pathologique de la phlegmatia. — Œdème du tissu cellulaire sous-cutané et profond des membres affectés. — Coagulation du sang dans les veines profondes et superficielles. — Caillots fibrineux et croutiques. — Caillots fibrineux des nœuds valvulaires. — Réabsorption des caillots intra-veineux. — Tendances organiques de ces mêmes caillots. — Organisation cellulaire de ces caillots avec perméabilité du tissu nouveau. — Obstruction fibreuse, persistante, des veines; circulation collatérale. — Ramollissement pseudo-paralysant des caillots. — Causes organiques qui semblent favoriser la coagulation intra-veineuse en certains points d'élection. — Point de lymphangite ni d'adénite.

Occupons-nous maintenant de l'anatomie pathologique de la *phlegmatia alba dolens*.

Deux opinions seulement méritent aujourd'hui d'être discutées : Faut-il admettre, dans l'œdème douloureux, une lésion du système lymphatique? ne faut-il croire, au contraire, qu'à une modification des troncs et des rameaux veineux?

Nous avons déjà fait remarquer que l'œdème de la phlegmatia se montrait d'abord vers les extrémités et dans les régions les plus déclives du corps. Ainsi, l'œdème commence d'abord par les pieds, les malléoles, puis il devient ascendant, mais, en même temps, il est plus marqué pour les membres inférieurs, dans les parties les plus déclives, c'est-à-dire vers la partie postérieure des mollets, des cuisses et du tronc, lorsque le malade est dans le décubitus dorsal. La peau est tendue, les mailles du derme sont élargies, et, sur le cadavre, on constate, de même que sur le vivant, des marbrures bleuâtres qui sont dues à des éraillures du derme et à la plus grande transparence de la peau en ces endroits éraillés. Le membre est déformé, arrondi, et n'offre plus que

§ 4. — Anatomie pathologique de l'embolie pulmonaire. — Disposition en tête de serpent de l'extrémité cardiaque des coagulations intra-veineuses. — Ramollissement de la tête du caillot. — Sa rupture. — Embolie pulmonaire, de dimensions et de formes variables. — Occupant l'infundibulum de l'artère pulmonaire. — Plus souvent arrêtée sur un épave de l'artère. — Obstruant complètement ou incomplètement une des divisions principales de cette artère. — Embolie se continuant quelquefois avec des caillots de nouvelle formation. — Embolie reconnaissable à sa structure, à des débris valvulaires, à des prolongements spéculés. — Embolie des principales divisions de l'artère pulmonaire déterminant la pneumonie, la gangrène et consécutivement l'hydro-pneumothorax. — Embolie déterminant quelquefois des abcès multiples du poumon.

Voici maintenant une observation recueillie par M. Dumontpallier dans mon service, et qui doit nous servir à établir la doctrine de l'embolie pulmonaire.

Une jeune femme, accouchée dans le courant d'octobre 1838, à la Maternité, était sortie de cet hôpital neuf jours après son accouchement, dans un état de santé en apparence peu satisfaisant.

Au commencement de novembre, elle demanda son entrée à l'Hôtel-Dieu, pour y faire soigner son enfant. Vers le milieu de novembre, cette femme est prise de douleur et d'œdème dans le membre inférieur gauche : *phlegmatia alba dolens* caractérisée par la douleur, l'œdème et le cordon veineux qui s'étendait jusque dans le creux du jarret. La veine fémorale était le siège d'une coagulation veineuse, étendue et très-manifeste.

Peu à peu la circulation veineuse sembla se rétablir dans le membre inférieur gauche, l'œdème avait presque entièrement disparu, bien que le cordon veineux persistât ; mais tout à coup la malade ressent de la douleur dans la fosse iliaque droite et dans le mollet du côté correspondant ; cette douleur disparaît bientôt et n'est point suivie d'œdème du membre droit.

Dans les premiers jours de décembre elle conservait du malaise plutôt que les signes d'un état morbide bien déterminé, lorsque le 8 du même mois elle est prise tout à coup de douleur dans la poitrine du côté droit, de difficulté de respirer ; les inspirations sont courtes et fréquentes ; l'auscultation permet de reconnaître des râles humides, puis du souffle et du retentissement de la voix dans la portion supérieure et postérieure de la poitrine, tandis que dans la portion inférieure de la région thoracique on devait entendre plus tard du souffle et de l'égophonie. L'expectoration sanglante n'était point celle que l'on observe dans la pneumonie franche ; dès le deuxième jour des accidents thoraciques, les crachats ressemblaient à ceux de l'apoplexie pulmonaire ; à partir du quatrième jour, les crachats eurent une odeur gangréneuse de plus en plus accusée, et le septième jour des accidents, la malade mourut après avoir présenté une respiration de plus en plus fréquente. Le pouls battait 130 ou 140 fois à la minute. La langue était sèche, les gencives recouvertes de fongosités, point de diarrhée, sueurs profuses et froides dans les dernières vingt-quatre heures.

12 BIBLIOGRAPHIE

1. Ackerman RF, Estes JE. Prognosis in idiopathic thrombophlebitis. *Ann Intern Med.* 1951 ; 34 : 902-10 A3
2. Aderka D, Brown A, Zelikovski A, Pinkhas J. Idiopathic deep vein thrombosis in an apparently healthy patient as a premonitory sign of occult cancer. *Cancer.* 1986 ; 57 : 1846-1849 A2
3. Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer : a two way clinical association. *Thromb Haemost.* 1997 ; 78 : 117-120 A4
4. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, Pickren JW. Causes of death in cancer patients. *J Med.* 1975 ; 65 : 677-9 A8
5. Anderson FA jr. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of venous thrombosis and pulmonary embolism : The worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991; 151 : 933-8 A1
6. Anderson FA, Wheeler HB. Venous thromboembolism. Risk factors and prophylaxis. *Clin Chest Med.* 1995 ; 16 : 235-51 A5
7. Anderson L, Kammerer WS, Greer RB. Risk factor assessment in 101 total hip arthroplasties : a medical perspective. *Clin Orthop.* 1979 ; 141 : 50-4 A6
8. Andre E, Siguret V, Alhenc-Gelas M et al. Venous thrombosis in older people : prevalence of the factor V gene mutation Q506. *J Am Geriatr Soc.* 1998 ; 46 : 1545-9 A10
9. Arvieux J, Darnige L, Sarrot-Reynauld F. Les nouvelles cibles des anticorps "antiphospholipides". *Rev Med Interne.* 1997 ; 18 : 292-302 A9
10. Aster RH. Héparine-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med.* 1995 ; 332 : 1374-1376 A7
11. Barosi G, Marchetti M, Dazzi L, Quaglini S. Testing for occult cancer in patients with idiopathic deep vein thrombosis. A decision analysis. *Thromb Haemost.* 1997 ; 78 : 1319-26 B2

12. Bertina RM, Koelman RPC, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994 ; 369 : 64-67 B7
13. Bick RL, Arun B, Frenkel E. Antiphospholipid-thrombosis syndromes. *Haemostasis*. 199 ; 28 : 100-10 B5
14. Bloemenkamp KW, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Venous thrombosis, oral contraceptives and high factor VIII levels. *Thromb Haemost*. 1999 ; 82 : 1024-7 B8
15. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet*. 1995 ; 346 : 1593-96 B4
16. Bongard O, Reher G, Bounameaux H, Moerloose P. Anticardiolipin antibodies in acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 1992 ; 67 : 724. B6
17. Borg JY. Maladie veineuse thrombo-embolique et grossesse. *La revue du Praticien*. 1996 ; 46 : 1229-33 B3
18. Brown K, Luddington R, Williamson DF et al. Risk of venous thromboembolism associated with G to A transition at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene. *Br J Haematol*. 1997 ; 98 : 907-909 B9
19. Buller H, Cate JW. Primary venous thromboembolism and cancer screening. *N Engl J Med*. 1998 ; 338 : 1221-1 B1
20. Candore G, Di Lorenzo G, Mansueto P et al. Prevalence of organ-specific and non organ-specific autoantibodies in healthy centenarians. *Mech Ageing Dev*. 1997 ; 94 : 183-90 C6
21. Cattaneo M, Vecchi M, Zighetti ML et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with inflammatory bowel disease : a pathogenic link with thromboembolic complication ? *Thromb Haemost*. 200 ; 80 : 542-5 C11
22. Catto AJ, Kohler HP, Coore J et al. Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with venous thrombosis. *Blood*. 1999 ; 93 : 906-8 C9
23. Clayton JK, Anderson JA, McNicol GP. Effect of cigarette smoking on thromboembolism. *Br Med J*. 1977. 1 : 290 C3

24. Clayton JK, Anderson JA, McNicol GP. Effect of cigarette smoking on subsequent postoperative thromboembolic disease in gynaecological patients. *Br Med J*. 1978. 2 : 402 C4
25. Cockett FB, Thomas ML. The iliac compression syndrome. *Br J Surg*. 1965 ; 52 : 816-21 C10
26. Conard J, Mabileau-Brouzes C, Horellou MH, Elalamy I, Samama MM. Thrombophilie multigénique : anomalie génétique du facteur II et mutation du facteur V Leiden. Etude dans une famille française. *Presse Med*. 1997 ; 26 : 951-3 C8
27. Conard J. Résistance à la protéine C activée. *Médecine thérapeutique*. 1995 ; 1 : 828-833 C7
28. Consensus conference. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *JAMA*. 1986 ; 256 : 744-749 C5
29. Coon W. Epidemiology of venous thrombo-embolism. *Ann Surg* 1977; 186 : 149-164 C1
30. Cornuz J, Pearson SD, Creager MA et al. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996 ; 125 : 785-793 C2
31. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C : prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993 ; 90 :1004-8 D4
32. Dahlback B. Blood coagulation. *Lancet*. 2000 ; 355 : 1627-32 D12
33. Daly E, Vessey M, Hawkins M et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet*. 1996 ; 348 : 977-980 D3
34. Dannenberg AL et al. Incidence of hypertension in the Framingham study. *Am J Publ Health*. 1988 ; 78 : 676 D1
35. De Mitrio V, Marino R, Scaraggi FA et al. Influence of factor VIII/Von Willebrand complex on the activated protein C-resistance phenotype and on the risk for venous thromboembolism in heterozygous carriers of the factor V Leiden mutation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1999 ; 10 : 409-16 D5

36. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia : Pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood*. 1996 ; 87 : 3531-3544 D6
37. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med*. 1999 ; 341 : 801-6 D9
38. den Heijer M, Koster T, Blom HJ et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1996 ; 334 : 759-62 D8
39. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ et al. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis : a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 1998 ; 80 : 874-7 D7
40. Devor M, Barrett-Connor E, Renvall M et al. Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis. *Am J Med*. 1992 ; 92 : 275-282 D2
41. Doll DC, Yabro JW. Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. *Semin Oncol*. 1992 ; 19 : 580-96 D10
42. Donati MB, Cancer and thrombosis. *Haemostasis*. 1994 ; 24 : 128-31 D11
43. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh*. 1965 ; 13 : 516-30 E3
44. Eichinger S, Kyrle PA, Brenner B et al. Thrombocytopenia associated with low-molecular-weight heparin. *Lancet*. 1991 ; 337 : 1425-1426
45. Emmerich J. Maladie thromboembolique veineuse : traitement et étiologie. *STV* 1999 ; 11 : 337-42 E2
46. Emmerich J. Mecanismes et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. *La revue du praticien*. 1996 ; 46 : 1203-1210 E1
47. Farley T, Meirik O, Lan Chang C, Poulter N. Combined oral contraceptives, smoking, and cardiovascular risk. *J Epidemiol Community Health*. 1998 ; 52 : 775-785 F1
48. Franco RF, Reitsma P, Lourenco et al. Factor XIII Val34Leu is a genetic factor involved in the etiology of venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1999 ; 81 : 676-9 F2
49. Gerhart A, Scharf RE, Beckmann MW et al. Prothrombin and factor V mutation in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med*. 2000 ; 342 : 374-80 G10

50. Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bedrest. *Br J Surg.* 1957 ; 45 : 209-36 G4
51. Ginsberg JS, Brill-edwards P, Burrows RF et al. Venous thrombosis during pregnancy : leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost.* 1992 ; 67 : 519-520 G11
52. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-edwards P et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood.* 1995 ; 86 : 3685-3691 G15
53. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1992 ; 117 : 997-1002 G14
54. Golberg RJ, Seneff M, Gore JM et al. Occult malignancy neoplasm in patient with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1987; 147 : 251-3 G2
55. Goldhaber S, Grodstein F, Stampfer M, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA.* 1997 ; 277 : 642-645 G5
56. Goldhaber S, Savage D, Garrison R et al. Risk factors for pulmonary embolism. The framingham study. *Am J Med.* 1983 ; 74: 1023-1028 G6
57. Goldhaber S. Epidémiologie de l'embolie pulmonaire. in : Bounameaux H, Simmoneau G. eds *Embolie pulmonaire. Stratégies actuelles de prise en charge.* Frison Roche : 1998. p 11-20 G8
58. Goodnough LT, Saito H, Manni A et al. Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with a five-day chemotherapy regimen. A study of 159 patients. *Cancer.* 1984 ; 54 : 1264-8 G7
59. Gore J, Appelbaum J, Greene H et al. Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1982 ; 96 : 556-560 G3
60. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet.* 1999 ; 353 : 1348-53 G13
61. Greer IA. Thrombosis in pregnancy : maternal and fetal issues. *Lancet.* 1999 ; 353 : 1258-65 G9
62. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest.* 1981 ; 68 : 1370-73 G16

63. Griffin MR, Stanton AW, Brown ML et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Risk of subsequent malignant neoplasms. *Arch Intern Med* 1987 ; 147 : 1907-1911 G1
64. Grip, Svensson PJ, Lindgren S. Inflammatory bowel disease promotes venous thrombosis earlier in life. *Scand Gastroenterol.* 2000 ; 35 : 619-23 G17
65. Grodstein F, Stampfer M, Goldhaber S et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet.* 1996 ; 348 : 983-987 G12
66. Guillin MC, Bezeaud A. Physiologie de la coagulation. In Sampol J, Arnoux D, Boutière B. Manuel d'hémostase. Eds Elsevier. 1995. p37-55 G18
67. Hansson PO, Sorbo J, Ericksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis : incidence and risk factors. *Arch Intern Med.* 2000 ; 160 : 769-74 H6
68. Hasselar P, Derksen RH, Blokzijl L et al. Risk factors for thrombosis in lupus patients. *Ann Rheum Dis.* 1989 ; 48 : 933-40 H2
69. Hettiarachchi R, Lok J, Prins M, Buller H, Prandoni P. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis, incidence, risk indicators and diagnosis. *Cancer.* 1998 ; 83 : 180-5 H1
70. Hillarp A, Zoller B, Svensson PJ, Dahlbäck B. The 21210 A allele of the prothrombin gene is a common risk factor among swedish outpatients with verified deep venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1997 ; 78 : 990-2 H3
71. Horellou MH, Conard J, Samama MM. Les facteurs biologiques du risque thrombotique veineux. *Actualités d'angéiologie.* 1999 ; 229 : 131-134 H4
72. Horellou MH, Samama MM. Mécanisme des thromboses veineuses des membres. In Progrès en Cardiologie 2. Ed : Doin, Paris ; 1994 : 1-10 H5
73. Janssen, HF, Schachner J, Hubbard J, Hartman JT. The risk of deep venous thrombosis ; a computerized epidemiologic approach. *Surgery.* 87 ; 101 : 205-212 J1
74. Jick H, Derby L, Myers M et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet.* 1996 ; 348 : 981-983 J4

75. Jick H, Jick S, Gurewich V, Myers MW, Vsilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing prostatic components. *Lancet* ; 346 : 1589-93 J3
76. Jorgensen JO, Lalak NJ, North L et al. Venous stasis during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc*. 1994 ; 4 : 128-33 J2
77. Juhan-Vague I. L'hypofibrinolyse est-elle un facteur de risque de thrombose? *Rev Prat*. 1989 ; 39 : 2337-2339 J5
78. Kahn SR. The clinical diagnosis of deep venous thrombosis. Integrating incidence, risk factors and symptoms and signs. *Arch Intern Med*. 1998 ; 138 : 2315-2323 K5
79. Kakkar V, Howe C, Nicolaides A, Renney J, Clarke M. Deep vein thrombosis of the leg. Is there a "high risk" group? *Am J Surg*. 1970 ; 120 : 527-530 K3
80. Kawasaki T, Kambayashi J, Arioshi H, Sakon M, Suehisa E, Monden M. Hypercholesterolemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *Thromb Res*. 1997 ; 88 : 67-73 K4
81. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*. 1995 ; 332 : 993-7 K8
82. Kierkegaard A. Incidence and diagnosis of deep vein thrombosis associated with pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1983 ; 62 : 239-43 K7
83. Kierkegaard A. Incidence of deep vein thrombosis in bedridden non-surgical patients. *Acta med Scand* 1987; 222 : 409-414 K1
84. Koelman BP, Reitsma P, Allaart CF, Bertina RM. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. *Blood*. 1994 ; 84 : 1031-5 K13
85. Koonin LM. Maternal mortality surveillance, United states 1979-1986. CDC surveillance summaries. *MMWR*. 1991; 40 : 1-8 K2
86. Kopansky Z, Cienciala A, Ulatowski Z, Micherdzinski J. Comparison of thrombosis rate after laparoscopic and conventional interventions with the I(125) fibrinogen test. *Wien Klin Wochenschr*. 1996 ; 108 : 105-10 K6

87. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995 ; 345 : 152-5 K9
88. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C : Leiden Thrombophilia Study. *Lancet*. 1993 ; 342 : 1503-06 K11
89. Kovacevich, Gaich SA, Lavin JP, et al. The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 ; 182 : 1089-92 K12
90. Kraaijenhagen RA, int' Anker PS, Koopman MM et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thomb Haemost*. 2000 ; 83 : 5-6 K10
91. Laffan M. Assessing thrombotic risk. *BMJ* 1998 ; 317 : 520 - 23 L1
92. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA et al. Inherited thrombophilia : Part1. *Thromb Haemost*. 1996 ; 76 : 651-62 L13
93. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA et al. Inherited thrombophilia : Part2. *Thromb Haemost*. 1996 ; 76 : 824-34 L14
94. Lauque D, Mazières J, Rouzaud P et al. Embolies pulmonaires sous contraception estroprogestative. *Presse Med*. 1998 ; 27 : 1566-9 L11
95. Le Pecq-gentil B, Sitbon O, Abecassis L et al. Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse. *Presse Med*. 1998 ; 27 : 779-85 L8
96. Lensing A, Pandroni P, Prins MH, Buller H. Deep vein thrombosis. *Lancet*. 1999 ; 353 : 479-85 L4
97. Lévesque H, Courtois H. Estrogénothérapie et maladie thromboembolique veineuse. *Rev Med Interne*. 1997 ; 18(Suppl 6) : 620s-5s L10
98. Levine MN, Gent M, Hirsh J et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med*. 1988 ; 318 : 404-7 L3

99. Levine MN. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy. *Tromb Haemost.* 1997 ; 78 : 133-136 L7
100. Levitan N, Dowlati A, Remick SC et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus does without malignancy. *Medicine.* 1999 ; 78 : 285-91 L2
101. Lindberg F, Bergqvist D, Rasmussen I. Incidence of thromboembolic complications after laparoscopic cholecystectomy : review of the literature. *Surg Laparosc Endosc.* 1997 ; 7 : 324-31 L9
102. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ.* 1991 ; 302 : 709-11 L5
103. Lorcerie B, Chanterau MJ. Etiologies des thromboses veineuses. In : Rousset H, Vital Durand D (eds). *Diagnostics difficiles en médecine interne Volume 3.* Paris : Maloine, 1995 : 149-163 L6
104. Love P, Santoro S. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders : prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med.* 1990 ; 112 : 682-98 L12
105. Manciet G, Vergnes C, Louvet PJ et al. Epidémiologie de la maladie veineuse thrombo-embolique en gériatrie. *Revue de gériatrie.* 1993 ; 18 : 119-126 M3
106. Mandel H, Brenner B, Berant M et al. Coexistence of hereditary homocysteinuria and factor V Leiden - Effect on thrombosis. *N Engl J Med.* 1997 ; 334 : 763-8 M10
107. Manoussakis MN, Tzioufas A, Silis MP, et al. High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. *Clin Exp Immunol.* 1987 ; 69 : 557-65 M8
108. Maurer BJ, Wray R, Shinlingford JP. Leg-vein thrombosis after myocardial infarction. *Lancet.* 1971 ; 2 : 1386 M5
109. McColl MD, Sattar N, Ellison J et al. Lipoprotein (a), cholesterol and triglycerides in women with venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2000 ; 11 : 225-9 M4
110. Meijers J, Winnie LH, Tekelenburg M et al. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2000 ; 342 : 696-701 M9

111. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J et al. Occult cancer in patients with venous thromboembolism : which patients, which cancers. *Thromb Haemost.* 1997 ; 78 : 1316-8 M11
112. Monreal M, Lafoz E, Casals A et al. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis. *Cancer.* 1991 ; 67 : 541-545 M1
113. Monreal M, Salvador R, Soriano V, Sabria M. Cancer and deep venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 1988 ; 148 : 485 M2
114. Mossaz A, de Moerloose P, Campana A. Contraception orale et maladies cardiovasculaires. *Méd et Hyg.* 1993 ; 51 : 124-128 M7
115. Murray TS, Lorimer AR, Cox FC, Lawrie TD. Leg-vein thrombosis following myocardial infarction. *Lancet.* 1970 ; 2 : 792 M6
116. Naschitz JE, Yeshurun D, Eldar S, Lev LM. Diagnosis of cancer-associated vascular disorders. *Cancer.* 1996 ; 77 : 1759-67 N3
117. Nicolaidis A, Kakkar V, Renney JT et al. Myocardial infarction and deep venous thrombosis. *BMJ.* 1971 ; 1 : 432 N4
118. Nordstrom M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellstrom T. Deep venous thrombosis and occult malignancy : an epidemiological study. *BMJ.* 1994 ; 308 : 891-894 N2
119. Nordstrom M. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med.* 1992 ; 232 : 155-60 N1
120. Novacek G, Miehsler W, Kapiotis et al. Thromboembolism and resistance to activated protein C in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1999 ; 94 : 685-90 N5
121. O'donnell J, Mumford AD, Manning RA, Laffan M. Elevation of FVIII:C in venous thromboembolism is persistent and independent of the acute phase response. *Thromb Haemost.* 2000 ; 83 : 10-3 O3
122. Olivieri O, Friso S, Manzato F et al Resistance to activated protein C in healthy women taking oral contraceptives. *Br J Haematol.* 1995 ; 91 : 465-470 O2
123. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 1998 ; 338 : 1202-1211 O1

124. Pabinger I, Schneider B et al. Thrombotic risk of women with hereditary Antithrombin III, Protein C and Protein S deficiency taking oral contraceptive medication. *Thromb Haemost.* 1994 ; 71 : 548-52 P8
125. Pandroni P, Lensing A, Buller H et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med.* 1992 ; 327 : 1128-33 P2
126. Pandroni P. Thromboses veineuses profondes et cancers "occultes". *STV.* 1994 ; 6 : 643-2 P1
127. Parent F, Simmoneau G. La maladie thromboembolique veineuse chez la femme enceinte. *Actualités d'angiologie.* 200 ; 232 : 50-54 P11
128. Petitti DB, Wingerd J, Pellegrin F, Ramcharan S. Oral contraceptives, smoking, and other factors in relation to risk of venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol.* 1978 ; 108 : 480-5 P7
129. Piette JC, Cacoub P. Antiphospholipid syndrome in elderly : Caution. *Circulation.* 1998 ; 97 : 2195-2196 P9
130. Pollock A, Evans M. Cigarette smoking and postoperative deep-vein thrombosis. *Br Med J.* 1978 ; 2 : 637 P5
131. Poort SR, Rosendaal FR, Reistma P, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996 ; 88 : 3698-703 P10
132. Prescott RJ, Jones DR, Vasilescu C, Henderson JT, Ruckley CV. Smoking and risk factors in deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1978 ; 40 : 128-33 P6
133. Prins MH, Hettirachchi RJ, Lensing A, Hirsh J. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see? *Thromb Haemost.* 1997 ; 78 : 121-125 P4
134. Prins MH, Lensing A, Hirsh J. Idiopathic deep venous thrombosis, is a search for malignant disease justified? *Arch Intern Med.* 1994 ; 154 : 1310-2 P3
135. Quéré I, Emmerich J. Les nouvelles causes de thrombophilie constitutionnelle. *Rev Med Interne.* 1997 ; 18(suppl 6) : 626s-35s Q1

136. Quéré I. Doit-on considérer l'hyperhomocystéinémie comme un facteur de risque vasculaire. *Rev Med Interne*. 2000 ; 21 : 229-30 Q2
137. Rajan R, Levine M, Gent M et al. The occurrence of subsequent malignancy in patients presenting with deep vein thrombosis : results from a historical cohort study. *Tromb Haemost*. 1998 ; 79 : 19-22 R1
138. Ranft J, Heidrich H. Frequency of malignant diseases in deep venous thrombosis of the lower limb. *International Angiology*. 1991 ; 10 : 66-8 R2
139. Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer : Trousseau's syndrome revisited. *Blood*. 1983 ; 62 : 14-31 R12
140. Ridcker PM, Hennekens CH, Lindpainter K et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1995 ; 332 : 912-917 R9
141. Ridcker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation*. 1999 ; 99 : 999-1004 R7
142. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J et al. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia , factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation*. 1997 ; 95 : 1777-1782 R11
143. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med*. 1999 ; 340 : 1555-1564 R13
144. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reistma P. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*. 1995 ; 85 : 1504-8 R8
145. Rosendaal FR. Venous thrombosis : a multicausal disease. *Lancet*. 1999 ; 353 : 1167-73 R10
146. Rosing J, Tans G. Effects of oral contraceptives on haemostasis and thrombosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 ; 180 : S375-82 R6
147. Rozenbaum H. Veines et contraception orale. *Actualités d'angiologie*. 1996 ; 5 : 171-178 R5

148. Rozenbaum H. Veines et hormonothérapie substitutive de la ménopause. *Actualités d'angiologie*. 1996 ; 5 : 179-182 R4
149. Ruggieri M, Milan M, La Greca G, Castaman G, Rodeghiero F. Adult patients with nephrotic syndrome : really at high risk for deep venous thromboembolism ? Report of a series and review of the literature. *Haematologica*. 1993 ; 78 (6 suppl 2) : 47-51 R3
150. Samama MM. Epidémiologie de la thrombose veineuse péri-opératoire : précisions sur les différents niveaux de risques. *Médecine thérapeutique*. 1996 ; 5 : 340-344 S8
151. Samama MM. La maladie thrombo-embolique veineuse. CD-ROM distribué par le laboratoire Knoll S17
152. Sampol J, Sie P. Anticoagulants circulants, antiphospholipides et thromboses. *Rev Prat*. 1992 ; 42 : 601-5 S10
153. Sauve C, Boffa MC, Meyer G, Farge-Bancel D. Maladie thrombo-embolique veineuse et cancer. *Rev Med Interne* 2000 ; 21 : 266-77 S1
154. Schafer AI. The hypercoagulable states. *Ann Intern Med*. 1985 ; 102 : 814-828 S9
155. Schapira M, Henrion J, Ravoet C et al. Thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Acta Gastroenterol Belg*. 1999 ; 62 : 182-6 S18
156. Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000 ; 342 : 1953-1958 S7
157. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1995 ; 332 : 1661-5 S6
158. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist et al. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med*. 1998 ; 104 : 332-338 S11
159. Schwartz HP, Fischer M, Hopmeier P, Batard MA, Griffin JH. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood*. 1984 ; 64 : 1297-1300 S12
160. Sie P, Pichon J, Dupouy D, Boneu B. Constitutional heparin co-factor II deficiency associated with recurrent thrombosis. *Lancet*. 1985 ; 2 : 414-416 S13

161. Simioni P, Prandoni P, Lensing A et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506→Gln mutation in the gene for factor V (Factor V Leiden). *N Engl J Med.* 1997 ; 336 : 399-403 S15
162. Simmons Av, Sheppard MA, Cox AF. Deep venous thrombosis after myocardial infarction. Predisposing factors. *Br Heart J.* 1973 ; 35 : 623-5 S5
163. Sjoberg HE, Blomback M, Granberg PO. Thromboembolic complications, heparin treatment and increase in coagulation factors in Cushing's syndrome. *Acta Med Scand.* 1976 ; 199 : 95 S16
164. Sorensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous or pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1998 ; 338 : 1169-73 S2
165. Stamler J, Stamler R, Riedliger W, Alger G, Roberts R. Hypertension screening of 1 million americans. *JAMA.* 1976 ; 235 : 2299-2306 S4
166. Sue-Ling HM, Johnson D, McMahon MJ, Philips PR, Davies JA. Pre-operative identification of patients at high risk of deep venous thrombosis after elective major abdominal surgery. *Lancet.* 1986 ; 1 : 1173-6 S3
167. Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1994 ; 330 : 517-22 S14
168. Tans G, Curvers J, Middeldorp S, et al. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost.* 2000 ; 84 : 15-21 T5
169. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) consensus group. Risk and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ.* 1992 ; 305 : 567-614 T2
170. Togli MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med.* 1996 ; 335 : 108-114 T3
171. Tran T, Marbet GA, Duckert F. Association of hereditary co-factor II deficiency with thrombosis. *Lancet* 1985 ; 2 : 413-414 T4
172. Trousseau A, Phlegmasia alba dolens. Clinique médicale de l'Hotel-Dieu de Paris. 1865 ; 3 : 654 T1

173. Vandenbroucke JP, Helmerhorst F. Risk of venous thrombosis with hormone replacement therapy. *Lancet*. 1996 ; 348 : 972 V2
174. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reistman P, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet*. 1994 ; 344 : 1453-57 V3
175. Vayssairiat M. Thrombose veineuse des membres et cancers. In Progrès en Cardiologie 2. Ed : Doin, Paris ; 1994 : 87-92 V1
176. Verret C, Chauffert B, Lorenzini JL, Lorcerie B. Anomalies de la coagulation au cours des hémopathies malignes et des cancers. *STV*. 1994 ; 6 : 95-101 V5
177. Virchow R. Phlogose und thrombose im getässsystem. In : Gesamteite abhandlungen zur wissenschaftlichen medizien. Frankfurt : Staatsdruckerei, 1856 V4
178. Wadman B, Werner I. Thromboembolic complications during corticosteroid treatment of temporal arteritis. *Lancet*. 1972 ; 1 : 907 W2
179. Wahl DG, Guillemain F, de Maistre E et al. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus*. 1998 ; 7 : 15-22 W8
180. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995 ; 332 : 1330-5 W3
181. Weiss N. Third-generation oral contraceptives : how risky? *Lancet*. 1995 : 246 : 1570 W5
182. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med*. 1997 ; 337 : 688-698 W9
183. Wilson YG, Allen PE, Skidmore R, Baker AR. Influence of compression stockings on lower-limb venous haemodynamics during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*. 1994 ; 81 : 841-4 W4
184. World Health organization. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet*. 1995 : 346 : 1582-88 W7

185. World Health organization. Venous thromboembolic diseases and combined oral contraceptives : results of international multicenter case-control study. *Lancet*. 1995 ; 346 : 1575-82 W6
186. Wright I. The pathogenesis and treatment of thrombosis. *Circulation*. 1952 ; 5 : 161-88 W1
187. Bounameaux H. Factor V Leiden paradox : risk of deep-vein thrombosis but not of pulmonary embolism. *Lancet*. 2000 ; 356 : 182-83
188. Emmerich J, Meyer G, Haley D et al. Prévalence du facteur V Leiden et de la mutation 20210A du facteur II dans une large cohorte de de patients non sélectionnés avec une thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. *Rev Med Interne*. 1999 ; 20 (Suppl 6) : 600s

13 AUTRES LECTURES

FACTEUR V LEIDEN

- Bertina RM, Reistma P, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Resistance to activated protein C and factor V Leiden as risk factors for venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1995 ; 74 : 449-453
- Emmerich J, Alhenc-Gelas M, Aillaud MF et al. Clinical features in 36 patients homozygous for the ARG 506 → GLN factor V mutation. *Thromb Haemost.* 1997 ; 77 : 620-3
- Rees D, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet.* 1995 ; 346 : 1133-34
- Trossaert M, Conard J, Horellou MH et al. Résistance à la protéine C activée dans les accidents thrombo-emboliques veineux. Fréquence et manifestation cliniques. *Presse Med.* 1995 ; 24 : 209-212
- Vandebroucke JP, van der Meer F, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden should we screen oral contraceptive users and pregnant women ? *BMJ.* 1996 ; 313 : 1127-1130

SYSTEME PROTEINE C, PROTEINE S

- Allaart CF, Poort SR, Rosendaal FR et al. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. *Lancet.* 1993 ; 341 : 134-38
- Bezeaud A, Guillin MC. Le système protéine C, protéine S, thrombomoduline en pathologie thrombotique. *STV.* 1990 ; 2 : 9-12
- Dahlback B. The protein C anticoagulant system : inherited defect as basis for venous thrombosis. *Thromb Res.* 1995 ; 77 : 1-43
- Engesser L, Broekmans AW, Briet E, Brommer E, Bertina R. Hereditary protein S : clinical manifestations. *Ann Intern Med.* 1987 ; 106 : 677-682

GROSSESSE, HORMONOTHERAPIE

- Garnier LF, Bourges O. Risque vasculaire de la ménopause : Intérêt du traitement hormonal substitutif. *Presse Med.* 2000 ; 29 : 1013-1018
- Laurent P, Cellarier G, Cugulière A et al. Maladie veineuse thrombo-embolique au cours de la grossesse. *Presse Med.* 2000 ; 29 : 39-45
- Lobo RA. Estrogen and the risk of coagulopathy. *Am J Med.* 1992 ; 92 : 283-285

CANCER

- Gallus AS. Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer. *Thromb Haemost.* 1997 ; 78 : 126-132
- Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism : an overview. *Haematologica.* 1999 ; 84 : 437-45
- Rickles FR, Levine MN. Venous thromboembolism in malignancy and malignancy in venous thromboembolism. *Haemostasis.* 1998 ; 28 suppl 3 : 43-9

THROMBOPENIES INDUITES PAR L'HEPARINE

- Chong BH, Pitney WR, Castaldi PA. Heparin-induced thrombocytopenia : association of thrombotic complications with heparin-dependent IgG antibody that induces thromboxane synthesis and platelet aggregation. *Lancet.* 1982 ; 2 : 1246-1249
- Gruel Y. Thrombopénies induites par l'héparine. *Ann Med Intern.* 1997 ; 148 : 136-41
- Simmoneau G, Sors H, Charbonnier B et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionned heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1997 ; 337 : 63-9
- Buller HR, Gent AS, Ginsberg MH et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1997 ; 337 : 657-62

HYPERHOMOCYSTEINEMIE

- Conri C, Constans J, Parrot F, Skopinski S, Cipriano C. Homocystéine : rôle en pathologie vasculaire. *Presse Med.* 2000 ; 29 : 737-41
- D'angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood.* 1997 ; 90 : 1-11

- Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet*. 1999 ; 354 : 407-13
- Rees MM, Rodgers GM. Homocysteinemia : association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thrombosis Research*. 1993 ; 71 : 337-359
- Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 1998 ; 338 : 1042-1050
- Jacob N, Cacoub P, Hausfater et al. Hyperhomocystéinémie et thromboses artérielles ou veineuses. Etude rétrospective de 75 observations. *Presse Med*. 2000 ; 29 : 287-93
- Boers G. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for arterial and venous disease. A review of evidence and relevance. *Thromb Haemost*. 1997 ; 78 : 520-522

DIVERS

- Venet C, Berger C, Tardy B et al. Prophylaxie de la maladie veineuse thromboembolique chez le patient polytraumatisé. Epidémiologie et intérêt. *Presse Med*. 2000 ; 29 : 68-75
- Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med*. 1999 ; 340 : 1555-1564
- Grinsberg J. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1996 ; 335 : 1816-1828
- Golhaber SZ. Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 1998 ; 339 : 93-104
- Hughues GR. The antiphospholipid syndrome : ten years on. *Lancet*. 1993 ; 342 : 341-344
- Nguyen A. Prothrombin G20210A Polymorphism and thrombophilia. *Mayo Clin Proc*. 2000 ; 75 : 595-604

14 REMERCIEMENTS

Je tenais à remercier les secrétaires en charge des dossiers et celles de Médecine Interne A qui m'ont facilité la tâche en se chargeant de la recherche et du rapatriement des dossiers des patients inclus dans cette étude.

15 SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

16 TABLE DES MATIERES

1	SOMMAIRE	15
2	INTRODUCTION	16
3	HISTORIQUE	17
4	PHYSIOPATHOLOGIE	18
5	EPIDEMIOLOGIE	23
6	MATERIEL ET METHODE	25
7	RESULTATS	29
7.1	DESCRIPTION DE LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE	29
7.1.1	ANTÉCÉDENTS DE THROMBOSE ET RÉCIDIVE	29
7.1.2	LATÉRALISATION ET NIVEAU DES PHLÉBITES	30
7.1.3	GRAVITÉ DE L'EMBOLIE PULMONAIRE	30
7.1.4	RÉPARTITION ANNUELLE ET SAISONNIÈRE	30
7.2	DESCRIPTION DES FACTEURS DE RISQUE	31
7.2.1	L'HORMONOTHÉRAPIE	34
7.2.2	LE CANCER	35
7.2.3	L'ALITEMENT	35
7.2.4	LA SURCHARGE PONDÉRALE	35
7.2.5	ANTÉCÉDENT DE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE	35
7.2.6	INSUFFISANCE VEINEUSE ET VARICES	35
7.2.7	LE TABAC	36
7.2.8	LE DIABÈTE	36
7.2.9	LES DYSLIPIDÉMIES	36
7.2.10	LA THROMBOPÉNIE INDUITE PAR L'HEPARINE	36
7.2.11	LES CORTICOIDES	36
7.3	DESCRIPTION DES RESULTATS DU BILAN	36
7.3.1	ANALYSE DES CANCERS	41
7.3.2	DIAGNOSTICS RÉALISÉS AU COURS DU BILAN	43
7.4	RAPPEL DES RESULTATS IMPORTANTS	44

8 DISCUSSION	46
8.1 THROMBOSE	46
8.1.1 LATÉRALISATION	46
8.1.2 NIVEAU	47
8.1.3 VARIATIONS SAISONNIÈRES	47
8.1.4 LA RÉCIDIVE	47
8.2 FACTEURS DE RISQUE	48
8.2.1 LE SEXE	48
8.2.2 L'ÂGE	52
8.2.3 LE CANCER	53
8.2.4 LA CHIRURGIE	54
8.2.5 L'ALITEMENT ET L'IMMOBILISATION	56
8.2.6 LA SURCHARGE PONDÉRALE	57
8.2.7 LES ANTÉCÉDENTS DE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE	57
8.2.8 L'INSUFFISANCE VEINEUSE ET VARICES	57
8.2.9 LE TABAC	58
8.2.10 L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE	58
8.2.11 LE DIABÈTE	59
8.2.12 LES DYSLIPIDEMIES	59
8.2.13 LES TRAITEMENTS	60
8.2.14 LA MALADIE DE BEHCET	61
8.2.15 L'INFARCTUS DU MYOCARDE ET LA PATHOLOGIE CARDIAQUE	62
8.2.16 LE SYNDROME NEPHROTIQUE	62
8.2.17 LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES SYSTÉMIQUES OU DU TUBE DIGESTIF	62
8.2.18 LES ANOMALIES DE L'HÉMOSTASE	63
8.2.19 CONCLUSION SUR LES FACTEURS DE RISQUE	68
8.3 BILAN ETIOLOGIQUE	70
8.3.1 LE BILAN D'HEMOSTASE	70
8.3.2 LE CANCER	72
8.3.3 EN CONCLUSION : QUEL BILAN ?	76
9 COUTS	78
10 CONCLUSION	80
11 ANNEXES	81
12 BIBLIOGRAPHIE	85

	108
13 AUTRES LECTURES	101
14 REMERCIEMENTS	104
15 SERMENT D'HIPPOCRATE	105
16 TABLE DES MATIERES	106

BON A IMPRIMER N° 142

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

DENES (Eric). — Facteurs de risque et bilan étiologique des thromboses veineuses profondes. Etude de 165 cas et revue de la littérature. — 108 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 2000).

RESUME :

Tout médecin ou chirurgien sera, au cours de son exercice professionnel, confronté à une thrombose veineuse profonde. On estime que 1 100 000 événements thrombotiques ont lieu chaque année en France.

Nous avons étudié de façon rétrospective 165 dossiers de patients ayant présenté, dans le service de Médecine Interne A, une phlébite ou une embolie pulmonaire. Les facteurs de risque de thromboses et le bilan qui s'en est suivi à la recherche d'une cause favorisante ont été analysés.

Cinquante pour-cent des patients avaient plus d'un facteur de risque connu, ce qui fait de la thrombose veineuse une maladie multifactorielle. Cependant, 32 % des patients n'avaient aucun facteur de risque connu. Dans les antécédents des patients, l'hypertension artérielle et le tabagisme étaient retrouvés en plus grande proportion que dans la population générale ; cependant, nous n'avons pas comparé notre série à une population témoin.

En ce qui concerne le bilan, la recherche d'une thrombophilie ne doit être réalisée que chez les patients de moins de 50 ans ($p = 0,006$). Quant au cancer, il faut le rechercher avec parcimonie. Dans notre population, les huit cancers découverts l'ont été chez des patients de plus de 50 ans. Soixante-quinze pour-cent des cancers dépistés étaient déjà à un stade avancé (métastases) et le type cellulaire n'a été mis en évidence que dans 50 % des cas. Le bilan à la recherche d'un cancer doit donc être réservé à des patients chez qui une première évaluation a permis d'évoquer un cancer sous-jacent (anamnèse, examen clinique complet, bilan biologique de base et radiographie pulmonaire).

MOTS CLES :

- Thrombose veineuse.
- Phlébite.
- Embolie pulmonaire.
- Thrombophilie.
- Cancer.

JURY : Président : Madame le Professeur E. VIDAL.
Juges : Madame le Professeur D. BORDESSOULE.
Monsieur le Professeur D. VALLEIX.
Monsieur le Professeur P. WEINBRECK.
Membre invité : Madame le Docteur P. SORIA.