

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2004

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 147243 1

THESE N° 140 12

**A PROPOS D'UN CAS D'EMBOLE PULMONAIRE
A D-DIMERES NEGATIFS
SUITE A UN VOL LONG-COURRIER**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 19 Octobre 2004

Par

- M. Philippe LASSENE
- née le 25 septembre 1975, à LIMOGES

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur BONNAUD-Président

Mme le Professeur BORDESSOULE-Juge

M. le Professeur PHILIPPE-Juge

Mme le Professeur VIDAL-Juge

M. le Docteur GOBURDHUN-Directeur de thèse

M. le Docteur GUILLON-Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur LASKAR Marc

Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECREATAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES

ADMINISTRATIFS :

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATION MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (SUR)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (SUR)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LEROUX-ROBERT Claude (SUR)	PSYCHIATRIE ADULTES
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	NEPHROLOGIE

MABIT Christian
MARQUET Pierre
MAUBON Antoine (C.S)
MELLONI Boris
MENIER Robert (SUR)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacque (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (C.S)
PREUX Pierre-Marie
PIVA Claude (C.S)
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
MEDECINE LEGALE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie
ANTONINI Marie-Thérèse
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène

DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCIAIRE Françoise

JULIA Annie
LAPLAUD Paul

MOUNIER Marcelle
PETIT Barbara
PLOY Marie-Cecile
RONDELAUD Daniel

VERGNE-SALLE Pascale
YARDIN Catherine

Bactériologie-virologie-hygiène hospitalière
Explorations Fonctionnelles Physiologiques
Parasitologie-mycologie
Biochimie et génétique moléculaire, chimie des
Explorations Fonctionnelles
Anatomie
Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
Biologie cellulaire de la reproduction
Laboratoire d'hématologie
Biochimie et génétique moléculaire, chimie des
Explorations Fonctionnelles
Bactériologie-virologie-hygiène hospitalière
Anatomie et cytologie pathologiques
Bactériologie-virologie-hygiène hospitalière
Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
Biologie cellulaire et de la reproduction
Rhumatologie
Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
Biologie cellulaire et de la reproduction

A MON PERE

Parti bien trop tôt. Il a toujours su faire de la discrétion son maître mot.

Il était et restera à jamais un exemple d'honnêteté et de sagesse.

Je lui dédie cette thèse.

A MA MERE

Qui m'a accompagné tout au long de mes études et sans qui
je ne serais probablement pas en train d'écrire ces quelques mots.

A MA FEMME ELISA

Avec qui j'ai partagé ces longues années d'études,

grâce auxquelles nous avons pu nous découvrir.

Elle est tout ce qui pouvait m'arriver de plus beau...

A MES GRAND-PARENTS

Qui ont toujours été présents dans les moments difficiles comme dans les meilleurs.

A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BONNAUD François

Professeur en Pneumologie

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

Doyen honoraire

Qui nous fait l'honneur de présider cette thèse.

Vous avez toujours su nous enseigner la pneumologie en prenant en compte le patient dans sa globalité. Nous nous rendons compte de l'importance de votre discours, qui est capital dans l'exercice de la médecine générale.

Puisse cette thèse témoigner de notre profond respect et de notre gratitude.

A NOS MAÎTRES ET JUGES

Madame le Professeur VIDAL Elisabeth
Professeur de Médecine Interne
Chef de service

Vous nous avez toujours accueilli avec spontanéité et simplicité. Vous nous avez conseillé et guidé dans l'élaboration de ce travail.

Puisse cette thèse témoigner de notre respectueuse reconnaissance.

Madame le Professeur BORDESSOULE Dominique
Professeur d'Hématologie et Transfusion
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

L'hématologie est une discipline qui nous a toujours parut complexe, mais vous avez su nous l'enseigner de façon conviviale et explicite.

Que ce travail soit l'expression de notre sincère reconnaissance

Monsieur le Professeur PHILIPPE Pierre

Professeur de Médecine Interne

Chef du service de Médecine Interne Hôtel Dieu du CHU de Clermont-Ferrand

Nous vous remercions de l'accueil chaleureux que votre service nous a réservé et de l'aide précieuse que vous nous avez fournie concernant notre patiente.

Que cette thèse soit l'expression de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur GUILLON Alain

Praticien Hospitalier en Cardiologie

Service de Cardiologie du Centre Hospitalier de Tulle

Vous nous avez accueilli et appris les bases de la cardiologie avec convivialité. Vous nous avez accompagné dans l'élaboration de ce travail.

Que cette thèse témoigne de notre gratitude.

A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur GOBURDHUN Chandrah
Praticien Hospitalier en Cardiologie
Chef du service de Cardiologie du Centre Hospitalier de Tulle

L'ensemble de votre service nous a toujours accueilli avec grande bienveillance.

Vous nous avez appris les bases de la cardiologie avec grande simplicité et disponibilité.

Vous avez su nous conseiller quelque soit le moment, dans la réalisation de ce travail.

Que cette thèse témoigne de notre grande reconnaissance et de notre profond respect.

**A TOUS CEUX QUI NOUS ONT AIDES DANS
LA REALISATION DE CETTE THESE**

A Monsieur le Docteur RUIVARD Marc, Praticien hospitalier au sein du service du Professeur PHILIPPE, pour l'accueil et l'accès au dossier de notre patiente.

A Monsieur le Docteur G. CAILLARD, du Service Médical d'Urgence des Aéroports de Paris (94), pour la gentillesse avec laquelle il nous a communiqué un nombre important de documents concernant son travail sur les embolies pulmonaires secondaires aux transports aériens et prises en charge au sein de son service.

A Monsieur le Docteur PRESSAC Dominique, Pharmacien biologiste, chef du service du Laboratoire d'Analyse Médicale de l'Hôpital de Tulle, et Madame le Docteur PETIT Marie Cécile, pharmacien biologiste du même service, pour leur spontanéité et les informations précieuses concernant la technique utilisée pour le dosage des D-dimères de notre patiente.

A Monsieur FOUASSIER Marc, Praticien Hospitalier du laboratoire d'hématologie-biologie Gabriel Montpied du Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, qui nous a éclairé sur la complexité des différentes méthodes de dosage du fibrinogène et les anomalies retrouvées sur notre patiente.

A Madame R. qui a très gentiment accepté de nous recevoir chez elle et de nous donner de son temps, afin de vérifier et compléter l'ensemble de son histoire.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	7
HISTORIQUE	9
PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACCIDENT THROMBOEMBOLIQUE LIE AUX TRANSPORTS AERIENS	14
1. <u>PHYSIOPATHOLOGIE GENERALE</u>	15
1.1. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE	15
1.1.1. Facteurs étiologiques, triade de Virchow	15
1.1.2. Histoire naturelle du thrombus	15
1.1.2.1. Apparition et évolution	15
1.1.2.2. Conséquences	16
1.2. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'EMBOLIE PULMONAIRE	17
1.2.1. Constitution du thrombus	17
1.2.2. Conséquences de l'obstruction vasculaire pulmonaire	17
1.2.2.1. Conséquences hémodynamiques	17
1.2.2.2. Conséquences respiratoires	18
1.2.2.3. Conséquences anatomiques	18
2. <u>PHYSIOPATHOLOGIE SPECIFIQUE AUX VOYAGES AERIENS</u>	19
2.1. HYGROMETRIE	19
2.1.1. Diminution de l'hygrométrie cabine	19
2.1.2. Conséquences physiologiques	20
2.2. PRESSION BAROMETRIQUE ET HYPOXIE RELATIVE	20
2.2.1. Diminution de la pression barométrique cabine	20
2.2.2. Conséquences physiologiques	24
2.2.2.1. Conséquences directes de l'hypoxie relative	24
2.2.2.2. Conséquences directes de la diminution de pression	25
2.2.2.3. Conséquences de l'environnement cabine sur la coagulation	26

2.3. POSITION ASSISE PROLONGEE	28
2.4. STRESS	31

FACTEURS FAVORISANTS	32
-----------------------------	-----------

1. <u>FACTEURS FAVORISANT LIES AUX CONDITIONS DE VOL</u>	33
---	-----------

1.1. DUREE DE VOL	33
1.2. PROVENANCE	34
1.3. PLAGES HORAIRES DE VOL	35
1.4. SAISONS	35
1.5. POSITIONNEMENT DANS L'AVION	36
1.6. IMMOBILITE	37
1.7. STRESS ET SOMNIFERES	39
1.8. BOISSONS ALCOOLISEE	39

2. <u>FACTEURS FAVORISANT LIES AU PATIENT</u>	39
--	-----------

2.1. SEXE	39
2.2. AGE	40
2.3. OBESITE	40
2.4. TABAC	40
2.5. IMMOBILISATION PROLONGEE	40
2.6. FACTEUR FAVORISANT OBSTETRICAUX	41
2.7. FACTEURS FAVORISANT CHIRURGICAUX	41
2.8. FACTEURS FAVORISANT MEDICAUX	41

2.8.1. Antécédents d'accident thromboembolique	41
2.8.2. Insuffisance veineuse chronique	41
2.8.3. Néoplasies et hémopathies	42
2.8.4. Cardiopathie évoluées	42
2.8.5. Cirrhose hépatiques	42
2.8.6. Syndrome néphrotique	42
2.8.7. Antécédent d'accident vasculaire cérébral	43
2.8.8. Maladies inflammatoires digestives et maladies de système	43
2.8.9. Maladies métaboliques	43
2.8.10. Autres causes médicales	43

2.9. ETATS D'HYPERCOAGULABILITE BIOLOGIQUE	44
---	-----------

2.9.1. Facteurs de risque thrombophylique d'origine congénitale	44
--	-----------

2.9.1.1. Déficit en inhibiteur de la coagulation	44
2.9.1.2. Anomalies qualitatives des facteurs de la coagulation	45
2.9.1.3. Autres anomalies	46

2.9.2. Facteurs de risque thrombophylique d'origine acquise	46
2.10. CAUSES IATROGENES	47
2.10.1. Contraception hormonale et traitement hormonal substitutif	47
2.10.2. Thrombopénie à l'héparine	48
2.10.3. Antipsychotiques	48
2.10.4. Traitements anticancéreux	48

MODES DE DECOUVERTE – DELAIS D'APPARITION	49
--	-----------

1. <u>MODES DE DECOUVERTE</u>	50
2. <u>DELAIS D'APPARITION</u>	50

PREVENTION DES ACCIDENTS THROMBOEMBOLIQUES LIES AUX VOLS LONG-COURRIERS	52
--	-----------

1. <u>MOYENS PROPHYLACTIQUES MIS EN ŒUVRE</u>	53
1.1. MESURES COMPORTEMENTALES	53
1.1.1. Mesures d'ordre général	53
1.1.2. Mobilisation physique des passagers	53
1.2. MESURES MECANIQUES	54
1.3. MESURES PHARMACOLOGIQUES	54
1.3.1. Les phlébotoniques	54
1.3.2. L'acide acétylsalicylique	54
1.3.3. Les héparines	55
2. <u>STRATEGIE PROPHYLACTIQUE</u>	55

CAS DE MADAME R.	58
-------------------------	-----------

1. <u>Présentation de Madame R.</u>	59
1.1. Age	59
1.2. Profession	59
1.3. Antécédents familiaux	59
1.4. Antécédents personnels	59
1.4.1. Antécédents médicaux	59
1.4.2. Antécédents chirurgicaux	59

1.4.3. Antécédents obstétricaux	60
1.4.4. Facteurs de risque thrombophylique	60
1.4.5. Allergies	60
2. <u>Histoire de la maladie</u>	60
3. <u>Hospitalisation de novembre 2002</u>	61
3.1. Examen clinique d'entrée	61
3.2. Examens paracliniques	61
2.1. Electrocardiogramme	61
3.2.2. Biologie	61
3.2.3. Imagerie	62
3.3. Examens complémentaires étiologiques	62
3.4. Traitement de sortie	63
4. <u>Evolution de Madame R.</u>	63
5. <u>Bilan de thrombophilie complémentaire réalisé en été 2003</u>	64
5.1. Consultation du 3 juillet 2003	64
5.2. Etude du fibrinogène après arrêt du préviscan et du kardégic	65
6. <u>Arbre généalogique</u>	65
DISCUSSION	
1. <u>RELATION ENTRE L'ACCIDENT THROMBOEMBOLIQUE DE MADAME R. ET LE VOL LONG-COURRIER</u>	67
1.1. FACTEURS DE RISQUE DE MADAME R. EN AUTOMNE 2002	67
1.2. MOYENS DE PREVENTION MIS EN PLACE	67
1.3. LIEN ENTRE LE VOYAGE AU BRESIL ET L'ACCIDENT THROMBOEMBOLIQUE DE MADAME R.	68
2. <u>POURQUOI LES D-DIMERES SONT ILS RESTES NEGATIFS ?</u>	69
2.1. RAPPELS SUR LES D-DIMERES ET LES DIFFERENTES TECHNIQUES D'ANALYSE	69
2.2. RESULTATS ET PLACE DE DES D-DIMERES DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE	71

<u>3. LE DYSFIBRINOGENE EST IL RESPONSABLE DES D-DIMERES NEGATIFS ?</u>	74
3.1. REVUE DE LITTERATURE SUR LE DYSFIBRINOGENE	74
3.1.1. Définition et épidémiologie	74
3.1.2. Manifestations cliniques	75
3.1.3. Physiopathologie	75
3.1.4. Dépistage et diagnostic	76
3.1.5. Traitement	76
3.2. CONSEQUENCES SUR LA RECHERCHE DES D-DIMERES	77
<u>4. QUANT, A QUI, ET JUSQU'OU FAUT T'IL REALISER UN BILAN DE THROMBOPHILIE ?</u>	77
4.1. PATIENTS SUCEPTIBLES DE BENEFICIER DU BILAN	77
4.2. QUEL TYPE DE BILAN FAUT IL PRATIQUER ?	79
4.3. UNE HYPOFIBRINOGENEMIE DOIT ELLE FAIRE RECHERCHER UN DYSFIBRINOGENE ?	80
4.4. DES D-DIMERES FAUSSEMENT NEGATIFS DOIVENT ILS FAIRE RECHERCHER UN DYSFIBRINOGENE ?	80
CONCLUSION	82
ANNEXES	84
BIBLIOGRAPHIE	88

INTRODUCTION

La maladie veineuse thrombo-embolique est une maladie fréquente et potentiellement mortelle. En France, l'incidence des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires est respectivement de 1,2 et 0,6 pour 1000 par an (80). L'âge moyen de la maladie est de 60 ans et l'incidence augmente de façon importante avec l'âge.

Les transports aériens et principalement les vols long-courriers représentent un facteur favorisant indiscutable de cette pathologie. Malheureusement, du fait d'une population dispersée et de la faible incidence (évaluée aux environ de 0,5 par million de passagers), la plupart des études réalisées jusqu'alors ne permettent pas d'analyser de façon exhaustive ce phénomène. Toutefois, certaines d'entre elles ont le mérite d'avoir pris en compte un nombre important de cas sur plusieurs années. Le Docteur G. Caillard et son équipe du Service Médical d'Urgence des Aéroports De Paris (94) ont réalisé un recueil de données sur l'ensemble des embolies pulmonaires prises en charge par leur service, depuis 1990. Notre travail basé sur l'ensemble des publications faites sur ce sujet fera régulièrement référence à cette étude.

Nous savons que le dosage des D-dimères est un des rares examens permettant d'exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire, pour peu que la probabilité clinique ne soit pas très élevée ; ce qui est le cas de 90 % des patients hospitalisés pour suspicion de thrombose veineuse et/ou d'embolie pulmonaire (82).

Dans le cas de notre patiente, nous tenterons d'expliquer pourquoi les D-dimères sont restés négatifs, malgré la présence d'un accident thrombo-embolique objectivé. La découverte récente d'un dysfibrinogène pourrait en être la cause.

HISTORIQUE DES ACCIDENTS
THROMBO-EMBOLIQUES LIES
AUX VOYAGES AERIENS

Pendant la dernière guerre : Simpson a décrit des accidents thromboemboliques survenues à la suite d'une position assise prolongée chez les réfugiés dans le métro au cours de bombardements sur Londres (59)

En 1954 Homans a rapporté cinq cas de thromboses veineuses après de longs voyages (49). Les deux premiers concernaient des voyages aériens : un homme de 54 ans a présenté une thrombose veineuse profonde une heure après le débarquement d'un vol de quatorze heures, tandis qu'un autre homme de 53 ans présentera le même tableau quatre jours après un vol de six heures. Quant aux trois derniers cas, il s'agit de deux thromboses veineuses après un voyage prolongé en voiture et une autre à la fin d'une représentation théâtrale.

En 1968 Beighton décrit le premier cas de décès par embolie pulmonaire faisant suite à un vol aérien (5). Il s'agit d'une phlébite surale avec embolie cérébrale paradoxale chez une femme de 49 ans sans antécédent particulier.

En 1977 l'incrimination directe des conditions de voyages aériens est évoquée pour la première fois par Symington en 1977, avec l'apparition du terme « Economy Class Syndrome » (79). Dans cette petite série Symington notait trois cas variés, avec une embolie pulmonaire isolée, une thrombose veineuse et une thrombophlébite cérébrale.

En 1983 Ledermann publie, à la suite d'un vol long courrier trois cas d'embolie pulmonaire. Il insiste sur la précocité d'apparition des signes (une heure maximum), et le fait que les facteurs de risques thromboemboliques habituels ne sont pas systématiquement retrouvés dans le « dit » syndrome de la classe économique (scc 20).

En 1988 Cruickshank décrit six cas d'accidents thromboemboliques directement liés à des vols long-courriers (24). Il est l'un des premiers à mettre en cause l'association hypoxie, pressurisation insuffisante, déshydratation, consommation d'alcool et station assise prolongée. Il précise également que les signes fonctionnels peuvent attendre trois semaines avant d'apparaître.

En 1986 l'équipe médicale de l'aéroport de Londres (91) a étudié 60 cas de morts subites apparues lors de vols longue distance. 17.3% d'entre elles étaient dues à des embolies pulmonaires, ce qui en faisait la deuxième cause de mort subite juste derrière l'infarctus

myocardique. L'étude soulignait également une nette prédominance féminine, de l'ordre de 81.2 %.

En 1992 l'équipe du Docteur Benoit (9) constate, sur une série de douze cas d'accidents thromboemboliques, dont cinq embolies pulmonaires, un délai de latence parfois élevé, avec des diagnostics parfois posés plusieurs jours après le voyage.

Par la suite diverses publications de cas plus ou moins isolés, ont été faites (12, 17, 21, 36, 41, 56, 61) sans pouvoir conclure de façon objective. Seule Ekloff (30) se basant sur la bibliographie et sur son étude de 44 cas de thromboembolie va se permettre d'étudier les facteurs de risque.

En avril 1997, le service de cardiologie du CHRU de Fort de France (Martinique) publie 21 cas de thromboses veineuses et 19 cas d'embolie pulmonaires, faisant suite à un long vol. Ces 40 sujets ayant été recueillis en l'espace de deux ans dans le seul service de cardiologie, les auteurs insistent sur la prévention des ces accidents, qui reste encore nettement insuffisante (84).

Entre temps, le cas du décès d'une jeune femme mère de famille et sans facteur de risque particulier a fait l'objet de nombreuses publications, avec une médiatisation importante mettant en cause les conditions de vol (23, 83, 97).

En 1999, dans une étude cas témoins, Ferrari et Coll (34) ont étudié 320 cas de thromboses veineuses profondes (160 cas sédentaires et 160 cas ayant voyagé) et ont retrouvé une surreprésentation des voyages, plus précisément des longs voyages (plus de 4 heures) dans les semaines précédant l'apparition de la pathologie avec un Odds Ratio de 3,98. Mais cette étude reprenait l'ensemble des moyens de transport, et l'avion ne représentait que le quart de ceux-ci.

En 2000 Samama (90) réalise une étude similaire portant sur 988 cas et retrouve un Odds Ratio de 2,35. Il démontre de façon scientifique la relation directe entre voyage prolongé en avion et pathologie thromboembolique.

Dans la même année, Kraaijenhagen (57) étudie 788 cas de thromboses veineuses et ne peut mettre en cause les voyages.

Cette publication a fait l'objet de nombreuses critiques. En effet cette étude comporte de nombreux biais, mais elle a été réalisée pour des voyages de seulement trois heures, contrairement aux études précédentes aux durées globalement plus importantes.

En mai 2001, Scurr et Coll (93) publient la première étude prospective sur ce sujet. Elle compare deux groupes ; l'un portant une contention veineuse et l'autre non, sur un total de 89 hommes et 142 femmes, tous âgés de au moins 50 ans, sans antécédent thromboembolique. Les vols au départ de Londres devaient durer un minimum de huit heures. Les passagers subissaient tous un echo-doppler des membres inférieurs avant et après le vol, ainsi que des prélèvements sanguins avec notamment la recherche des D-Dimères et des facteurs de thrombophilie comme la mutation du facteur V de Leiden et du gène G20210A de la prothrombine.

Sur les résultats objectifs, les auteurs ne retrouvent pas de différence significative puisque aucune thrombose veineuse profonde n'a été retrouvée sur l'ensemble de l'étude, mais quatre personnes portant une contention veineuse ont développé une thrombose veineuse superficielle!

En revanche, ils ont constaté une nette diminution des signes subjectifs, à savoir les sensations de jambes lourdes et les signes fonctionnels de thromboses veineuses. En effet, ces signes n'ont pas été retrouvés dans le groupe avec contention veineuse, mais ont été retrouvés chez 10 % des personnes du groupe sans contention veineuse ; même si les quatre personnes atteintes de thromboses veineuses superficielles en portaient une!

Dans cette étude deux faits troublants sont constatés : les D-dimères réalisés sur les patients atteints de thromboses veineuses superficielles ne sont que très peu augmentés et de façon identique à ceux n'ayant que des signes fonctionnels de thrombose. Malheureusement les biais de cette étude sont nombreux et les résultats sont à prendre avec précaution.

En juin 2001, l'étude LONFLIT 1 (6) a étudié la corrélation facteurs de risques cardiovasculaires et thromboses veineuses, sur 744 sujets ayant volés en moyenne 12,5 heures. Le nombre de thromboses veineuses profondes est alors significativement plus élevé sur la population à risque (2,8 % des sujets à risques et aucun cas sur le groupe témoin).

Le deuxième volet de cette étude (LONFLIT 2) a étudié l'effet du port de contentions veineuses sur 833 patients, toujours sur des vols d'environ 12,5 heures .Il relève un effet bénéfique net, puisque les thromboses veineuses ont été retrouvées sur 4,8 % des patients sans contention et seulement 0,24 % des patients avec bas de contention.

En septembre 2001, L'équipe du SAMU 93 (59) publie une étude rétrospective réalisée entre 1993 et 2000 sur la survenue d'embolie pulmonaires au décours immédiat d'un voyage aérien. Elle recense 56 cas sur 135 millions de passagers et établie plusieurs conclusions intéressantes : tout d'abord, l'incidence est significativement plus élevée chez les passagers ayant effectué plus de 5000 kms avec 4.5 cas pour 1million, contre seulement 0.01cas sur des distances de moins de 5000 kms. D'autre part, il existe une nette prédominance féminine avec 75 % des cas. Enfin, aucun effet classe n'a été constaté.

D'autres études ont été faites sur les modifications hématologiques liées de façon spécifiques aux vols .Nous pouvons citer le travail de l'équipe de Bendz (7) en 2000, qui a simuler une situation de vol long courrier en chambre hypo barométrique (équivalent à 8 Heures). Les résultats montrent une augmentation transitoire des facteurs plasmatiques de thrombose dès la deuxième heure. Une autre étude réalisée à plus haute altitude (4559 contre environ 2400 mètres) retrouve des résultats contradictoires. Bärtsch (4) ne constate qu'une diminution du temps de saignement, sans modifications des facteurs thrombotiques. Plus tard en 2002, Mannucci (64) aura des résultats similaires à ceux de Bendz (Etude faite en hélicoptère de 1900 à 3940 puis 5060 mètres).

PHYSIOPATHOLOGIE DE
L'ACCIDENT
THROMBO-EMBOLIQUE
LIE AUX
TRANSPORTS AERIENS

1. PHYSIOPATHOLOGIE GENERALE

1.1. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE

1.1.1. Facteurs étiologiques

Virchow a décrit trois grands facteurs favorisant la survenue de thrombose veineuse, qui sont la stase veineuse, les lésions pariétales et l'état d'hypercoagulabilité.

La stase veineuse est responsable d'une agglomération des éléments figurés du sang et de l'apparition de thrombus veineux, notamment au niveau des valvules et des zones de turbulence. Nous la retrouvons dans plusieurs circonstances : immobilité prolongée, compression extrinsèque, mauvais état veineux, insuffisance cardiaque, hyperpression des cavités droites ...

Les lésions pariétales découvrent le sous-endothélium et induisent les processus de coagulation. Plusieurs circonstances peuvent en être la cause : les traumatismes physiques, les lésions par cathéter, les processus infectieux...

L'état d'hypercoagulabilité se retrouve dans diverses circonstances, telles que les modifications du taux d'éléments figurés du sang (polyglobulie, anémie, hyperleucocytose, thrombocytémie...), mais aussi lorsqu'un facteur de thrombophilie est présent. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce sujet.

1.1.2. Histoire naturelle du thrombus

1.1.2.1. Apparition et évolution

Le thrombus se forme habituellement au niveau d'une valvule. La stase veineuse favorise l'extension de celui-ci. Le thrombus est tout d'abord formé de plaquettes et de globules blancs, adhérant à la paroi veineuse, qui correspond au thrombus blanc, suivi par la formation d'un large caillot de fibrine appelé thrombus rouge, particulièrement friable au niveau de sa queue. La zone intermédiaire est dite mixte. Ce processus peut s'effectuer en quelques minutes.

Le thrombus flotte dans le courant sanguin constituant la phlébo-thrombose qui peut se détacher en bloc ou se fragmenter. Le risque embolique est alors très élevé puisqu'il constitue

2. PHYSIOPATHOLOGIE SPECIFIQUE AUX TRANSPORTS AERIENS

Les facteurs spécifiques au vol vont également agir de façon propre ou additionnelle, sur chacun des éléments de la triade de Virchow. Ces facteurs spécifiques vont donc se surajouter à ceux déjà décrits, augmentant d'autant plus les risques de thrombose. L'immobilisation est quant à elle d'autant plus vraie dans les transports aériens, et sera détaillée par la suite.

2.1. HYGROMETRIE

2.1.1. Diminution de l'hygrométrie cabine

L'hygrométrie correspond à la quantité de vapeur d'eau présente dans l'air ambiant. Elle peut varier de 0 % à 100 %, pour une valeur moyenne de 70 % au niveau des zones tempérées du globe.

Aux altitudes des vols commerciaux, l'hygrométrie est nulle du fait des températures fortement négatives, de l'ordre de -58° à 11000 m (altitude moyenne des vols commerciaux).

Le problème est qu'il n'existe pas d'humidificateur d'air. L'hygrométrie de départ chute donc rapidement avec le renouvellement progressif de l'air, jusqu'à n'être entretenue uniquement par la respiration et la perspiration cutanée insensibles des passagers. De ce fait, l'hygrométrie d'environ 70 % au départ baisse progressivement, pour atteindre des valeurs extrêmes de seulement 3 % selon la durée du vol ; la moyenne se situant entre 3 et 15 % (76, 92).

2.1.2. Conséquences physiologiques

Plusieurs signes cliniques simples témoignent de l'atmosphère sèche tels que la sensation de nez sec, les gerçures aux lèvres, la peau sèche etc.

L'hygrométrie basse a pour conséquence logique la déshydratation et plusieurs études vont en ce sens :

Une première étude faite en 1976 sur un vol commercial transatlantique de plus de vingt heures montre déjà une très nette diminution de la diurèse, associée à une augmentation de l'osmolarité urinaire. Le retour à des valeurs normales ne s'est effectué qu'au bout de deux jours après l'arrivée (19). Il faut noter que les conditions de vol étaient identiques à celles d'aujourd'hui.

Une autre étude réalisée en 1996 sur six personnes, ayant simulé un vol de huit heures, retrouve des conclusions identiques et ce malgré l'absorption de deux litres d'eau pendant le vol. Cette étude montre également une augmentation de l'osmolarité plasmatique (96).

Une augmentation significative de l'hématocrite et de la protidémie, respectivement 30 et 40 % est constatée après une heure en position assise (59, 75), probable consécutif à la déshydratation mais entraînant un état d'hypercoagulabilité aggravant encore le risque d'accident thromboembolique.

Par ailleurs, divers facteurs peuvent aggraver la déshydratation tels que l'insuffisance d'apport hydrique (difficultés à se lever, endormissement...), la consommation d'alcool (facile d'accès à bord) aux effets diurétiques certains ou encore le stress qui majore la déshydratation par augmentation de la fréquence respiratoire.

2.2. PRESSION BAROMETRIQUE ET HYPOXIE RELATIVE

2.2.1. Diminution de la pression barométrique en cabine

L'air est composé d'environ 20 % d'oxygène et de 80 % d'azote. Cette composition ne varie ni dans la troposphère, ni dans la stratosphère ; altitudes des vols longs courriers. Or, en

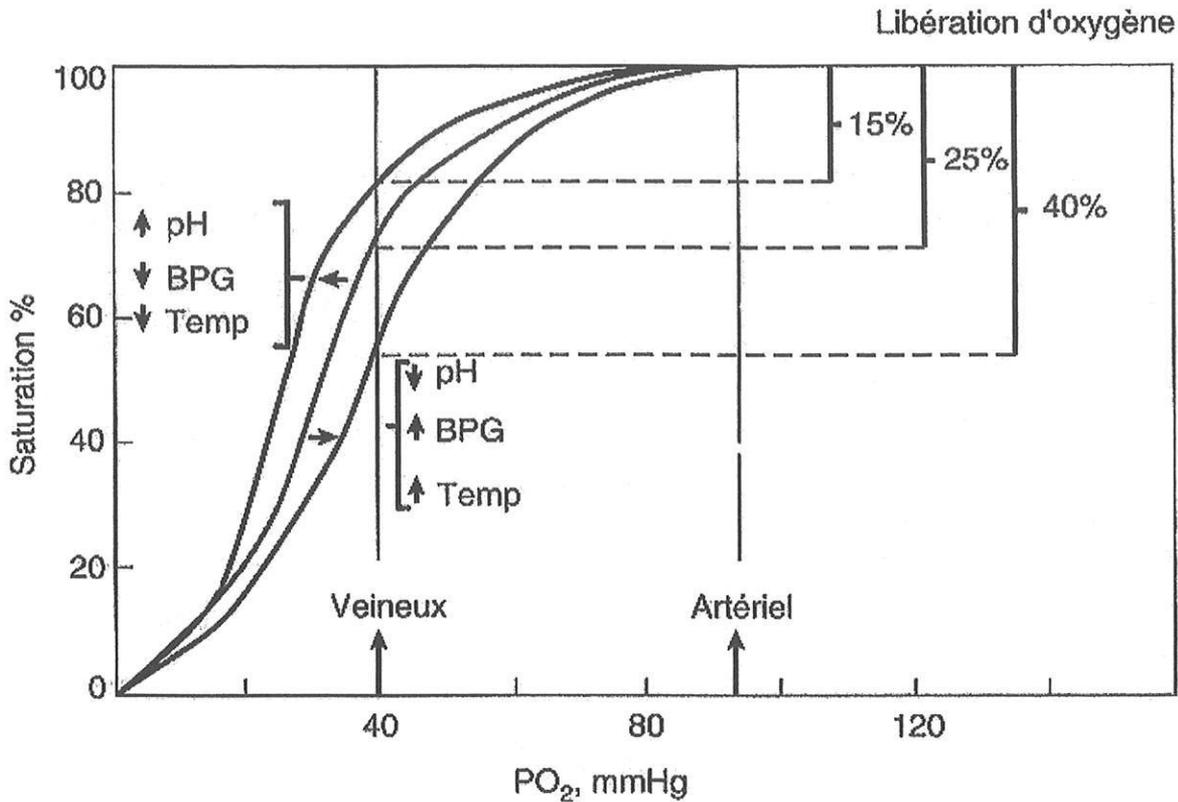
prenant de l'altitude, la pression atmosphérique diminue et passe de 1013 hPa au niveau de la mer à 230 hPa à 11000 m. La pression partielle en oxygène chute également, passant de 102 mmHg à 15 mmHg, avec une saturation en oxygène proche de 20 % et donc non viable.

Altitude en Mètres	Pression en hPa	Température en °C	PaO2 en Mm Hg	SaO2 en %
Niveau de la Mer	1013.2	+15	102	98
1500	840	+5.25	81	94
2438	750	-1.5	68	93
6000	472	-24	37	61
11 000	230	-58	15	20
15 000	120	-56.5	< 1	0

(76)

Si les baisses de pression évoluent de façon linéaire avec l'altitude, la saturation du sang en oxygène évolue en plusieurs phases, dépendantes elles mêmes étroitement de l'équilibre acido-basique et au taux d'hémoglobine de chaque passager.

Courbe de dissociation de l'hémoglobine (45)



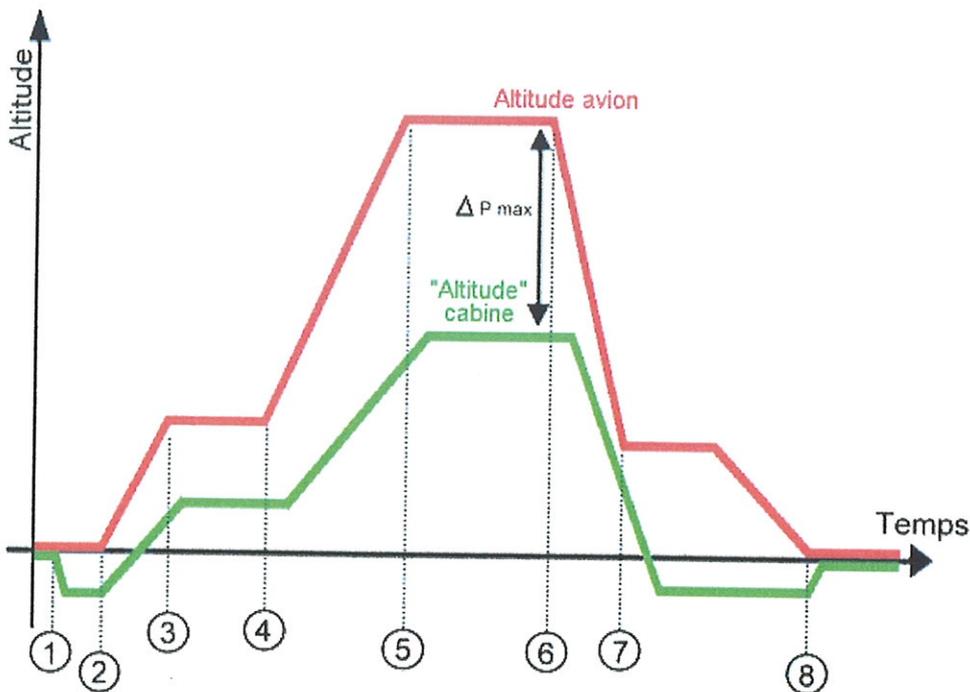
En étudiant la courbe de dissociation de l'hémoglobine, nous observons tout d'abord une phase en plateau où la saturation en oxygène ne varie que de seulement 5 % quand la pression en oxygène chute de 30 mmHg (correspondant alors à une altitude d'environ 2500 m). Après cette phase relativement stable, la diminution de pression fait alors chuter très rapidement la saturation.

A 11000 m la pression partielle en oxygène est de 15 mmHg soit une saturation de 20 % donc non viable pour l'homme. Or il s'agit de l'altitude de croisière des vols longs courriers !

La réglementation a donc mis en place des règles de pressurisation, avec une pression cabine devant être maintenue au dessus de 750 hPa (562 mmHg) ; ce qui correspond à une altitude maximum « fictive » de 2438 m.

Le système de pressurisation fonctionne grâce à un compresseur alimenté par l'énergie des réacteurs. La pression cabine résulte de l'équilibre entre l'apport continu d'air comprimé à l'avant, et la fuite d'air, contrôlée par une valve de décharge située à l'arrière.

Courbe d'équilibration de la pression cabine (76)



- (1) Le pilote applique la puissance de décollage. La pression en cabine augmente légèrement, la cabine "descend" légèrement en-dessous du niveau du terrain afin d'éviter un à-coup de pression au décollage.
- (2) L'avion décolle, la cabine "monte" avec l'avion tout en restant à une altitude cabine inférieure à l'altitude réelle avion et sur une pente moins raide (pour ménager les tympans).
- (3) L'avion fait un palier intermédiaire, la pression cabine est maintenue constante, elle fait elle aussi un "palier".
- (4) L'avion reprend sa montée, la cabine suit (toujours sur une pente moins raide).
- (5) L'avion se stabilise pour la croisière, la cabine également (avec un temps de retard). La pression intérieure est alors à son minimum et de l'ordre de 750 hPa. L'altitude cabine maximale est ainsi limitée à 2438 m (8000 ft).
- (6) L'avion descend, la cabine aussi (toujours moins vite afin de préserver les tympans).

N.B: il peut arriver que l'avion descende trop rapidement et qu'il passe ainsi en dessous de l'altitude cabine. La pression différentielle devenant négative, le contrôleur de pressurisation ouvre en grand la valve de décharge afin d'établir la même variation.

- (7) L'avion stoppe momentanément sa descente, la cabine continue de descendre vers l'altitude du terrain d'arrivée, et légèrement en-dessous pour éviter les à-coups lors de l'atterrissage.
- (8) L'avion touche le sol, la cabine remonte rejoindre l'altitude au sol, le contrôleur de pressurisation dépressurise doucement la cabine.

Les équipements de pressurisation rétablissent donc dans l'avion une pression équivalente à celle régnant aux alentours de 1500 à 2438 m maximum dans l'atmosphère. La pression partielle en oxygène alvéolaire passant de 102 mm Hg au niveau de la mer à 68 mm Hg à 2438 m d'altitude, soit une saturation artérielle en O₂ diminuant de seulement 5 %. Cette pression reste viable. Le pilote réalise une montée progressive de l'altitude artificielle en cabine (correspondant à une baisse de pression) depuis le décollage jusqu'à l'altitude de croisière, avec une vitesse de variation la plus faible possible. La consigne est de maintenir la vitesse de montée de l'altitude cabine en dessous de 2,5 m/seconde et la vitesse de la descente de l'altitude cabine en dessous de 1,5 m/seconde.

L'idéal serait de maintenir une pression cabine de 1013 hPa, mais les contraintes structurelles et les dépenses énergétiques supérieures pour la pressurisation limitent considérablement sa réalisation.

2.2.2. Conséquences physiologiques

2.2.2.1. Conséquences directes de l'hypoxie relative

A 2438 m, la pression partielle en oxygène est à 68 mmHg, avec une saturation équivalente de 93 % (76). Comme nous l'avons vu précédemment, c'est à partir de ces valeurs que la saturation de l'hémoglobine en oxygène chute rapidement pour une faible variation de la pression partielle (voir courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine).

Si pour un sujet, aucune complication n'apparaît, ce n'est pas le cas des insuffisants respiratoires, ou encore des coronariens. En effet, l'insuffisant respiratoire présente dès l'état basal une hypoxie associée à une hypercapnie. Les perturbations de ses gaz du sang sont donc d'autant plus accentuées en altitude. L'état d'acidose respiratoire augmente rapidement. La compensation rénale étant un mécanisme adaptatif lent, l'alcalose métabolique ne peut maintenir l'équilibre du pH et aboutit à une acidose vraie qui va elle-même accentuer la désaturation en dioxygène. En effet, une diminution du pH (mais aussi l'augmentation de la température corporelle ou du 2,3 diphosphoglycérate) provoque une diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène (déviations de la courbe vers la droite) et une augmentation

relative du relargage de l'oxygène (voir courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine ci avant) ce qui entraîne une désaturation nette pour une même pression partielle en oxygène.

Quant aux sujets angoreux, leur débit coronaire moindre limite l'apport de dioxygène au myocarde, ou du moins certain de ses territoires. Le moindre effort dans une atmosphère déjà hypoxique peut alors entraîner une ischémie, voire même une nécrose myocardique.

L'altitude et l'hypoxie relative qui en découlent ont comme autre conséquence une sécrétion accrue d'érythropoïétine (EPO). L'EPO est produite par le cortex rénal et est réglée par la quantité de dioxygène disponible dans les tissus impliqués dans sa production. En voulant mettre en évidence l'hypoxie relative lors des vols longs courriers, Gunga et coll ont constaté que la concentration d'EPO augmentait de manière significative pendant le vol et retournait à sa valeur de base huit heures après le débarquement. Leur étude a été réalisée à 2438 m d'altitude, en mesurant la concentration d'EPO chez sept hommes pendant un vol de huit heures (43).

L'hypoxie pourrait également entraîner une altération des cellules endothéliales veineuses (55).

Il faut aussi souligner son rôle dans la déshydratation. La baisse de la pression partielle en oxygène entraîne une hyperventilation compensatrice (stimulation des chémorécepteurs carotidiens) augmentant d'autant plus la perte de vapeur d'eau.

2.2.2.2. Conséquences directes de la diminution de pression

D'après la loi de Boyle-Mariotte, le produit de la pression par le volume est constant. Lorsque la pression diminue le volume augmente inversement proportionnelle. Pour une quantité d'air donnée, son volume augmente de 20 % au niveau de l'altitude de croisière d'un vol long courrier (76). Les cavités closes sont donc soumises à d'importantes variations de pression. Ainsi, lors du rapatriement de malades du CHRU de Pointe-À-Pitre Abymes vers la métropole, nous avons pu constater une accélération du goutte-à-goutte des perfusions, obligeant à resserrer les tubulures pour compenser la surpression du flacon par rapport au milieu ambiant, puis rouvrir à la descente. De même un patient intubé en vol risque de

s'extuber à l'arrivée si nous ne regonflons pas son ballonnet. Fréchette note qu'il se produit au niveau des sondes d'intubation une variation visible de 15 % du volume du ballonnet à la montée et un dégonflement excessif à la descente (76).

Ces constatations physiques sont également de mise pour l'organisme.

Les manifestations ORL de compression/décompression sont assez fréquentes. Ainsi, il n'est pas rare de constater une sinusite aigue s'il y a obstruction des orifices sinusiens ; le mécanisme est alors similaire aux sinusites par accident de plongée. Il est possible de retrouver une otite moyenne aigue par augmentation du volume d'air contenu dans l'oreille moyenne si la trompe d'Eustache est défectueuse. Certaines personnes se plaignent de douleurs dentaires par aërodontalgies en général à partir de 1500 m.

Les ballonnements intestinaux sont eux aussi fréquents, par augmentation du volume des gaz bien que la position assise prolongée y participe. Cet accroissement de volume des gaz va augmenter la pression intra abdominale qui gêne le retour veineux. La stase veineuse déjà importante est donc accentuée par ce phénomène. Sa réversibilité lors de la compression en phase de descente pourrait expliquer, au moins en partie la proportion importante d'embolies pulmonaires à l'arrivée ; la levée d'obstacle au retour veineux faciliterait la migration d'un thrombus.

2.2.2.3. Conséquences de l'environnement cabine sur la coagulation

L'atmosphère cabine perturbe l'ensemble de la coagulation en agissant sur diverses branches de celle-ci. Il existerait une activation des plaquettes mais aussi de la coagulation associées à une diminution de l'activité fibrinolytique. Plusieurs études retrouvent des résultats similaires confortant la véracité de leurs conclusions.

Il existe une activation des plaquettes. Le travail de Bartsch (4) a consisté à étudier des volontaires à une altitude prononcée de 4559 m et a retrouvé une diminution du temps de saignement. Nous pouvons noter qu'aucune activation de la coagulation n'a été mise en évidence. Shen (95) a observé des pilotes militaires restés en atmosphère hypoxique pendant 15 mn, à une altitude de 5000m. Il a retrouvé un état d'hypercoagulabilité par augmentation

significative des facteurs d'agrégation et de sécrétion plaquettaires (TXB₂, BTG, PF₄) ; le taux de PGI₂, vasodilatateur et antiagrégant, restant normal. De même, à propos d'un cas de thrombose veineuse profonde survenue après un long vol long-courrier, Gobin (40) a lui aussi décrit une augmentation de l'activité plaquettaire, ainsi qu'une augmentation anormale de l'activation locale de la coagulation. Certains auteurs comme Zhang (104) retrouvait déjà au microscope électronique un changement morphologique des plaquettes placées en hypoxie modérée, témoignant d'une agrégation.

D'autres études montrent de façon détaillée qu'il existe également une augmentation de la fibrinolyse associée à l'activation de la coagulation. Ainsi Bendz [(7), voir historique] a retrouvé une augmentation transitoire des fragments 1 et 2 de la prothrombine et du complexe thrombine-antithrombine ; y étaient associées une augmentation du facteur VIIa et une diminution de l'inhibiteur du facteur tissulaire. A noter que cette étude réalisée en condition artificielle reprenait les caractéristiques d'un vol long courrier de 8 heures, sur 20 volontaires sains. Une autre étude, réalisée sur des vols réels intercontinentaux et supervisée par Wolfgang Schobersberger (92) a retrouvé une augmentation des facteurs VII (proconvertine) et VIII (facteurs antihémophilique A) mais aussi du cofacteur de la ristocetine (antibiotique servant à mesurer l'aptitude des plaquettes et du facteur Willebrand intervenants dans les phénomène d'adhésion).Par contre l'étude montre une diminution de l'activité fibrinolytique par baisse de la concentration en facteur activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et hausse du facteur activateur-inhibiteur du plasminogène de type 1 (PAI-1), entraînant une modification du rapport PAI-1/t-PA. Mannuci (64) a testé des militaires au cours d'un vol en hélicoptère à des altitudes de 1200 puis 3940 puis 5060 m. Il a retrouvé comme Bendz une augmentation significative des fragments 1 et 2 de la prothrombine. Il a constaté comme Schobersberger une augmentation du t-PA, mais cette fois associée à une augmentation des facteurs inhibiteurs du plasminogène (PAI).

Ces différentes études attestent le fait qu'il existe une activation de la coagulation, au sens large du terme. Malheureusement, peu d'études ont été réalisées dans des conditions réelles de vols longs courriers.

Certains auteurs émettent des hypothèses tel que Shen (95) :

-la diminution de pression partielle en oxygène dans le sang induirait un hyperfonctionnement des plaquettes [se recoupe avec l'observation de Zhang (104)].

-les modifications hormonales induites par l'hypoxie (adrénaline, noradrénaline) entraîneraient une activation des plaquettes par le biais de protéines spécifiques.

D'autres auteurs comme Schobersberger (92) pensent que l'hypoxie altère les cellules endothéliales, activant la coagulation, et entraîne la formation de radicaux libres d'oxygène et de NO, responsables de l'activation de la coagulation.

2.3. POSITION ASSISE PROLONGEE

La position assise prolongée, même en dehors des vols aériens, est connue pour être un des facteurs majeurs prédisposant au risque thromboembolique. Simpsons (59) décrit en 1940 pendant la seconde guerre mondiale des cas d'embolies pulmonaires survenues dans les abris anti-aériens où les civils se réfugiaient pendant les bombardements de Londres. A l'époque, il rattachait ces événements à la position assise prolongée et identifiait déjà quelques facteurs favorisants dont l'obésité, l'âge supérieur à 65 ans ou les antécédents personnels de thrombose des membres inférieurs.

La position assise prolongée, jambes pendantes ou jambes croisées, entraîne une hyperviscosité, une augmentation de l'hématocrite, ainsi qu'un oedème des membres inférieurs par inertie des valvules veineuses, mises au repos des muscles des mollets et ralentissement du débit de vidange veineuse des membres inférieurs. Chez un sujet sain, après seulement une heure de position assise, Moyses (75) a montré qu'en plus d'une diminution du flux veineux, il existait une augmentation de 30 % de l'hématocrite et de 40 % du taux des protéines plasmatiques. Il en résultait une hémococoncentration et une hyperviscosité sanguine favorisant la formation d'un caillot.

Dans une étude sur les manifestations de la stase veineuse, Noddeland a remarqué que la température et le volume des mollets étaient plus élevés en immobilisation qu'en mouvement périodique des membres inférieurs (77).

Enfin, dans une simulation de vol aérien de 12 heures avec 12 volontaires sains répartis en deux groupes, un groupe de patients mobiles et un groupe de patients immobiles, Landgraf (58) a retrouvé une augmentation de l'hématocrite et une prise de volume des membres inférieurs dans les deux groupes, ainsi qu'une augmentation de la viscosité sanguine dans le groupe de patients immobiles.

En plus de ces modifications dues à l'immobilité, la position assise fait obstacle au retour veineux par compression, principalement au niveau poplité et abdominal.

D'une part, nous pouvons constater, particulièrement en classe économique, que la distance séparant les sièges n'excède pas 80 centimètres et avoisine 70 centimètres dans les vols charters (35). Il est donc difficile de s'étendre ! Il en résulte une compression importante des mollets sur le bord antérieur des fauteuils, augmentant d'autant la stase. D'autre part, l'anatomie de la circulation veineuse des membres inférieurs explique en partie la stase veineuse. La position repliée des passagers majore encore plus l'obstacle au retour veineux (38, 54, 98).

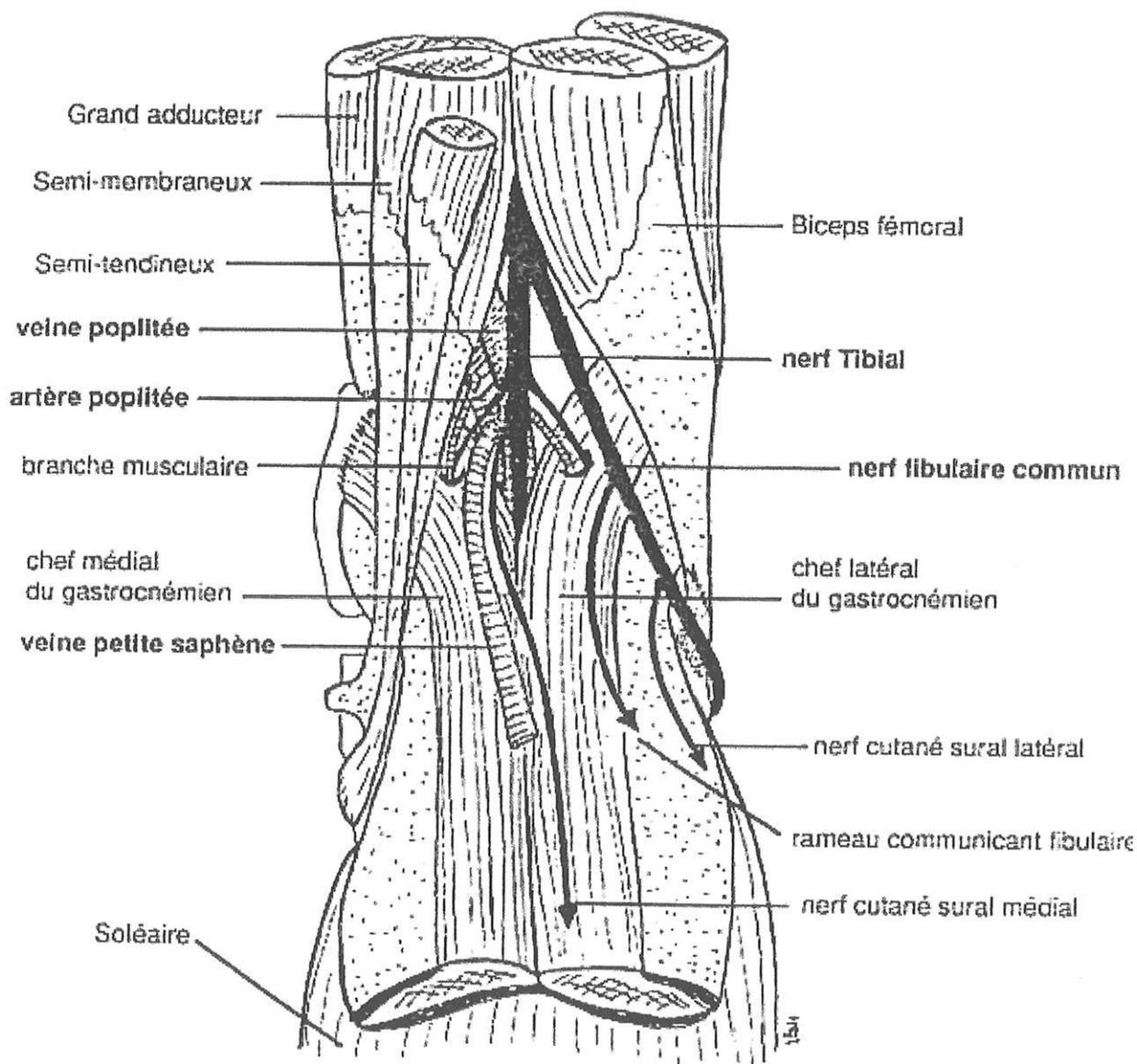
L'hémodynamique se modifie en position assise et entraîne la constitution d'un œdème. L'étude de Wright et al (103) permet d'analyser les modifications du flux veineux lors du passage de la position assise à la position debout. Elle montre que ce flux sanguin diminue de moitié lors du passage d'une position de décubitus à une position déclive, ce flux est encore plus diminué en position assise, diminuant de deux tiers ; cela étant expliqué par la gêne mécanique exercée en position assise sur le système veineux relativement compressible. Ces modifications hémodynamiques s'observent très rapidement et dès la première heure en position assise. De même, la position jambes croisées va accentuer cette gêne au drainage veineux, favorisant la stase (54).

Lorsque nous analysons le système veineux des membres inférieurs, en particulier au niveau du genou, on constate que la veine poplitée draine les veines tibiale postérieure, péronière, les veines jumelles et tibiales antérieures (voir schéma ci après). Ces veines sont valvulées. En position assise, les valvules restent ouvertes immobiles et servent uniquement à diriger le courant sanguin. Elles flottent librement dans la lumière vasculaire. Les muscles du mollet sont au repos et le débit de vidange des membres inférieurs est très ralenti (26). Le réseau tibio-péronier reçoit les veines soléaires et forme le tronc du même nom.

Quant à la tibiale antérieure, elle circule dans la loge antéro-externe pour rejoindre le tronc tibio-péronier et former ainsi la veine poplitée. Les jumelles interne et externe drainent les muscles homologues et se relient soit au réseau superficiel dans la veine saphène externe en formant avec celle-ci le tronc commun, soit au réseau profond au niveau de la poplitée. Cette dernière reçoit les veines jumelles, souvent doubles, les veines articulaires et la saphène externe. Elle chemine de l'anneau du soléaire jusqu'à l'anneau du troisième adducteur. Ses rapports anatomiques sont nombreux (voir figure ci après) au niveau d'une zone où il existe une forte sollicitation de par la mobilité articulaire du genou. Elle circule dans un losange musculaire au contact postero-interne de l'artère poplitée et du nerf tibial. Cette fosse

poplitée est fermée en superficie par un fascia poplitée. En avant, ce paquet vasculo-nerveux est au contact des parois postérieures osseuses fémorales ou tibiales, la masse musculaire délimite les parois latérales de ce losange, avec à la partie externe, le biceps fémoral, le chef latéral du gastrocnémien, et à sa partie interne, le semi-tendineux, le semi-membraneux, le grand adducteur, le chef médian du gastrocnémien, le soléaire plus en bas (constituant avec les deux chefs du gastrocnémien le muscle triceps sural).

Creux poplitée et circulation veineuse (10)



Au niveau de cette fosse poplitée, les compressions vasculaires sont possibles du fait d'une absence de protection naturelle des vaisseaux, le système veineux étant particulièrement touché de par sa nature et sa composante élastique.

La veine poplitée donne naissance à la veine fémorale superficielle, d'aspect valvule, s'étendant jusqu'à l'arcade crurale, suivant l'artère homologue en position postéro-interne au niveau du Hunter. La fémorale profonde est plus accessoire, mais draine parfois par collatéralité la veine poplitée. La fémorale commune reçoit les fémorales superficielle, profonde et la saphène interne.

Enfin, le retour veineux sanguin sera encore gêné au niveau abdominal par la contention de la ceinture de sécurité provoquant une augmentation des pressions infra-abdominales et de ce fait un obstacle au retour veineux et une baisse du débit veineux dans la veine cave inférieure. Ce mécanisme a été constaté lors d'une étude de simulation de vol aérien menée par Bagshaw (3). Ce dernier retrouvait en effet le rôle prépondérant de la ceinture comme facteur de contention sur les anses intestinales, avec une amplitude diaphragmatique nettement diminuée, conséquence accentuée par la position assise avec appui sur le bassin (66).

2.4. STRESS

Le stress favorise la formation de thrombose de façon indirecte, par la prise d'hypnotiques qui augmentent l'immobilité, et de façon directe, en entraînant, d'une part, une hyperventilation responsable de déshydratation, et d'autre part la sécrétion de catécholamines.

FACTEURS

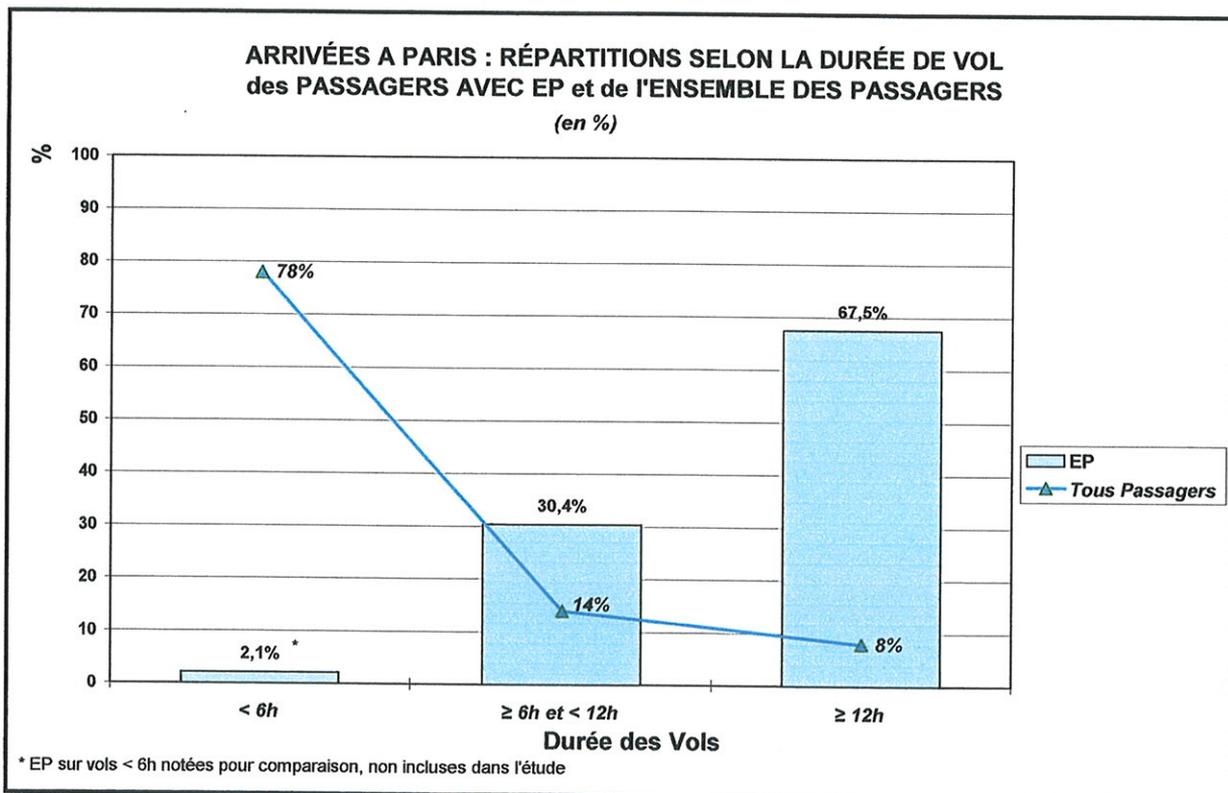
FAVORISANTS

1. FACTEURS FAVORISANTS LIES AUX CONDITIONS DE VOL

1.1. DUREE DE VOL

La durée de vol est un facteur de risque indiscutable. Le Docteur Caillard et son équipe ont mené une étude rétrospective sur l'ensemble des cas d'embolies pulmonaires prises en charge par le Service Médical d'Urgence d'Aéroports De Paris. Ce travail a été réalisé sur plusieurs années (80, 94).

Ainsi, 67 % des cas d'embolies pulmonaires ont été retrouvées sur des vols de plus de 12 heures, et 30 % sur des vols entre 6 et 12 heures. Ce qui totalise pour les vols de plus de 6 heures 95 % des cas d'embolies pulmonaires !



(76)

L'incidence calculée en fonction de la distance est de 0,01 cas par million de passagers pour les vols de moins de 5000 kms, et de 4,5 cas par million de passagers pour les vols de plus de 5000 kms.

La cassure de la courbe atteste du rôle majeur de la distance, et/ou de la durée de vol, dans le risque de thrombose.

Il faut noter que le risque d'embolie pulmonaire est amené à s'accroître avec l'augmentation des vols sans escale, du fait des nouveaux appareils qui ont plus d'autonomie. Par ailleurs le nombre de vols longs courriers ne cesse d'augmenter, entraînant par la même l'augmentation du nombre d'embolies pulmonaires.

1.2. PROVENANCE

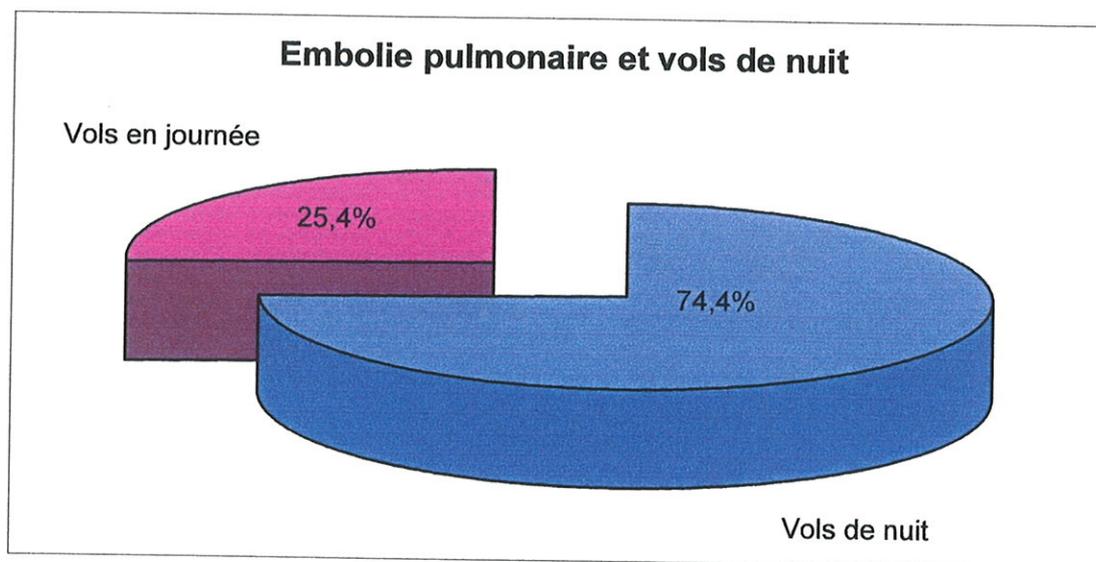
La provenance n'est quant à elle qu'un facteur de risque indirect puisqu'elle dépend de la durée de vol. Ainsi l'Océanie, l'Extrême Orient, l'île Maurice et la Réunion sont des provenances où l'incidence des embolies pulmonaires est nettement majorée. Seuls les vols en provenance d'Amérique du nord dérogent à cette règle avec une incidence moindre, en comparaison de la distance. Certaines spécificités pourraient expliquer cette différence tels que la fréquence accrue des vols, le remplissage moindre, la part réduite des vols de nuit, et une meilleure information des passagers...

Vols Longs Courriers arrivant à Paris sur la période de 1990-2002	Afrique du sud	Afrique Centrale et de l'Ouest	Amérique du Sud	Amérique du Nord	Japon	Océanie	Antilles	Ile Maurice et Réunion	Extrême-Orient
Nombre de Cas d'EP	5	6	7	7	10	16	20	26	38
Distance Moyenne	8770 km	6000 km	9760 km	9070 km	9710 km	16.190 km	7200 km	9430 km	11.050 km
Durée Moyenne de Vol	10h30min	6h30min	12h20min	10h30min	12h15min	21h	8h	12h	14h
Nombre Moyen de Passagers en Provenance	51.011/an	203.656/an	183.866/an	813.027/an	176.390/an	28.446/an	293.489/an	202.301/an	301.070/an

(76)

1.3. PLAGES HORAIRES DE VOL

Les vols de nuit ont une incidence manifeste. Toujours d'après le travail réalisé par le service médical d'aéroports de Paris, 74,4 % des passagers ayant présenté une embolie pulmonaire avaient passé la majeure partie de la tranche horaire comprise entre 23 heures et 5 heures du matin (heure du pays de provenance) à l'intérieur de l'avion.



(76)

La majoration du risque est très probablement liée à l'immobilité des passagers pendant le sommeil.

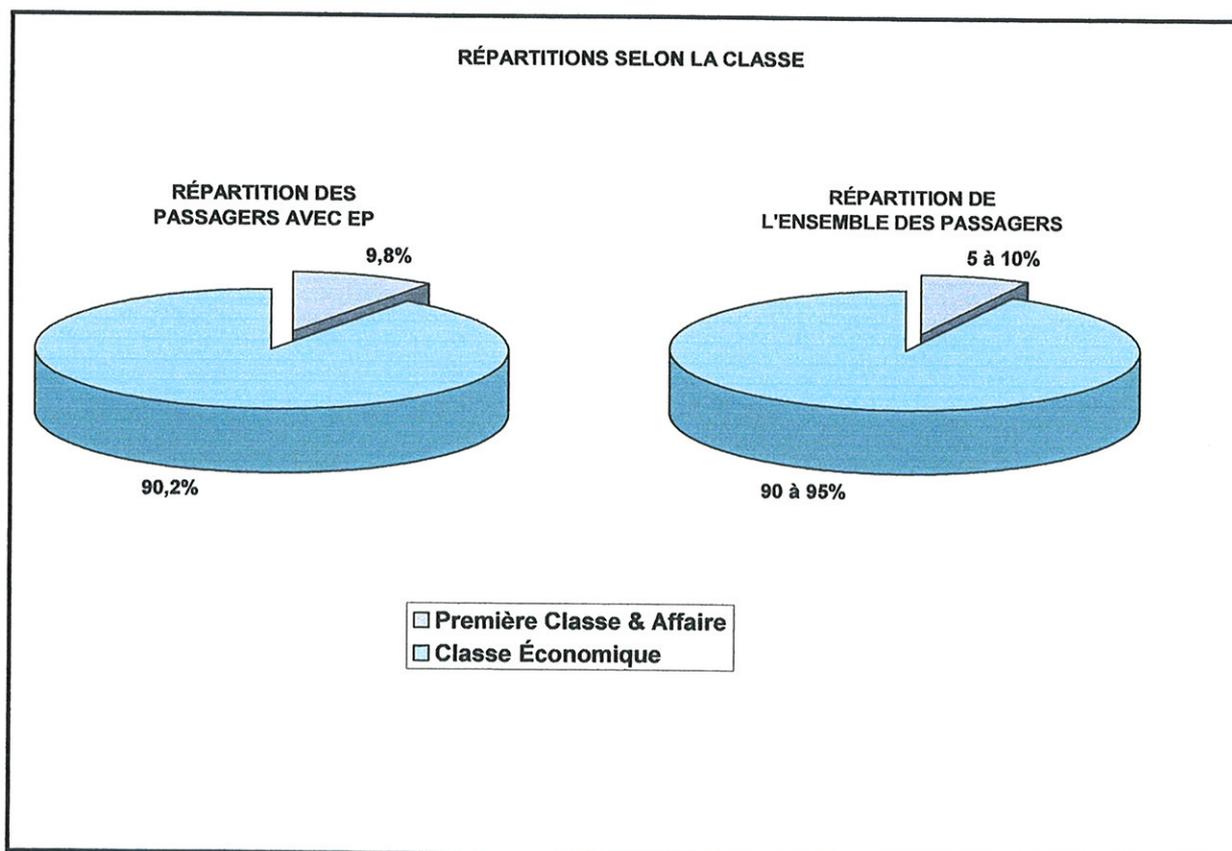
1.4. SAISONS

L'incidence de l'embolie pulmonaire est majorée en automne. Toujours d'après la même étude, la répartition d'embolies pulmonaires semble équivalente en hiver, au printemps et en été, avec 23 % des cas pour chacune d'entre elles. L'automne se détache de façon nette avec 31 % de l'ensemble des cas.

1.5. POSITIONNEMENT DANS L'AVION

Il faut tout d'abord préciser qu'il n'existe pas de différence entre les passagers de la classe affaire de ceux de la classe économique. Le dit « syndrome de la classe économique » est faux. Il faut utiliser le terme « syndrome de la station assise prolongée » ou « thrombose du voyageur ». Cette constatation a déjà été faite dans un numéro de « Thrombosis Research » (8).

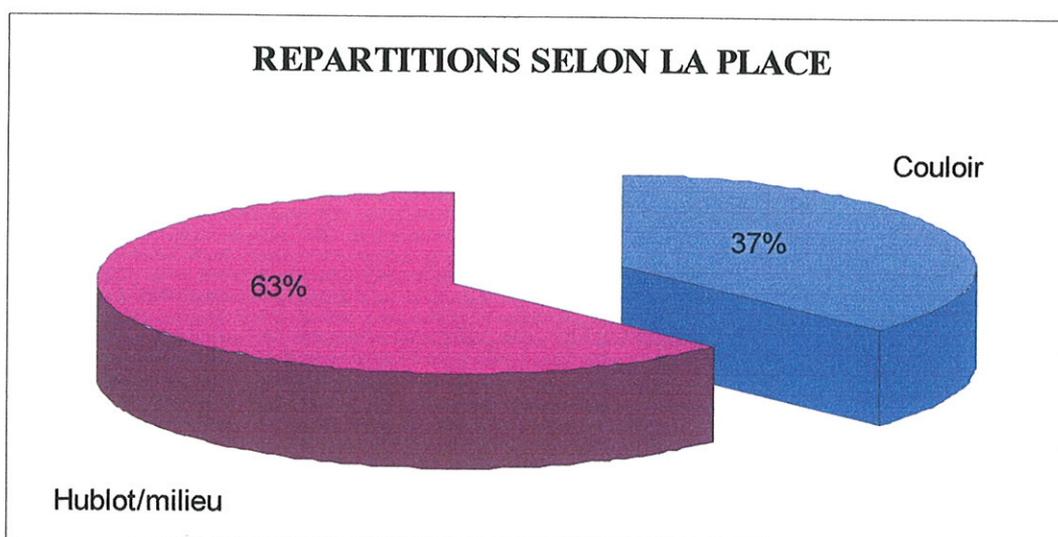
Sur les 120 embolies pulmonaires prouvées, recueillies par le service médical d'urgence d'aéroport de Paris, 90,2 % d'entre elles provenaient de passagers en classe économique. Or, cette classe représente 90 à 95 % du total des passagers. Cette comparaison montre qu'il n'existe en réalité aucune différence d'incidence entre les classes. Ce n'est que la différence du nombre de passagers entre chacune des deux classes qui modifie la répartition du nombre de cas.



(76)

Nous pourrions nous étonner de l'absence de différence du simple fait qu'il existe un confort nettement supérieur ! Toutefois, une des hypothèses pourrait être la surconsommation d'alcool, beaucoup plus facile d'accès en première classe.

Les places près des hublots sont les plus appréciées des touristes et sont même recommandées par les agences de voyage. Or, ce sont les places les plus difficiles d'accès. Ce déplacer devient particulièrement difficile, surtout lorsqu'il faut oser réveiller toute la rangée ! L'immobilité est donc nettement majorée.



(10)

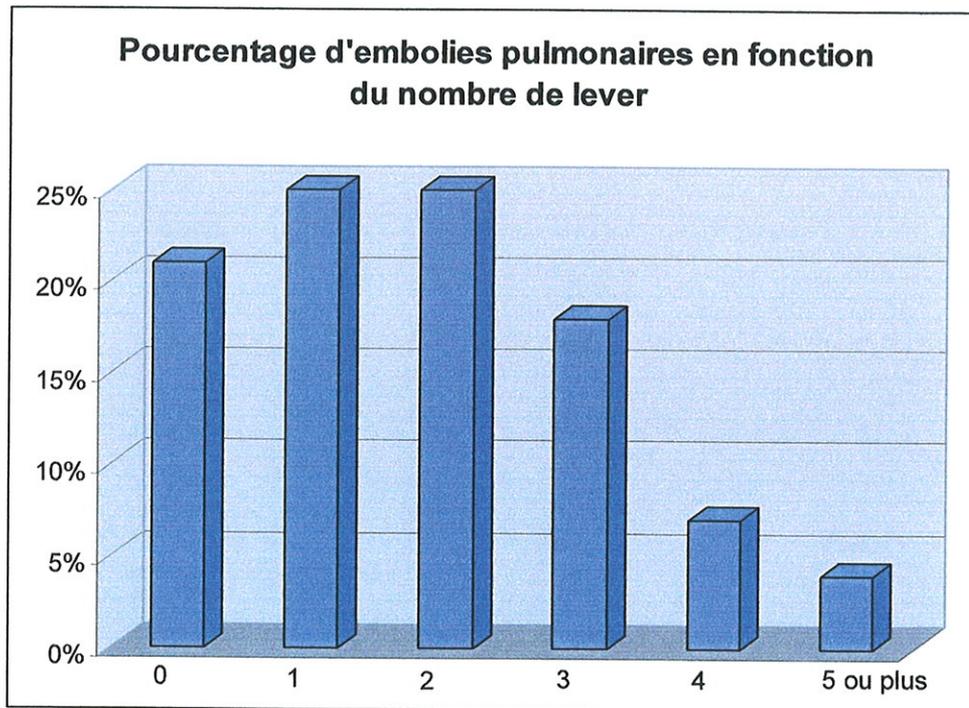
Une étude effectuée sur une population de sujets en transit sur l'île de La Réunion, s'est intéressée aux qualités de vol. Il en est ressorti que les deux tiers des passagers ayant présenté une embolie pulmonaire avaient été placés près des hublots.

1.6. IMMOBILITE

Il s'agit d'un facteur favorisant primordial dans la constitution d'un thrombus, et en particulier chez des sujets indemnes d'autre facteur de risque.

Contrairement aux transports terrestres, l'avion ne fait pas d'arrêt pendant le voyage ! Le temps d'immobilisation correspond donc au temps de vol si les passagers ne prennent pas l'initiative de se lever.

Dans l'étude de Berneau (10), un tiers des sujets atteints d'embolie pulmonaire ne s'est pas déplacé pendant toute la durée du vol, et 20 % ne se sont levés qu'une seule fois (graphique ci-dessous).



(76)

Nous pouvons constater une régression nette du nombre d'embolies pulmonaires lorsque la fréquence de levers augmente.

Dans l'étude de Lapostolle (59), les mêmes constatations sont faites, puisque 75 % des sujets victimes d'embolie pulmonaire sont restés immobiles et seulement 5 % se sont levés.

1.7. STRESS ET SOMNIFERES

L'anxiété est nettement plus importante dans les transports aériens que pour tout autre type de transport terrestre. Or, nous savons qu'elle entraîne une hyperventilation (responsable de déshydratation) et une activation plaquettaire par sécrétion de catécholamines (favorisant la formation de thrombus).

De plus, l'anxiété favorise la prise d'anxiolytique et/ou de somnifères qui, de par leur action propre, augmentent l'immobilité et donc le risque de thrombose.

1.8. BOISSONS ALCOOLISEES

Les boissons alcoolisées ont deux bonnes raisons suffisantes pour favoriser la thrombose : d'une part la déshydratation par effet diurétique et d'autre part, l'immobilité par effet sédatif.

2. FACTEURS FAVORISANTS LIES AUX PATIENTS

2.1. SEXE

Il existe une prédominance féminine nette sur les passagers victimes d'accidents thromboemboliques. Scurr et all avaient noté cette différence (93). L'étude rétrospective menée par le service médical des aéroports de Paris (76) retrouve une écrasante majorité de femmes, puisqu'elles représentent 76 % des cas d'embolies pulmonaire (série de 135 patients) tout en sachant que la proportion de femmes sur les vols longs-courriers n'est que de 40 %.

2.2. AGE

Le risque d'accident thromboembolique augmente avec l'âge, mais reste épisodique chez les moins de 40 ans, puis augmente de façon significative (59, 76).

2.3. OBESITE

Il est établi que l'obésité est un facteur de risque. Néanmoins, aucune étude sérieuse précise son incidence, ni sa physiopathologie, dans le cadre des transports aériens. Malgré tout, ce risque semble justifié par le manque de mobilité et l'augmentation de la compression abdominale.

2.4. TABAC

Bien qu'il soit interdit de fumer sur les vols commerciaux, l'imprégnation tabagique reste un facteur de risque classique d'accident thromboembolique.

2.5. IMMOBILISATION PROLONGEE

Toute situation au cours de laquelle la pompe musculaire (liée à la marche) est altérée, est associée à un risque accru de thrombose veineuse. Cela s'observe principalement dans le cas d'immobilisation d'un membre (orthopédie, neurologique etc.).

2.6. FACTEURS FAVORISANTS OBSTETRIKAUX

L'incidence des accidents thromboemboliques au cours de la grossesse est 5 à 10 fois plus élevée que les femmes nullipares du même âge.

Le post-partum (défini comme les 6 semaines suivant la délivrance) entraîne quant à lui, un risque 10 à 15 fois supérieur à celui observé durant la grossesse (scc 125).

2.7. FACTEURS FAVORISANTS CHIRURGICAUX

Le risque thromboembolique n'est pas limité à la période post-opératoire immédiate, mais persiste plusieurs semaines (50). Les chirurgies à plus haut risque sont pelviennes (utérus, prostate...) et orthopédiques (rachis, hanche, genou...).

2.8. FACTEURS FAVORISANTS MEDICAUX

2.8.1. Antécédents d'accident thrombo-embolique

Il existe un risque élevé de récurrences. Une étude réalisée en 1995 a montré que 10 % des patients ayant présenté un premier épisode d'accident thromboembolique avait récidivé dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement anticoagulant (2).

2.8.2. Insuffisance veineuse chronique

L'insuffisance veineuse est un facteur de risque modéré, mais à prendre en compte puisqu'il majore d'autant plus la stase veineuse, déjà induite par la station assise prolongée.

2.8.3. Néoplasies et hémopathies

La relation néoplasie-thrombose veineuse est clairement établie, et la découverte d'une thrombose veineuse « idiopathique » doit systématiquement faire rechercher une néoplasie. Environ 10 % des patients victimes d'une thrombose veineuse idiopathique développent un cancer l'année suivante (33).

Dans ce cadre, les facteurs responsables de thrombose veineuse peuvent être : des anomalies des fonctions plaquettaires, la sécrétion par la tumeur de substances procoagulantes (facteur tissulaire, cystine-protéase) ou encore la présence d'anticoagulants circulants, etc. La tumeur peut également comprimer directement un axe veineux.

Les néoplasies les plus à risque sont ovariennes, pancréatiques, hépatiques (tumeurs primitives) cérébrales, colorectales, gastriques, prostatiques, etc. En fait, tous les cancers sont des facteurs de haut risque d'accident thromboembolique.

Les syndromes myéloprolifératifs (polyglobulie, thrombocytémie, leucémie) sont eux aussi fortement à risque (33).

2.8.4. Cardiopathies évoluées

Toute cardiopathie évoluée est un facteur de risque, dont notamment, l'infarctus du myocarde en cours de constitution, les valvulopathies mitrales, l'insuffisance cardiaque sévère (22).

2.8.5. Cirrhose hépatique

La cirrhose hépatique entraîne un déficit en antithrombine III, en protéine C ou S (22).

2.8.6. Syndrome néphrotique

Il s'accompagne le plus souvent d'une thrombose de la veine rénale.

2.8.7. Antécédents d'accident vasculaire cérébral (A.V.C.)

Le risque de thrombose veineuse et de récurrence d'A.V.C. est majoré dès lors que le patient a présenté un premier épisode d'A.V.C.

2.8.8. Maladies inflammatoires digestives et maladies de système

Les maladies de Crohn et rectocolite hémorragique ont un risque de maladie veineuse thromboembolique multipliée par 3 (11).

Les maladies de système, telles que la maladie de Behçet, de Buerger, ou encore le lupus érythémateux disséminé (surtout en présence d'anticorps antiphospholipides), sont connues pour leur risque de thrombose veineuse (13).

2.8.9. Maladies métaboliques

Nous retrouvons dans ce groupe : la goutte, le diabète, l'homocystéinurie et l'hyperuricémie (22).

2.8.10. Autres causes médicales

- Syndrome infectieux
- Hernie hiatale
- Le syndrome de Cockett, dû à une compression de la veine iliaque gauche par l'artère iliaque droite, explique anatomiquement la plus grande fréquence de phlébite au membre inférieur gauche (22).

La prise d'héparine de bas poids moléculaire est recommandée 2 heures avant le vol et à dose isocoagulante (Caillard ADP 1999).

Le Docteur Caillard a proposé une stratégie prophylactique, en accord avec les données actuelles de la littérature. D'autre part, une liste de conseils aux voyageurs a été éditée par le service médical aéroport de Paris (voir annexe 1).

	FACTEURS DE RISQUES	MESURES PROPHYLACTIQUES
Elevé	Antécédents de phlébite ou d'EP Chirurgie / Traumatisme récents Pathologie cardiaque décompensée Paralysie des membres inférieurs Grossesse ou post-partum récent Pathologie thrombogène (cancers actifs, anomalie de la coagulation...)	Information Mesures comportementales Bas de contention de classe 3 HBPM 2h avant départ
Modéré	Age \geq 50, Obésité, Insuffisance veineuse des MI Traitement oestroprogestatif + Tabac Vol \geq 11 h	Information Mesures comportementales Bas de contention de classe 2 Aspirine ?
Faible	Passager jeune, sans ATCD Vol \geq 6h, < 11h	Information Mesures comportementales Aspirine ?

(94)

La règle élémentaire, mais qui n'est pas encore appliquée par toutes les compagnies aériennes, est l'information et la diffusion des conseils comportementaux. Ils sont simples et accessibles à tout les passagers.

Le problème principal reste celui des mesures prophylactiques nécessitant une prescription médicale avant de prendre l'avion (héparine de bas poids moléculaire, bas de

CAS
DE MADAME R.

1. Présentation de Madame R.

1.1. Age 44 ans en 2002

1.2. Profession coiffeuse

1.3. Antécédents familiaux (la patiente a 3 frères et 5 sœurs)

Père décédé à 69 ans d'un infarctus (1993).

Mère : stripping bilatéral à l'âge de 60 ans.

Chez un des frères : stripping à l'âge de 24 ans.

Chez une sœur de son père : notions d'une embolie pulmonaire et d'un accident vasculaire cérébral.

1.4. Antécédents personnels

1.4.1. Antécédents médicaux

Insuffisance veineuse avec plusieurs épisodes de paraphlébites.

Suspicion de thrombose veineuse poplitée gauche en avril 2000, non retrouvée à l'écho-doppler, et à D-dimères négatifs (220 ng/ml). Nous avons noté la présence d'une hypofibrinogénémie isolée, à 0,93 g/l (2-4,5).

Eczéma variqueux aggravé par le port de bas de contention.

1.4.2. Antécédents chirurgicaux

Stripping bilatéral des saphènes, en 1995, compliqué d'hématomes multiples aux membres inférieurs. Un contrôle échodoppler en avril 2000 retrouvait une récurrence variqueuse des saphènes externe et interne gauches, déjà présente en janvier 2000. Une phlébectomie ambulatoire des saphènes interne gauche puis externe gauche en fonction des résultats de la première devait être réalisée courant automne 2002.

1.4.3. Antécédents obstétricaux

Première grossesse en 1982 avec accouchement eutocique, compliquée d'une hémorragie de la délivrance qui a nécessité la transfusion de concentrés globulaires.

Deuxième grossesse en 1987 avec accouchement eutocique, également compliqué d'une hémorragie de la délivrance, mais qui n'a pas nécessité de transfusion sanguine.

1.4.4. Facteurs de risque thromboembolique

En dehors de ceux déjà sus cités, dont la profession, nous pouvons noter la notion d'un tabagisme d'une dizaine de cigarettes par jour. Il n'a pas été retrouvé de notion de contraception orale, ni d'obésité, ni de dyslipidémie, ni de diabète.

1.4.5. Allergies β lactamines.

2. Histoire de la maladie

Madame R. âgée de 44 ans a effectuée un voyage au Brésil fin octobre-début novembre 2002. Les vol allé et retour ont duré environ 10 heures. Le séjour sur place était d'une semaine.

48 heures avant le vol retour, Madame R. a ressenti une douleur modérée du mollet gauche, avec une sensation d'oppression thoracique fugace. Compte tenu de la faible intensité des signes fonctionnels, la patiente n'a pas demandé d'avis médical.

A son retour, la douleur au mollet gauche a persisté, suivie de l'apparition progressive d'une dyspnée la veille de son hospitalisation. Le 7 novembre, apparaît un épisode de lipothymie au levé, qui motive Madame R. a consulter. Un échodoppler est réalisé en ville, le 9 octobre, qui retrouve une thrombose superficielle poplitée gauche. Devant l'association de cette thrombose veineuse et de signes fonctionnels évoquant une possible embolie pulmonaire (dyspnée et lipothymie au levé), Madame R. est hospitalisée en urgence, dans le service de cardiologie du centre hospitalier de Tulle (chef de service : Docteur Goburdhun).

3. Hospitalisation du 9 /11/02 au 18/11/02 dans le service de cardiologie du centre hospitalier de Tulle (Docteur Goburdhun)

3.1. Examen clinique d'entrée

La patiente se plaint d'une douleur au mollet gauche et d'une dyspnée de repos modérée.

Madame R. est en très bon état général. L'examen cardiovasculaire retrouve un mollet gauche discrètement augmenté de volume, chaud et douloureux à la palpation. Les pouls périphériques sont tous perçus. Les bruits du cœur sont réguliers, sans souffle. Il n'y a pas de signe d'insuffisance cardiaque gauche ni droite.

La tension artérielle est à 14/08 aux 2 bras, le pouls à 68. Le poids de la patiente est 59 kg.

3.2. Examens para cliniques

3.2.1. Electrocardiogramme

Sinusal, régulier à 64 pulsations/min.

Axe vertical.

Présence d' S1Q3.

3.2.2. Biologie

-Gaz du sang : ils montrent une hypoxie (PaO₂ : 65 mmHg) associée à une hypocapnie (PaCO₂ : 32 mmHg).

-D-Dimères : négatifs (170 ng/ml), recontrôlés 12 heures après toujours négatifs.

-Numération formule sanguine normale : leucocytes à 9500/mm³ ; hémoglobine à 13,9 g/l, normocytaire, normochrome ; hémocrite à 41,6 % ; plaquettes à 191000.

-Coagulation : TP à 66 % ; TCA à 41 s ; fibrinogène à 1,13 g/l, recontrôlé à 1,12 g/l (normale entre 2 et 4,5).

-Ionogramme normal : sodium à 143 mmol/l ; potassium à 4,7 mmol/l ; chlore à 108 mmol/l ; calcium à 85 mg/l, (87-105) ; phosphore à 36 mg/l ; magnésium à 18 mg/l.

-Fonction rénales normales : urée à 4,66 mmol/l ; clairance de la créatinine à 75 ml/min.

-CRP à 2 mg/l.

-Protidémie à 67 g/l ; électrophorèse des protéines normale.

-Glycémie à 5,2 mol/l.

-Enzyme musculaire: CPK à 43 UI/l

-Bilan hépatique normal : TGO à 16 UI/l ; TGP à 28 UI/l ; γ GT à 29 UI/l ; LDH à 161 UI/l.

-Bilan lipidique normal : cholestérol total à 1,81 g/l ; LDL à 1,10 g/l ; HDL à 0,53 g/l.

-Bilan thyroïdien normal : TSH à 1,07 mUI/l.

3.2.3. Imagerie

-Radiographie thoracique : index cardiothoracique normal et discret syndrome bronchique.

-Angioscanner thoracique : il retrouve une hypodensité endoluminale de la branche lobaire supérieure droite, associée à un trouble ventilatoire postérobasal gauche.

-Scintigraphie pulmonaire : elle corrobore les résultats de l'angioscanner, avec la constatation d'anomalies perfusionnelles sous segmentaires diffuses et bilatérales, associées à un petit défaut postéro basal gauche.

-Echodoppler cardiaque : le ventricule gauche est normal. La fonction ventriculaire gauche est normale. Il n'y a pas de dilatation des cavités droites. Le doppler ne retrouve pas d'hypertension artérielle pulmonaire.

3.3. Examens complémentaires étiologiques

-Marqueurs tumoraux négatifs : Ca 125 à 9 UI/l ; Ca 19.9 à 5 UI/l ; α foetoprotéine à 2 UI/l ; antigène carcino-embryonnaire à 0 UI/l.

-Echographie abdomino pelvienne normale hormis 2 petits kystes non compliqués des ovaires droit et gauche.

-Consultation gynécologique et frottis cervico-vaginal normaux.

-Mammographie normale.

-Facteurs de thrombophilie : anti thrombine III normale à 97 % ; protéine C normale à 97 % ; protéine S normale à 86 % ; facteur Dahlback normal à 2,76 secondes ; absence de résistance à la protéine C activée ; absence de mutation Arg506 Gln du facteur V ;

Les anticorps anti-cardiolipines de classe IgG et anti-phospholipides de classe IgG ont été retrouvés positifs, respectivement à 31 U GPL/ml et 16 U GPL/ml (absence d'anticorps si inférieur à 10). Ils ont été recontrôlés 5 jours plus tard à la limite supérieure, respectivement, 11 U GPL/ml et 13 U GPL/ml.

Une hypofibrinogénémie a été constatée à 2 reprises, respectivement à 1,13 puis 1,12 g/l, pour une normale entre 2 et 4,5.

3.4. Traitement de sortie

Le jour de sa sortie, le contrôle échodoppler révélait la disparition de toute thrombose des membres inférieurs. La patiente est sortie du service sous préviscan et bas de contention. Les résultats du contrôle en anticorps anti-cardiolipines et anti-phospholipides n'étaient pas encore connus le jour de sa sortie. Une enquête familiale avait été proposée dans le cas où ceci se maintiendrait positifs (compte rendu du Docteur A. Guillon).

4. Evolution de Madame R

Lors d'un contrôle échodoppler en juin 2003, l'angiologue (Aurillac) de Madame R. a demandé un avis auprès du Docteur Ruivard (service de médecine interne du CHU de Clermont Ferrand) afin de refaire le point sur le bilan thrombophylique initial (Ac anticardiolipine et antiphospholipide retrouvés positifs sur le premier prélèvement et négatifs sur le deuxième) et la nécessité d'un geste chirurgical sur ses varices (une phlébectomie des saphènes interne et externe gauches avait été programmée pour l'automne 2002, mais annulé à la suite de l'épisode thromboembolique).

5. Bilan thrombophylique complémentaire réalisé l'été 2003 au CHU de Clermont-Ferrand

5.1. Consultation du 3 juillet 2003 (Docteur Ruivard):

« [...] Madame R. se plaint d'œdème du membre inférieur gauche, important lors du maintien de la station debout prolongée et d'une dyspnée d'effort depuis l'embolie pulmonaire. Il n'y a pas de photosensibilité, pas de syndrome de Raynaud, pas d'aphtose bucale, pas de livédo.

A l'examen, la patiente pèse 60 Kg pour une taille de 1 m 65, a une tension artérielle à 115/60 mmHg. L'auscultation cardiaque ne retrouve pas de souffle cardiaque. L'examen retrouve la présence de nombreuses varices, y compris au niveau des cuisses, mais pas d'œdème des membres inférieurs. Le diamètre des deux jambes est identique. [...] »

Le bilan thrombophylique sous préviscan, dans un premier temps est le suivant :

-Anticorps β 2GP1 négatifs (IgG et IgM); anticorps antinucléaires négatifs (IgG); anticorps anti DNA négatifs (IgG); anticorps anticardiolipides négatifs (IgG et IgM); absence de mutation G20210A du gène de la prothrombine (facteur II). Les antigènes HBs et les anticorps HVC sont négatifs.

-Il a par contre été noté une hyperhomocystéinémie modérée à 16,7 μ mo/l (normale inférieure à 15), mais compte tenu de l'absence de déficit en folates érythrocytaires, cette anomalie n'a pas été retenue comme pouvant être thrombophylique.

-D'autre part, il a été constaté une hypofibrinogénémie à 1,17 g/l, qui sera recontrôlée après arrêt du préviscan. Le reste du bilan de coagulation était normal : TCA à 34 s (témoin à 32 s); TP à 47 % sous préviscan; facteur 8 coagulant à 121 %; facteur 11 à 87 %.

Après arrêt du préviscan relayé par kardégic, il n'a pas été retrouvé d'anticoagulant circulant (de type lupique), ni de déficit en protéine C activé.

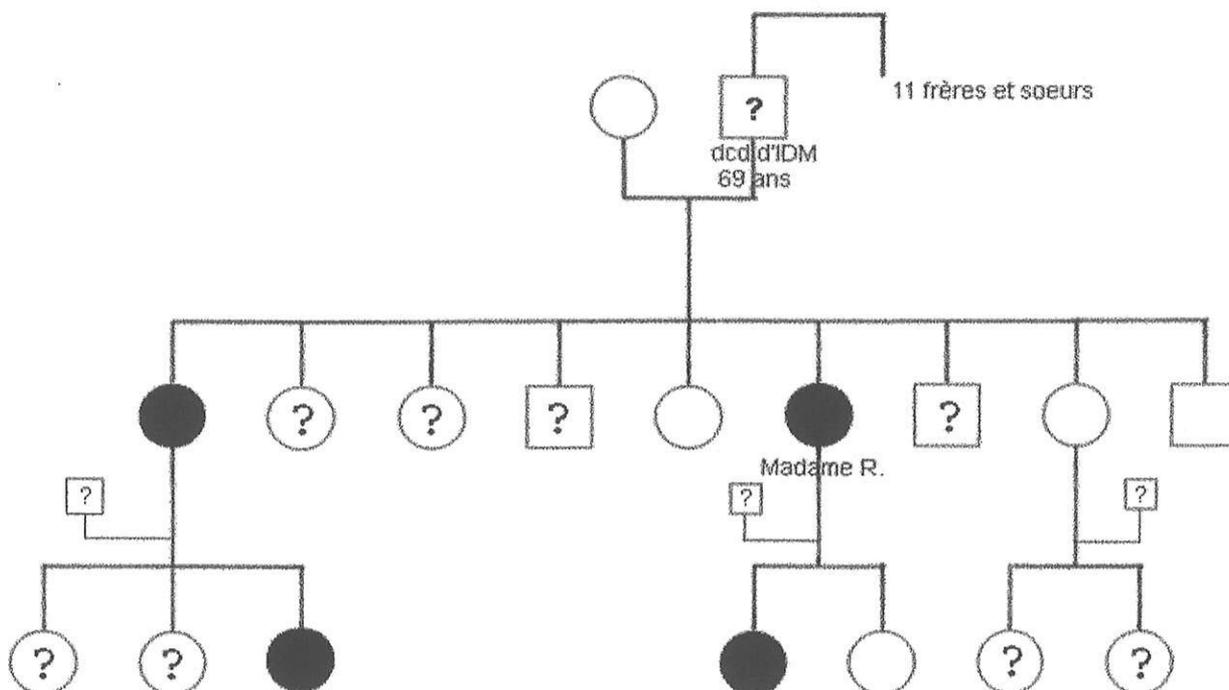
5.2. Etude du fibrinogène après arrêt du préviscan et du kardégic :

Le bilan réalisé en septembre 2003 est le suivant :

TCA normal à 30s (témoin à 32s) ; TP normal à 99% ; temps de thrombine allongé à 48s (témoin à 24s) ; temps de reptilase normal à 25s (témoin à 24s) ; hypofibrinogénémie à 1,12g/l. Dans le doute d'un prélèvement hépariné, de nouveaux dosages ont été réalisés une semaine après, identiques aux précédents. D'autre part, le dosage du fibrinogène a été effectué par quatre méthodes différentes [dérivée du TP contrôlée chronométrie/Multifibren-Date/BCS ; chronométrie/Multifibren-Date/BCS ; chronométrie/kit OT Fibriquick^o/automate STA ; méthode turbidimétrique/kit PT-Fib IL/automate ACL et enfin néphélométrie (antigène)], qui ont abouti aux mêmes conclusions.

6. Arbre généalogique (réalisé par le Docteur Ruivard)

Devant la présence de ce dysfibrinogène, un dépistage familial a été effectué, par la mesure du temps de thrombine (allongé) et un du fibrinogène (bas). Les résultats observés sur l'arbre généalogique sont typiques d'une transmission autosomique dominante (un enfant sur deux). La recherche de la mutation spécifique de ce dysfibrinogène est en cours.



DISCUSSION

1- RELATION ENTRE L'ACCIDENT THROMBOEMBOLIQUE (ATE) DE MADAME R. ET LE VOL LONG-COURRIER ALLE-RETOUR AU BRESIL :

1.1. FACTEURS DE RISQUE DE MADAME R. EN AUTOMNE 2002 :

Nous pouvions noter plusieurs cas de thromboses veineuses superficielles dans les antécédents de Madame R. Elle présentait donc un facteur de risque élevé d'ATE. Deux autres facteurs de risque, modérés, y été associés, a savoir une insuffisance veineuse sévère et un tabagisme.

La durée de vol de 10 heures était elle-même un facteur favorisant. Rappelons que le risque est exponentiel à la durée. 95 % des embolies pulmonaires recueillies par le service médical d'Aéroport De Paris se sont formées sur des vols de plus de 6 heures. De plus, le vol allé s'est effectué de nuit, ce qui augmente le risque par diminution de la mobilisation des passagers.

A noter que la patiente n'avait pris aucun traitement particulier.

Au total, Madame R. cumulait les facteurs de risque thromboembolique ; au nombre de cinq. Par risque décroissant, le premier est la notion de plusieurs thromboses veineuses superficielles dans ses antécédents, puis l'insuffisance veineuse sévère, le tabagisme et enfin les deux vols long-courriers de 10 heures, dont le premier effectué de nuit.

1.2. MOYENS DE PREVENTION MIS EN PLACE :

Compte tenu de ses antécédents, Madame R avait été informée du risque thromboembolique lié aux vols long-courriers. D'après l'interrogatoire, la patiente connaissait parfaitement bien les mesures prophylactiques comportementales et physiques.

Madame R. avait sur les deux vols une place accédant directement aux couloirs. Elle a ainsi pu se lever fréquemment, sauf sur le vol allé ou elle s'est endormie.

L'hydratation a semble t'il était suffisante puisque la quantité de boisson (non alcoolisée) a été évaluée, par la patiente, à 2l.

Néanmoins, les bas de contention n'ont pas été maintenus, car la patiente ne les supportait pas.

Il n'y a pas eu de prévention pharmacologique (acide acétylsalicylique et/ou héparine de bas poids moléculaire). Si nous nous référons au « prévention en fonction des facteurs favorisants » du Docteur Caillard (ADP), une HBPM y était indiquée. Malheureusement, il n'y a pas de recommandation officielle, ni d'autorisation de mise sur le marché des HBPM et/ou de l'aspirine en prévention du risque thromboembolique lié aux vols long-courriers.

1.3. LIENS ENTRE LE VOYAGE AU BRÉSIL ET L'ACCIDENT THROMBOEMBOLIQUE DE MADAME R. :

Les premiers signes fonctionnels (douleur modérée du mollet gauche avec sensation d'oppression thoracique fugace) sont apparus cinq jours après l'arrivée au Brésil. Il n'y a pas eu d'autre facteur favorisant que ceux sus-décrits. Le délai d'apparition s'intègre à la moyenne, puisque la majorité des cas sont découverts dans les quinze jours suivant le vol, la moyenne se situant entre le deuxième et le quatrième jour. Le vol retour s'est effectué 48 heures après l'apparition des premiers signes. De retour en France, l'aggravation rapide de la douleur au mollet gauche, suivie de l'apparition d'une dyspnée puis d'une lipothymie, a conduit au diagnostic de thrombose poplitée gauche, avec embolie pulmonaire. Le diagnostic a été posé dans la semaine suivant le retour de Madame R.

En analysant l'histoire de la patiente, nous pouvons supposer que la thrombose veineuse est apparue cinq jours après le vol allé, probablement déjà compliquée d'une migration embolique minime soit elle (oppression thoracique fugace). Le vol retour a alors participé à l'aggravation de la thrombose veineuse (augmentation de la douleur au mollet gauche), compliquée d'une nouvelle migration pulmonaire, dont la symptomatologie était beaucoup plus « parlante » (dyspnée, épisode de lipothymie). Cette chronologie d'apparition n'est qu'une hypothèse et ne pourra jamais être confirmée.

En conclusion, l'association des facteurs de risque personnels et des deux vols long-courriers de 10 heures, dont le premier de nuit, a contribué à la formation d'une thrombose

veineuse, avec embolie pulmonaire et ce, malgré la mise en œuvre au moins partielle, des moyens de prévention.

2- POURQUOI LES D-DIMÈRES SONT ILS RESTES NÉGATIFS ?

La positivité des D-dimères est réputée peu spécifique de l'embolie pulmonaire. Par contre, sa négativité permet de pouvoir l'exclure de façon quasi systématique. Pour notre patiente, comment pouvons nous expliquer les résultats négatifs et à deux reprises du test ?

2.1. RAPPELS SUR LES D-DIMÈRES ET LES DIFFÉRENTES TECHNIQUES D'ANALYSE (schémas annexes 2 et 3)

La fibrine est le constituant principal du thrombus. Sa formation est rapidement suivie d'une activation du système fibrinolytique, conduisant à la génération de plasmine et à la lyse du caillot de fibrine. La dissolution de la fibrine libère des produits de dégradation spécifiques comme les D-dimères, lesquels peuvent être aisément mesurés dans le plasma, grâce à des anticorps monoclonaux dirigés contre les épitopes contenant le fragment D-D (voir schéma annexe 3).

Le tableau suivant (14) récapitule les sensibilités et spécificité des principaux tests utilisés :

TABLEAU

Performances de quelques tests rapides de dosage des D-dimères pour le diagnostic de thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'embolie pulmonaire (EP)

Test (Laboratoire)	Nombre (TVP/EP)	Sensibilité %	Spécificité %
Tests ELISA			
Instant IA (Stago)	1 549/686	92	54
Vidas DD (Bio-Mérieux)	1 504/532	98	42
Nycocard (Nycomed)	938/337	92	45
Tests au latex			
SimpliRED (Agen)	2 303/567	85	69
Liatest (Stago)	1 113/370	95	39
MDA (Organon Teknika)	642/133	96	46
Minutex (Biopool)	565/264	89	58
DDPlus (Dade Behring)	481/154	95	46
Tinaquant (Boehringer Mannheim)	286/162	99	40
Turbiquant (Dade Behring)	183/19	89	57
LPIA D-Dimer (Mitsubishi)	87/42	95	69
Nephelotex (Biopool)	87/42	98	65

La technique par Liatest a été utilisée par le laboratoire de l'Hopital de Tulle, pour analyser les D-dimères de Madame R.

Le dosage du test est basé sur l'augmentation de la turbidité d'une suspension de microparticules de latex mesurée par photométrie. Lorsque des microsphères de latex sur lesquelles sont fixées par covalence des anticorps monoclonaux spécifiques du D-dimère, sont mis en présence du D-dimère du plasma à tester, la réaction antigène-anticorps entraîne une agglutination de ces microsphères. Ce phénomène induit une augmentation de la turbidité du mélange réactionnel et donc, une élévation de l'absorbance du milieu. L'amplitude de cette augmentation est fonction de la quantité de D-dimères contenus dans le plasma testé (62).

2.2. RESULTATS ET PLACE DES D-DIMERES DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIC

Comme nous le voyons dans ce tableau, la sensibilité du Liatest est de 95 %. Ainsi, un taux plasmatique de D-dimères inférieur à 500µg/l permet d'exclure un évènement thrombo-embolique aigu, pour peu que la probabilité clinique ne soit pas élevée, ce qui est le cas de 90% des patients avec suspicion de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire aux urgences (82). Enfin, en raison de la variété des affections qui induisent la production de fibrine (inflammation, nécrose, infection, cancer), la spécificité des D-dimères n'est que de 39%, ce qui représente un taux de faux positifs de 61 %. Un taux élevé de D-dimères n'a donc aucune valeur diagnostic. L'intérêt du test réside donc dans le dépistage des thromboses et embolies pulmonaires.

Jusqu'à la fin des années 90, l'algorithme proposé dans la maladie thrombo-embolique veineuse associait le dosage des D-dimères en première intention, à l'échodoppler des membres inférieurs en deuxième intention, dans le cadre de D-dimères positifs. Depuis la publication de plusieurs cas d'embolies pulmonaires massives à D-dimères négatifs et sans thrombose veineuse retrouvée à l'échodoppler, cette stratégie diagnostic a été remise en cause à plusieurs reprises. Le cas de Madame R. met bien en défaut le diagnostic d'exclusion des D-dimères négatifs. Si la probabilité clinique d'embolie pulmonaire n'avait pas été importante, seule la thrombose poplitée aurait été retrouvée ! Toutefois, la présence d'une thrombose veineuse objectivée par l'échodoppler a permis de ne pas tenir compte des D-dimères négatifs (résultats forcément incohérents) dans la stratégie diagnostic de l'embolie pulmonaire.

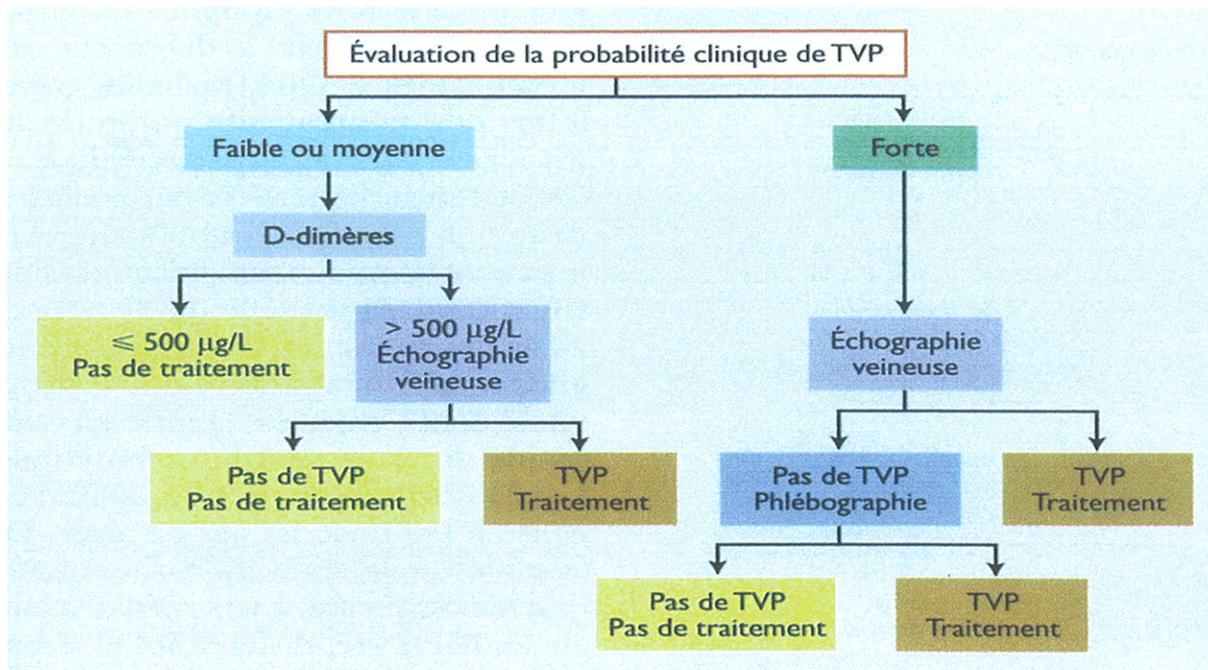
A l'heure actuelle la clinique revient au devant de la scène. Les dernières recommandations tiennent compte de la probabilité clinique de thrombose veineuse et/ou d'embolie pulmonaire. A l'image de notre cas, la forte probabilité d'embolie pulmonaire (présence d'une thrombose veineuse avec dyspnée, lipothymie puis S1Q3 à l'électrocardiogramme, hypoxie-hypocapnie aux gaz du sang) a fait réaliser, malgré les D-dimères négatifs à deux reprises, un angioscanner thoracique et même une scintigraphie pulmonaire, qui ont retrouvé une embolie pulmonaire bilatérale.

Lorsqu'il y a une forte suspicion d'embolie pulmonaire, les dernières recommandations ne se base pas sur les D-dimères, mais sur l'échodoppler des membres inférieurs. Si celui-ci est négatif, une phlébographie sera indiquée dans le cadre d'une

probabilité de thrombose veineuse ; une scintigraphie pulmonaire ou un scanner hélicoïdal dans le cadre d'une probabilité d'embolie pulmonaire (71, 82). Dans ces cas, les D-dimères, ne risqueront pas d'influer le diagnostic, puisqu'ils ne sont pas recherchés !

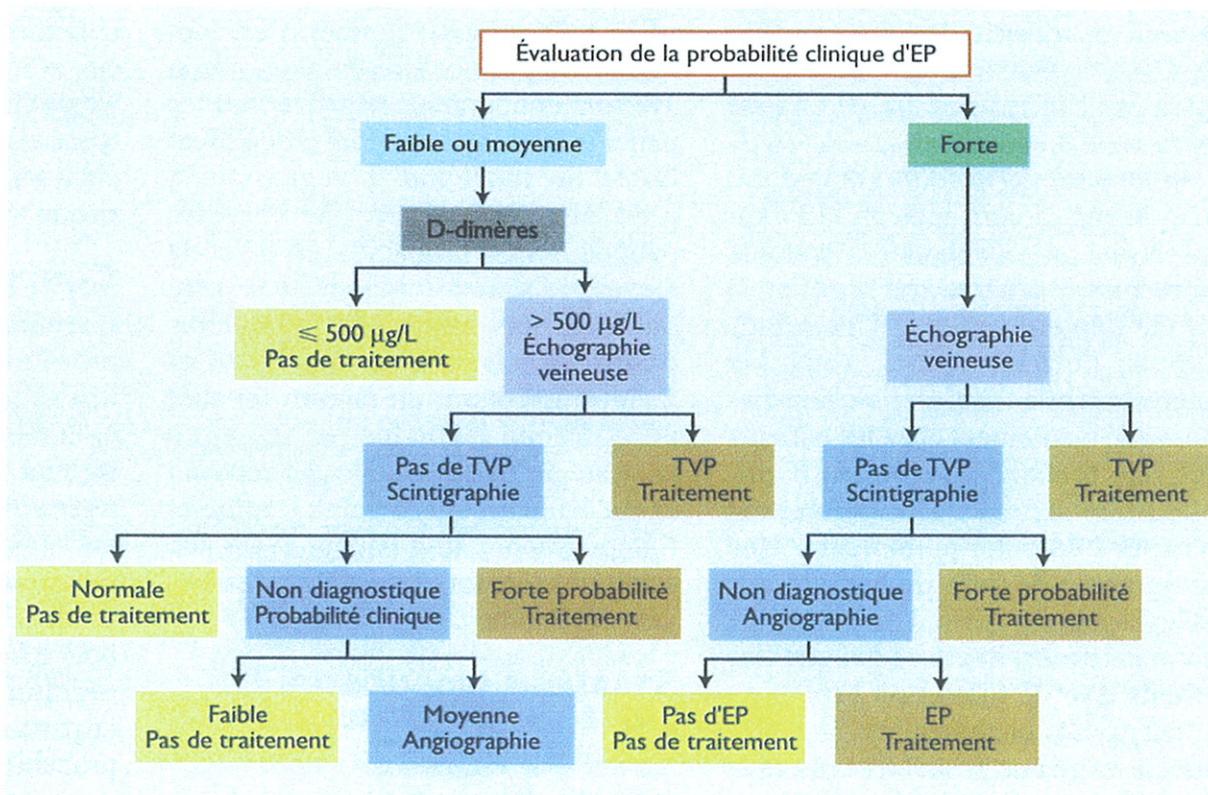
Par contre, lorsque la probabilité est faible ou « moyenne », que ce soit pour la suspicion de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire, les D-dimères sont au premier plan de l'arbre décisionnel. S'ils sont négatifs ($\leq 500 \mu\text{g/l}$) le diagnostic de thrombose et/ou embolie pulmonaire est alors exclu (71, 82). Or, chez notre patiente, nous avons noté dans ses antécédents, la présence d'une suspicion de thrombose veineuse poplitée gauche en avril 2000. Celle-ci avait été infirmée par l'écho-doppler et la négativité des D-dimères. Mais, compte tenu de ses antécédents et de la suspicion clinique, un traitement de thrombose veineuse superficielle a été réalisé. Rétrospectivement, en connaissant la présence du dysfibrinogène (probablement en cause dans la fausse négativité des D-dimères), les D-dimères étaient-ils réellement négatifs ? Le traitement par héparine de bas poids moléculaire a masqué l'évolution d'une éventuelle thrombose non diagnostiquée. Nous n'aurons donc pas de réponse à cette question. Toutefois, nous savons dorénavant, que l'arbre décisionnel sus cité, n'est pas valable dans le cas de Madame R. D'autres cas similaires ont été décrits (71). Que ce soit en rapport avec un dysfibrinogène ou non, les conséquences cliniques encourues sont nous semble-t-il, suffisamment graves pour ne pas remettre en question la négativité des D-dimères chaque fois que la clinique l'impose et pas seulement dans le cadre d'une suspicion forte de thrombose et/ou embolie pulmonaire (où ils ne sont normalement pas demandés). Face au cas de Madame R., les D-dimères n'ont heureusement fait parti que d'un ensemble d'arguments paracliniques, sans qu'à eux seuls, il n'est pu remis en question le diagnostic de thrombose veineuse avec embolie pulmonaire.

Stratégie diagnostic de la thrombose veineuse profonde (82) :

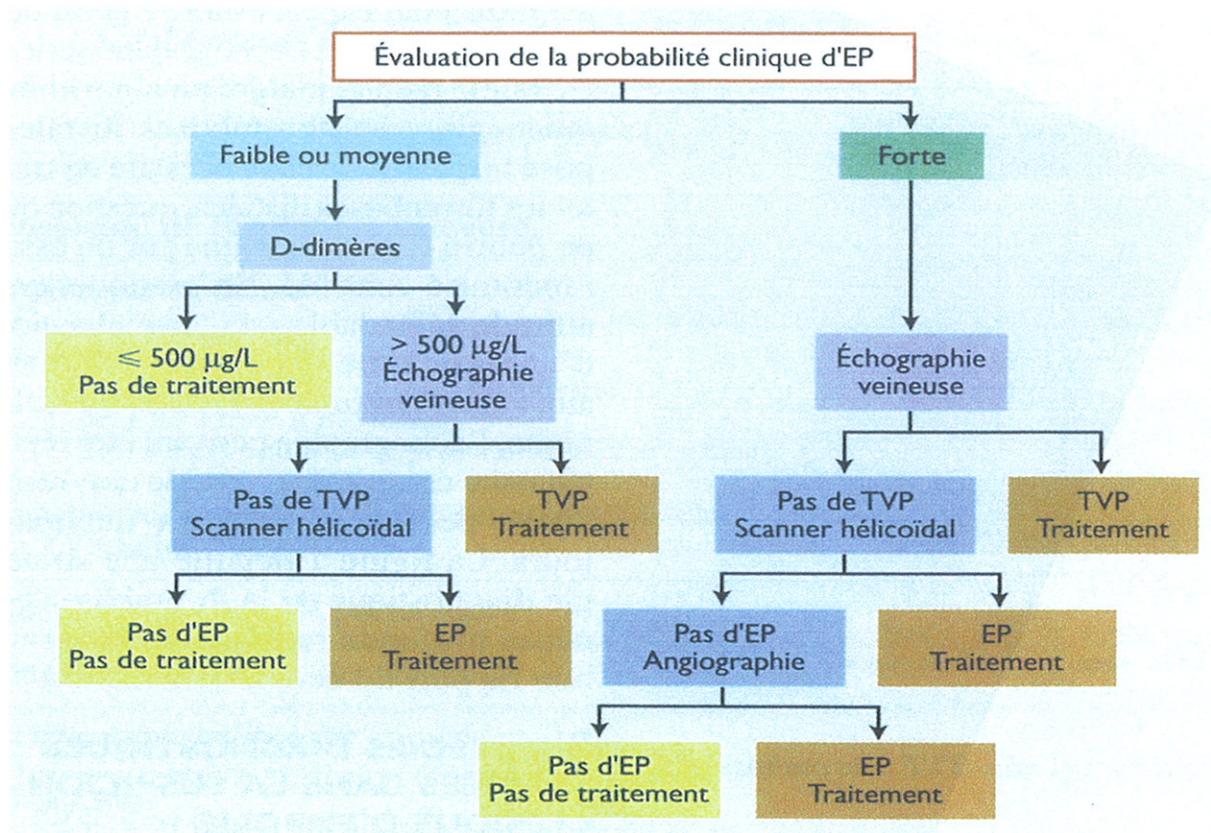


Stratégie diagnostic de l'embolie pulmonaire

basée sur la scintigraphie pulmonaire ventilation-perfusion (82)



**Stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire
basée sur le scanner hélicoïdal (82)**



3. LE DYSFIBRINOGENE EST IL RESPONSABLE DES D-DIMERES NEGATIFS ?

3.1. REVUE DE LITTERATURE SUR LE DYSFIBRINOGENE

3.1.1. Définition et épidémiologie

Il s'agit d'anomalies structurelles du fibrinogène, à l'origine de troubles de la coagulation sanguine. Elles peuvent être acquises (hépatopathies) ou congénitales, avec une transmission autosomique dominante. Pour ces dernières, les mutations sont variées et peuvent affecter les chaînes A α , B β et γ du fibrinogène (schéma annexe 2). Les plus courantes touchent la chaîne α , avec 197 mutations décrites, pour un total, recensé en avril 2004, de 334

mutations (37). Cette liste a été établie par M. Hanss et F. Biot. Elle est disponible sur leur site (44).

De découverte récente (premières publications dans les années 90), la prévalence de ces anomalies reste inconnue. Une étude réalisée sur des patients victimes de thrombose veineuse, a retrouvé un dysfibrinogène sur 0,8 % d'entre eux (25, 46).

3.1.2. Manifestations cliniques

La majeure partie des patients hétérozygotes reste asymptomatique, soit 55 % (25). Les manifestations cliniques sont soit des accidents hémorragiques (25 %), soit des accidents thrombotiques (20 %), soit les deux par alternance. 25 % des patients présentant une thrombose avait déjà présenté un accident hémorragique dans leurs antécédents (25).

3.1.3. Physiopathologie (schémas annexes 2 et 3)

Elle reste complexe et varie en fonction des mutations décrites.

Les anomalies les plus courantes affectent, soit le clivage des fibrinopeptides A ou B (respectivement en bout de chaîne α et β), soit la polymérisation des monomères de fibrine (63, 69). Mais il a également été décrit une possible altération de la stabilisation des polymères de fibrine suite à une anomalie de fixation du facteur XIIIa (74), ou encore, une augmentation de la dégradation de l'extrémité C-terminale de la chaîne γ par diminution de l'affinité du calcium. Il peut aussi y avoir une diminution de l'interaction avec les plaquettes (74).

Certains auteurs émettent des hypothèses, en expliquant que les accidents thrombotiques pourraient être dus à un défaut de rétrocontrôle négatif des produits de dégradation de la fibrine, sur le fibrinogène, alors que les accidents hémorragiques seraient soit la conséquence du défaut de clivage des fibrinopeptides A ou B, soit la conséquence de l'altération des monomères de fibrine (25).

3.1.4. Dépistage et diagnostic

Tout d'abord, avant de rechercher une dysfibrinogénémie d'origine congénitale, il faut s'assurer de l'absence d'anomalie hépatique.

Le dépistage d'une dysfibrinogénémie repose sur les temps de thrombine et de reptilase, qui sont retrouvés allongés. Cependant, suivant la méthode utilisée, le temps de reptilase peut être normal (52, 73). Les temps de céphaline activée et de Quick sont très rarement modifiés sauf lors d'anomalies importantes.

Le taux plasmatique du fibrinogène peut être normal ou abaissé, mais de façon relative car il dépend directement de la méthode utilisée. En présence d'une hypofibrinogénémie, il faut donc multiplier les tests, qui retrouvent fréquemment des résultats contradictoires. En effet, les anomalies structurelles du fibrinogène entraînent une diminution nette de la sensibilité de telle ou telle méthode selon le type de mutation. Une hypofibrinogénémie n'est donc que relative si elle n'est pas retrouvée sur l'ensemble de la batterie de tests disponibles. En résumé, les discordances retrouvées entre les différentes méthodes de recherche plasmatique du fibrinogène sont fortement évocatrices d'un dysfibrinogène (25, 74).

Enfin, la recherche spécifique d'une mutation sur le gène du fibrinogène permet d'asseoir de façon définitive le diagnostic, et permet d'envisager la physiopathologie propre à chaque mutation. Dans le cas de notre patiente, les investigations sont actuellement toujours en cours afin de découvrir le type de mutation du fibrinogène.

3.1.5. Traitement

Dans l'état actuel des connaissances, il ne peut être que symptomatique. En dehors d'un accident thrombo-embolique traité de façon « classique », le traitement des accidents hémorragiques pourra être amélioré par des transfusions de concentré en fibrinogène et ce même si le taux plasmatique est normal (permet d'amener du fibrinogène sans anomalie structurelle et donc capable de jouer correctement son rôle).

La découverte d'une dysfibrinogénémie permet de renforcer la prévention secondaire du risque thrombo-embolique, mais aussi la prévention primaire. En effet, cette anomalie est

transmise sur le mode autosomique dominant et affecte une personne sur deux d'une même famille. Le dépistage familial permet d'informer les membres atteints et de renforcer la prévention du risque thrombo-embolique lors de situations favorisantes (orthopédie, immobilisations prolongées, voyages aériens long-courriers...).

3.2. CONSEQUENCES SUR LA RECHERCHE DES D-DIMERES

Comme nous l'avons expliqué, un dysfibrinogène peut entraîner des anomalies de la fibrinoformation, mais aussi de la fibrinolyse. Or, les D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine. Ils sont en bout de chaîne et sont donc potentiellement affectés par une anomalie structurelle du fibrinogène lui-même. C'est d'ailleurs ce qui explique les résultats caducs de certaines des méthodes de recherche du fibrinogène plasmatique.

Il est donc logique de penser que la recherche des D-dimères, dans le cas présent par Liatest puisse également être faussée. L'antigène « D-dimère » n'a probablement pas été reconnu par ce test (resté négatif sur plusieurs prélèvements), du fait de possibles anomalies structurelles. Cette hypothèse nous paraît être la plus plausible..

4. QUAND, A QUI ET JUSQU'OU FAUT IL REALISER UN BILAN DE THROMBOPHILIE?

4.1. PATIENTS SUSCEPTIBLES DE BENEFICIER DU BILAN

De nombreux auteurs ont essayé de définir les personnes susceptibles de bénéficier d'investigations (1, 16). Il faut tout d'abord s'assurer du diagnostic de maladie veineuse thrombo-embolique, par des moyens objectifs et non sur la seule clinique. Il faut ensuite s'assurer de l'absence d'une cause favorisante à risque élevé, telle qu'une néoplasie. L'âge des patients doit être pris en compte, les examens étant en principe réservés aux sujets de moins de 50 ans. Cependant, quelques données concernant la résistance à la protéine C activée suggèrent

de rechercher cette anomalie chez les patients qui thrombosent spontanément ou après une exposition à un facteur de risque mineur, jusqu'à l'âge de 70 ans (85). Le bilan de thrombophilie pourra alors être réalisé dans certaines indications, dont les principales sont décrites dans le tableau ci-dessous (27).

Patients susceptibles de bénéficier D'un bilan de thrombophilie
-Histoire familiale de maladie veineuse thrombo-embolique
-Maladie veineuse thrombo-embolique récidivante
-Thrombose après voyage, grossesse, traitement oestroprogestatif
-Thrombose avant l'âge de 50 ans
-Association de thromboses veineuse et artérielle
-Association de thromboses et pertes foetales
-Pertes fœtales récidivantes
-Thromboses dans des sites inhabituels (thromboses veineuses cérébrale ou mésentérique)
-Thromboses veineuses superficielles
-Nécrose cutanée aux coumarines
-Purpura fulminans néonatal

Ce tableau ne peut être exhaustif. Le bilan de thrombophilie devra être réalisé chaque fois que nécessaire, en tenant compte de l'ensemble de la symptomatologie, mais aussi des événements de l'anamnèse de chaque cas clinique.

La présence d'un facteur favorisant associé ne doit pas exclure la possibilité d'un facteur de risque génétique. Cela est particulièrement vrai chez des sujets jeunes, sur lesquels une thrombose peut survenir si un certain nombre de facteurs sont présent de manière simultanée ; ce qui est parfaitement bien illustré par le cas de Madame R. Chez la plupart des patients, la maladie thrombo-embolique est épisodique et ne devient manifeste que lorsqu'un facteur de risque associé est présent.

Lorsqu'un accident thrombo-embolique apparaît après une exposition à des facteurs de risque considérés comme mineurs (pilule contraceptive, vols long-courriers...), des investigations sont nécessaires.

Certaines particularités cliniques entraînent la réalisation du bilan de thrombophilie. C'est par exemple le cas d'une thrombose mésentérique, qui en dehors d'un syndrome myéloprolifératif, ou d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne s'intègre fréquemment à une thrombophilie (27). De même, les fausses couches à répétition, en dehors de causes évidentes, peuvent être la manifestation d'un syndrome des antiphospholipides qu'il faut rechercher...

4.2. QUEL TYPE DE BILAN FAUT IL PRATIQUER?

-La notion d'antécédents familiaux thromboembolique permet d'orienter la recherche :

Chez un patient ayant une histoire familiale de maladie veineuse thrombo-embolique, nous rechercherons avant tout des anomalies congénitales (déficit en protéine C, S, antithrombine III, mutation du facteur II, V, dysplaminogène, dysfibrinogène...). Nous ne demanderons pas les anticorps antiphospholipides (d'origine acquise), du moins en première intention.

A l'inverse, si une maladie thrombo-embolique survient chez un patient atteint de lupus érythémateux, sans antécédents familiaux de maladie veineuse, nous rechercherons en première intention une origine acquise tels que les anticorps antiphospholipides (antiprothrombinase, anticardiolipines, anti β 2GP1), avant de rechercher une anomalie congénitale.

-Certains contextes cliniques permettent d'orienter la recherche d'anomalies :

L'association thromboses artérielle ou veineuse et pertes fœtales évoque un syndrome des anticorps antiphospholipides, qui sera recherché en première intention.

La seule présence de pertes fœtales récidivantes fait évoquer un désordre de l'hémostase : déficit en inhibiteurs (antithrombine, protéine C ou S) ou mutation V Leiden ou G20210A de la prothrombine (15).

Les phlébites superficielles sur des veines non variqueuses peuvent être la manifestation d'une thrombophilie (28). Cela a été démontré pour les déficits en protéines C et S ainsi que pour la mutation Leiden du facteur V (27).

Des manifestations cliniques peu fréquentes, comme la nécrose cutanée aux coumarines ou le purpura fulminans néonatal, peuvent être associées à des déficits en protéine C ou S.

L'alternance d'accidents thrombotiques et hémorragiques sur la même personne doit faire évoquer un dysfibrinogène.

4.3. UNE HYPOFIBRINOGENEMIE DOIT ELLE FAIRE RECHERCHER UN DYSFIBRINOGENE ?

En reprenant le cas de Madame R, nous nous rendons compte, qu'une hypofibrinogénémie avait été retrouvée en 2000, sur un bilan de suspicion de thrombose veineuse, non retrouvée à l'écho-doppler des membres inférieurs et à D-dimères négatifs. Le dysfibrinogène n'étant pas encore bien connu et le bilan hépatique étant normal, ce résultat n'avait pas été retenu.

En 2002, ces anomalies sont de nouveau constatées, mais en présence d'un accident thrombo-embolique prouvé. Le bilan de thrombophilie n'a pas retrouvé d'anomalie particulière. Dans un second temps et avec la multiplication des publications sur le dysfibrinogène, celui-ci a alors été recherché et confirmé.

Rétrospectivement, si le dysfibrinogène avait été dépisté en 2000, les mesures de prévention du risque thrombo-embolique de Madame R. auraient été renforcées, notamment

lors du long voyage aérien au Brésil, par une injection d'héparine de bas poids moléculaire 2 heures avant le vol.

Nous pouvons donc émettre la conclusion suivante :

En présence d'un accident hémorragique et/ou thrombotique, associé à une hypofibrinogénémie, un dysfibrinogène doit absolument être recherché. Les temps de thrombine et de reptilase sont faciles à réaliser et peu onéreux. Il paraît donc logique de les intégrer au bilan thrombophylique au moindre doute clinique et de surcroît s'il est constaté une hypofibrinogénémie fût-elle relative.

4.4. DES D-DIMÈRES FAUSSEMENT NÉGATIFS DOIVENT ILS FAIRE RECHERCHER UN DYSFIBRINOGENE ?

Nous avons vu que la sensibilité des modes de dosage des D-dimères est relativement élevée (entre 92 et 98 %). La présence de faux négatifs est donc très peu probable, mais ce fut le cas pour Madame R. Cette discordance entre les résultats négatifs, à plusieurs reprises des D-dimères et la présence d'une thrombose veineuse avec embolie pulmonaire étonne. Or, nous avons montré qu'une dysfibrinogénémie était susceptible de modifier les résultats des tests appliqués à la fibrinof ormation et à la fibrinolyse.

Il est donc licite de rechercher un dysfibrinogène devant un résultat faussement négatif des D-dimères.

CONCLUSION

L'accident thrombo-embolique est un des risques du transport aérien. Il est peu fréquent, avec 1 victime pour 2 millions de passagers, mais ses conséquences peuvent être létales. Il dépend essentiellement de la durée de vol avec 90 % des cas sur des vols de plus de 6 heures, mais aussi de l'âge avec une majorité de cas de plus de 50 ans, du sexe avec une nette prédominance féminine, de la présence d'antécédents thrombo-emboliques et bien évidemment de l'immobilité. Cependant, des personnes jeunes et sans antécédent particulier peuvent également être affectés.

Seule la prévention permet de diminuer l'incidence de cette pathologie. Elle repose sur des mesures prophylactiques comportementales, mécaniques et pharmacologiques (pour les patients les plus à risque) simples et faciles à mettre en place. Cependant, même si ce risque commence à être connu du monde médical, les informations données aux patients et notamment ceux à risques, sont trop souvent insuffisantes, quand elles ne sont pas tout simplement inexistantes. A ce sujet, les compagnies aériennes devraient informer leurs passagers de façon systématique et obligatoire avant chaque vol, mais aussi lors de la réservation des billets.

Les D-dimères sont actuellement utilisés pour le diagnostic d'exclusion des accidents thrombo-emboliques, de faible et moyenne probabilité. Or nous avons pu constater que la modification structurelle du fibrinogène de Madame pouvait rendre des résultats de D-dimères faussement négatifs.

Ces dysfibrinogénémies sont encore très peu connues et donc peu recherchées. Elles sont sans doute beaucoup plus fréquentes qu'il n'y paraît. En effet, le nombre de mutations décrites croît de façon exponentielle depuis quelques années et leurs implications sont de plus en plus recherchées. Le bilan de thrombophilie « standard » devrait permettre de les dépister, de surcroît s'il existe des antécédents d'accidents hémorragiques ou qu'il est constaté une hypofibrinogénémie. Les temps de thrombine et de reptilase sont à l'état actuel des connaissances de très bons tests de dépistage et peu onéreux.

ANNEXES

SERVICE MEDICAL D'URGENCES

AEROPORTS DE PARIS

CONSEILS AUX VOYAGEURS SUR LES LONGS COURRIERS

pour le maintien d'une bonne circulation veineuse
afin d'éviter les troubles causés par
la station assise prolongée

Au cours d'un voyage de longue durée et particulièrement lors des vols de nuit :

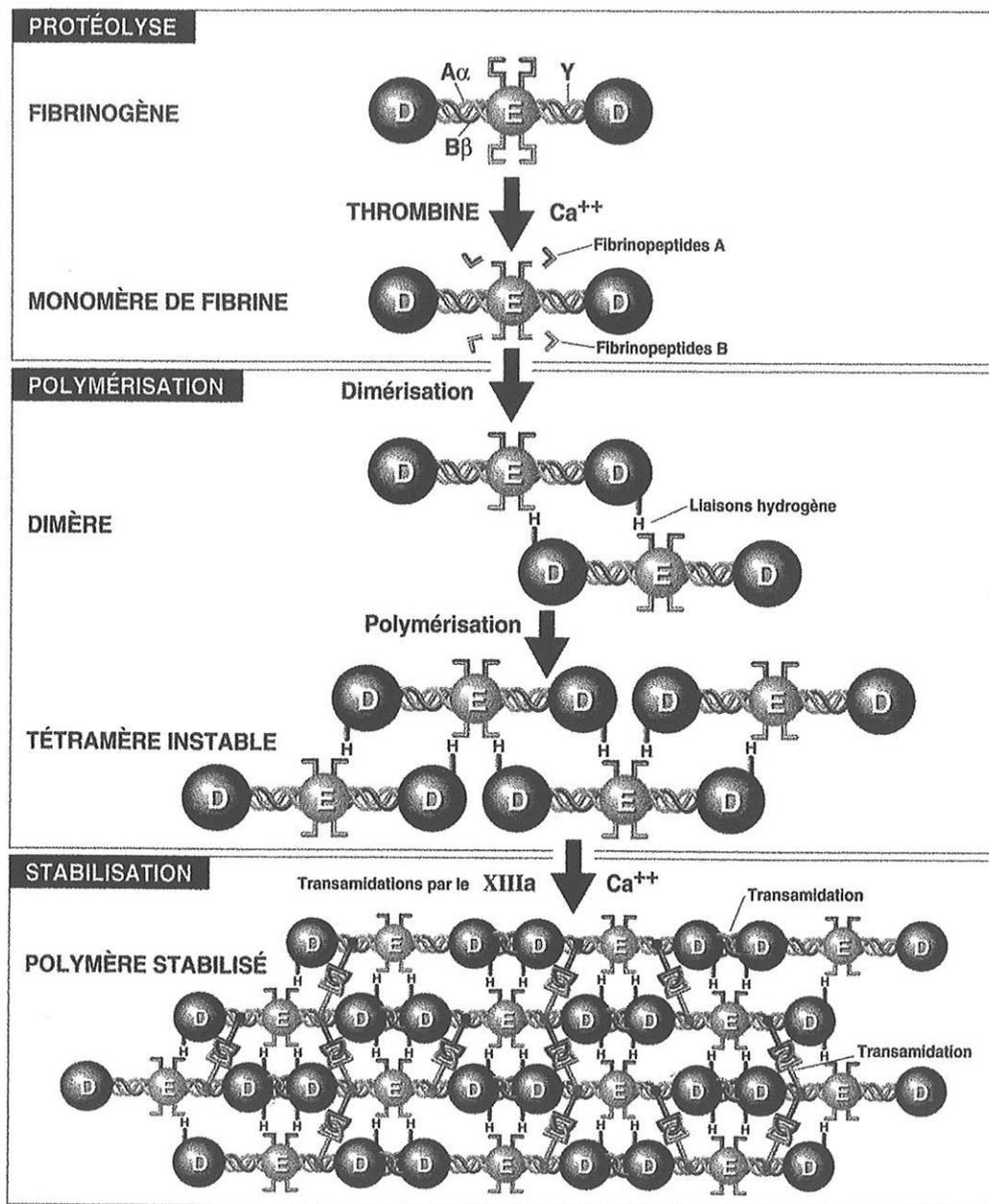
- → Pour tous les passagers :

- Il est nécessaire de ne pas garder toujours la même position pendant une période prolongée. **Il faut donc se lever et marcher de temps à autre.** Il est également recommandé, tout en restant à son siège, de faire des exercices permettant plus particulièrement la mobilisation des membres inférieurs (soulever les pieds en contractant les mollets) et de changer de position assez souvent. Certaines compagnies aériennes donnent des indications à ce sujet par brochure ou projection vidéo pendant le vol.

- Il est également nécessaire de boire plus abondamment et plus fréquemment qu'en temps normal (tout en évitant l'excès d'alcool) et d'effectuer régulièrement d'amples inspirations.

- → Les passagers porteurs d'une mauvaise circulation veineuse peuvent plus particulièrement être affectés par des troubles circulatoires causés par la station assise prolongée, il leur est conseillé **de porter des bas de contention** et de **consulter avant le vol leur médecin traitant** qui leur donnera des conseils et pourra, s'il y a lieu, prescrire un traitement préventif.

FIBRINOFORMATION

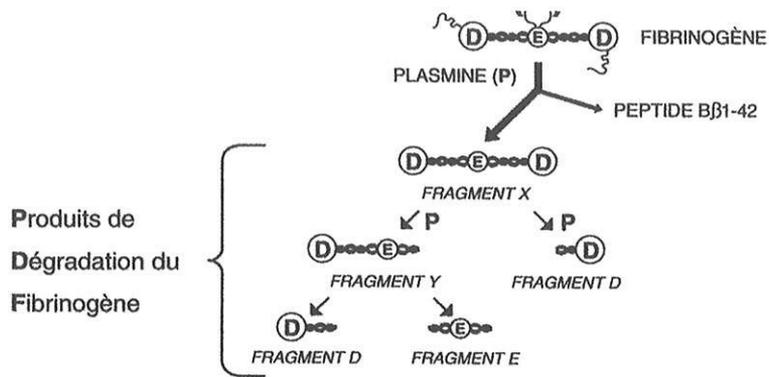


Les trois étapes de la fibrinoformation

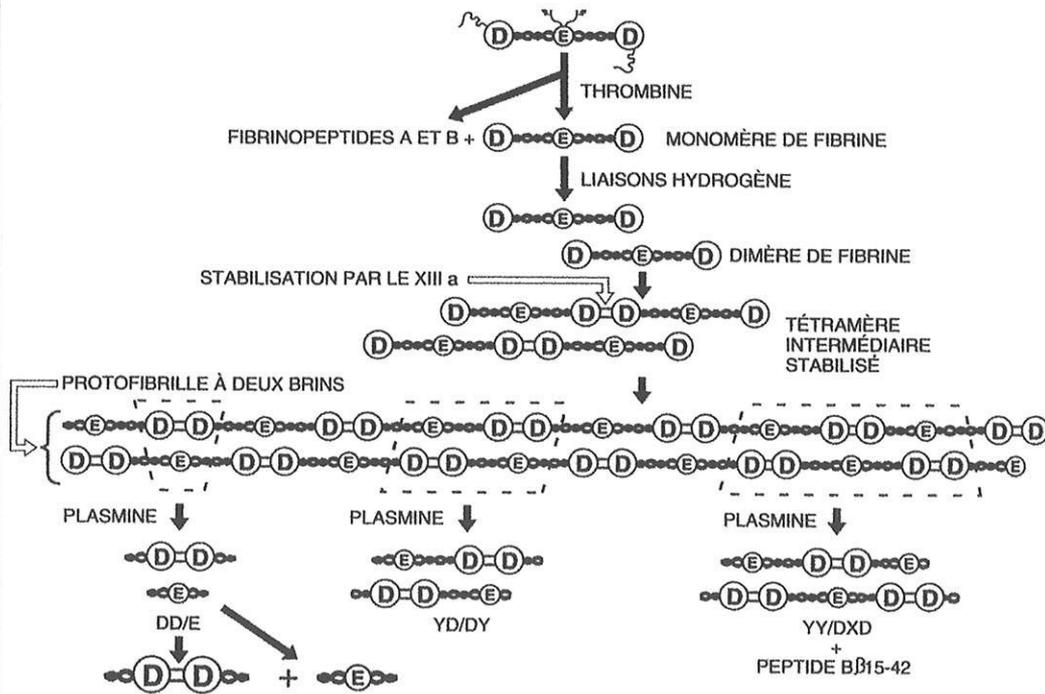
1. Protéolyse ; 2. Polymérisation ; 3. Stabilisation enzymatique

FIBRINOLYSE

A. PROTÉOLYSE DU FIBRINOGENÈ PAR LA PLASMINE



B. PROTÉOLYSE DE LA FIBRINE STABILISÉE PAR LA PLASMINE



Dégradation du fibrinogène et de la fibrine stabilisée par la plasmine

BIBLIOGRAPHIE

1 AHLENC-GELAS M., AIACH M., DE MOERLOOSE P. Venous thromboembolic disease: risk factors and laboratory investigation. *Semin Vac Med* 2001; 1: 81-1

2 ANDERSON F.A JR., WHEELER H.B. Venous thromboembolism. Risk factors and prophylaxis. *Clin. Chest Med.* 1995; Jun; 16(2): 235-51

3 BAGSHAW M. Jet leg, pulmonary embolism and hypoxia. *Lancet* 1996; 348(9024): 415-6

4 BÄRTSCH P., HAEBERLI A., FRANCIOLLI M., KRUTHOF EKO., STRAUB PW. Coagulation and fibrinolysis in acute mountain sickness and beginning pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2136-44

5 BEIGHTON PH., RICHARDS PR. Cardiovascular disease in air travellers. *Br Heart J* 1968; 30: 367-72

6 BELCARO G., GEROUKAKOS G., NICOLAIDES AN., MYERS KA., WINFORD M. Venous thromboembolism from air travel: the LONFLIT study. *Angiology* 2001; 52(6): 369-74

7 BENDZ B., ROSTRUP M., SEVRE K., ANDERSEN T., SANDSET PM. Association between acute hypobaric hypoxia and activation of coagulation in human beings. *Lancet* 2001; 356: 657-8

8 BENDZ B., SANDSET PM. Air travel and risk of venous thromboembolism. *Thrombosis Research* 2003; 108: 15-7

9 BENOIT R. Traveller's thromboembolic disease. The economy-class syndrome. *J Mal Vasc* 1992; 17(suppl B): 84-7

10 BERNEAU JB. Embolie pulmonaire après vol aérien ou syndrome de la classe économique: étude rétrospective d'une série de 24 cas. Thèse de doctorat en médecine. Université Pierre et Marie Curie (Paris VI) ; Faculté de médecine Pitié Salpêtrière ; 2001 : N° 1061

- 11 BERNSTEIN C.N., BLANCHARD J.F., HOUSTON D.S., WAJDA A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population based cohort study. *Thromb Haemost* 2001, 85,430-4
- 12 BLACK J. Deep thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1993; 342: 352-3
- 13 BOISSIER C., CHAMBEFORT V., FONTANEY F. Thromboses veineuses profondes des membres inférieurs. *Cardiologie, pathologies vasculaires ; impact internat* 199; éditions Edinter : 104 : 21-30
- 14 BOUANAMEAUX H. Les D-dimères. *La Revue Du Praticien* 2003 ; 53 : 37
- 15 BRENNER B. Inherited thrombophilia and fetal loss. *Curr. Opin. Hematol* 2000; 7: 290-5
- 16 BRITISH SOCIETY FOR HAEMATOLOGY. Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. *J. Clin Pathol* 1990; 43: 703-10
- 17 BURKI U. Lung embolism during and following long-distance flights. *Schweiz Med Wochenschr* 1989; 119(9): 287-9
- 18 CAILLARD G. Vols long-courriers et risque embolique. *Entretien de Bichat. Médecine aéromatique et spatiale* 1999 ; tome 38(N°151) : 151-3
- 19 CARRUTHERS M., ARGUELLES AE., MOSOVICH A. Man in transit : biochemical and physiological changes during intercontinental flights. *Lancet* 1976; i: 977-81
- 20 CESARONE M.R., BELCARO G., NICOLAIDES A.N, et coll. Venous thrombosis from air travel: the LONFLIT3 study--prevention with aspirin vs low-molecular-weight heparin (LMWH) in high-risk subjects: a randomized trial. *Angiology* 2002; 53(1):1-6
- 21 COLLIER BS. Thromboembolism and air travel [letter]. *Lancet* 1988; 2(8622): 1255
- 22 COMBES A. Thromboses veineuses profondes des membres inférieurs. *Cardiologie ; la conférence Hippocrate* 1997; éditions Servier : 27-39

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.

BON A IMPRIMER N° 160

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME en français

Il est à l'heure actuelle bien établi que des D-dimères négatifs n'excluent pas de façon absolue une maladie thromboembolique, ce d'autant que la probabilité clinique est forte.

L'étiologie la plus probable de l'accident thromboembolique de Madame R. est une dysfibrinogénémie. Cette thrombophilie est très probablement responsable des D-dimères négatifs. Elle justifie un traitement préventif comportemental, mécanique mais aussi pharmacologique sur tout vol long-courrier.

TITRE en anglais

A case report of venous thromboembolism with négatives D-dimers after a long-haul flight.

RESUME en anglais

It is now well established that the negative value of D-dimers does not exclude a thrombosis-pulmonary disease particularly when high clinical evidence exists.

The most probable etiology in the case of Ms R. is a dysfibrinogenemia. This thrombophilia is responsible of pulmonary embolism and the negative value of D-dimers. This conditions justifies preventive treatment by physiological, mechanical and pharmaceutical means, during long-haul flights.

MOTS CLEFS vol long-courrier ; embolie pulmonaire ; D-dimères ; dysfibrinogène

DISCIPLINE cardiologie, pneumologie, hématologie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

Université de Limoges, Faculté de médecine,
2 rue du Dr Marcland, 87025 LIMOGES