



HAL
open science

Risque de récurrence de la maladie veineuse thromboembolique après chirurgie carcinologique majeure

Patrice Crenn

► **To cite this version:**

Patrice Crenn. Risque de récurrence de la maladie veineuse thromboembolique après chirurgie carcinologique majeure. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00999526

HAL Id: dumas-00999526

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00999526v1>

Submitted on 3 Jun 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BREST – BRETAGNE OCCIDENTALE
FACULTE DE MEDECINE

Année 2012

N°

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Par
Monsieur Patrice CRENN
Né le 16 juillet 1980 à Brest

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2012

**RISQUE DE RECIDIVE DE LA MALADIE VEINEUSE
THROMBOEMBOLIQUE APRES CHIRURGIE
CARCINOLOGIQUE MAJEURE**

Président: Monsieur le Professeur L. Bressollette

Membres du jury: Madame le Professeur K. Lacut

Monsieur le Docteur A. Delluc

Monsieur le Docteur J. Kernéis

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

**FACULTE DE MEDECINE ET
DES SCIENCES DE LA SANTE B R E S T**

| | |
|----------------------------|------------------------------------|
| DOYENS HONORAIRES : | Professeur H. H. FLOCH |
| | Professeur G. LE MENN |
| | Professeur B. SENECAIL |
| | Professeur J. M. BOLES |
| | Professeur Y. BIZAIS (†) |
| | Professeur M. DE BRAEKELEER |
| DOYEN : | Professeur C. BERTHOU |

PROFESSEURS EMÉRITES

| | |
|-------------------------------------|--|
| Professeur BARRA Jean-Aubert | Chirurgie Thoracique & Cardiovasculaire |
| Professeur LAZARTIGUES Alain | Pédopsychiatrie |

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS EN SURNOMBRE

| | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| Professeur BLANC Jean-Jacques | Cardiologie |
| Professeur CENAC Arnaud | Médecine Interne |

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

| | |
|--------------------------|--|
| BOLES Jean-Michel | Réanimation Médicale |
| FEREC Claude | Génétique |
| GARRE Michel | Maladies Infectieuses - Maladies tropicales |
| MOTTIER Dominique | Thérapeutique |

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1^{ÈRE} CLASSE

| | |
|-----------------------------------|---|
| ABGRALL Jean-François | Hématologie - Transfusion |
| BOSCHAT Jacques | Cardiologie & Maladies Vasculaires |
| BRESSOLLETTE Luc | Médecine Vasculaire |
| COCHENER - LAMARD Béatrice | Ophtalmologie |
| COLLET Michel | Gynécologie - Obstétrique |
| DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc | Pédiatrie |
| DE BRAEKELEER Marc | Génétique |
| DEWITTE Jean-Dominique | Médecine & Santé au Travail |
| FENOLL Bertrand | Chirurgie Infantile |
| GOUNY Pierre | Chirurgie Vasculaire |
| JOUQUAN Jean | Médecine Interne |
| KERLAN Véronique | Endocrinologie, Diabète & maladies métaboliques |
| LEFEVRE Christian | Anatomie |
| LEJEUNE Benoist | Epidémiologie, Economie de la santé & de la prévention |
| LEHN Pierre | Biologie Cellulaire |
| LEROYER Christophe | Pneumologie |
| LE MEUR Yannick | Néphrologie |

LE NEN Dominique

Chirurgie Orthopédique et Traumatologique

LOZAC'H Patrick

Chirurgie Digestive

MANSOURATI Jacques

Cardiologie

OZIER Yves

Anesthésiologie et Réanimation

Chirurgicale

REMY-NERIS Olivier

Médecine Physique et Réadaptation

ROBASZKIEWICZ Michel

Gastroentérologie - Hépatologie

SENECAIL Bernard

Anatomie

SIZUN Jacques

Pédiatrie

TILLY - GENTRIC Armelle

Gériatrie & biologie du vieillissement

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2^{ÈME} CLASSE

BAIL Jean-Pierre

Chirurgie Digestive

BERTHOU Christian

Hématologie – Transfusion

BEZON Eric

Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

BLONDEL Marc

Biologie cellulaire

BOTBOL Michel

Psychiatrie Infantile

CARRE Jean-Luc

Biochimie et Biologie moléculaire

COUTURAUD Francis

Pneumologie

DAM HIEU Phong

Neurochirurgie

DEHNI Nidal

Chirurgie Générale

DELARUE Jacques

Nutrition

DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie

Rhumatologie

DUBRANA Frédéric

Chirurgie Orthopédique et Traumatologique

FOURNIER Georges

Urologie

GILARD Martine

Cardiologie

GIROUX-METGES Marie-Agnès

Physiologie

| | |
|------------------------|--|
| HU Weigo | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie |
| LACUT Karine | Thérapeutique |
| LE GAL Grégoire | Médecine interne |
| LE MARECHAL Cédric | Génétique |
| L'HER Erwan | Réanimation Médicale |
| MARIANOWSKI Rémi | Oto. Rhino. Laryngologie |
| MISERY Laurent | Dermatologie - Vénérologie |
| NEVEZ Gilles | Parasitologie et Mycologie |
| NONENT Michel | Radiologie & Imagerie médicale |
| NOUSBAUM Jean-Baptiste | Gastroentérologie - Hépatologie |
| PAYAN Christopher | Bactériologie – Virologie ; Hygiène |
| PRADIER Olivier | Cancérologie - Radiothérapie |
| REMY-NERIS Olivier | Médecine physique et de réadaptation |
| RENAUDINEAU Yves | Immunologie |
| RICHE Christian | Pharmacologie fondamentale |
| SALAUN Pierre-Yves | Biophysique et Médecine Nucléaire |
| SARAUX Alain | Rhumatologie |
| STINDEL Eric | Biostatistiques, Informatique Médicale et technologies de communication |
| TIMSIT Serge | Neurologie |
| VALERI Antoine | Urologie |
| WALTER Michel | Psychiatrie d'Adultes |

PROFESSEURS ASSOCIÉS

LE RESTE Jean Yves

Médecine Générale

| |
|--|
| <p>MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS</p> |
|--|

-

PRATICIENS HOSPITALIERS

HORS CLASSE

| | |
|------------------------------------|--|
| ABALAIN-COLLOC Marie Louise | Bactériologie – Virologie ; Hygiène |
| AMET Yolande | Biochimie et Biologie moléculaire |
| LE MEVEL Jean Claude | Physiologie |
| LUCAS Danièle | Biochimie et Biologie moléculaire |
| RATANASAVANH Damrong | Pharmacologie fondamentale |
| SEBERT Philippe | Physiologie |

1ÈRE CLASSE

| | |
|--------------------------------|--|
| ABALAIN Jean-Hervé | Biochimie et Biologie moléculaire |
| AMICE Jean | Cytologie et Histologie |
| CHEZE-LE REST Catherine | Biophysique et Médecine nucléaire |
| DOUET-GUILBERT Nathalie | Génétique |
| JAMIN Christophe | Immunologie |
| MIALON Philippe | Physiologie |
| MOREL Frédéric | Médecine et biologie du développement et de la reproduction |
| PERSON Hervé | Anatomie |
| PLEE-GAUTIER Emmanuelle | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| UGO Valérie | Hématologie, transfusion |
| VALLET Sophie | Bactériologie – Virologie ; Hygiène |

VOLANT Alain

Anatomie et Cytologie Pathologiques

2ÈME CLASSE

DELLUC Aurélien

Médecine interne

DE VRIES Philine

Chirurgie infantile

HILLION Sophie

Immunologie

LE BERRE Rozenn

Maladies infectieuses - Maladies tropicales

LE GAC Gérald

Génétique

LODDE Brice

Médecine et santé au travail

QUERELLOU Solène

Biophysique et Médecine nucléaire

SEIZEUR Romuald

Anatomie - Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES - CHAIRE INSERM

MIGNEN Olivier

Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

AMOUREUX Rémy

Psychologie

HAXAIRE Claudie

LANCIEN Frédéric

LE CORRE Rozenn

MONTIER Tristan

MORIN Vincent

Sociologie - Démographie

Physiologie

Biologie cellulaire

Biochimie et biologie moléculaire

Electronique et Informatique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES MI-TEMPS

BARRAINE Pierre

LE FLOCH Bernard

NABBE Patrice

Médecine Générale

Médecine Générale

Médecine Générale

AGRÉGÉS DU SECOND DEGRÉ

MONOT Alain

RIOU Morgan

Français

Anglais

Remerciements

A mon Président de Jury,

Monsieur le Professeur Luc BRESSOLLETTE
Qui me fait le grand honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.
Que ce travail soit l'expression de ma reconnaissance.

A mon Directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Aurélien DELLUC,
Que je remercie pour m'avoir proposé ce sujet de thèse, pour sa disponibilité à chacune de mes sollicitations, pour son calme et sa simplicité.

Aux membres de mon Jury de Thèse,

Madame le Professeur Karine LACUT,
Que je remercie pour l'aide et les conseils qu'elle m'a apportés lors de mon travail de recueil de données au Centre d'investigation clinique de la Cavale Blanche.

Monsieur le Docteur Jean KERNEIS,

Qui me fait l'honneur d'être membre de mon jury et qui a eu la gentillesse de me guider lors de mon début d'internat à l'hôpital de Quimper.

Au personnel du Centre d'investigation clinique,

Que je remercie pour m'avoir aidé lors de mes recherches de dossiers "égarés" et pour m'avoir toujours trouvé une bonne place pour travailler.

A tous les soignants,

Que j'ai rencontrés lors de ma formation à travers le Finistère et les Côtes d'Armor, et qui ont partagé avec moi une partie de leur savoir et de leur expérience.

A mes parents, Jean-Yves et Laurence,
Qui ont toujours eu confiance en moi. Ce travail est l'occasion de vous dire à tous les deux un très grand merci pour le soutien que vous m'apportez sur tous les plans depuis toujours.

A mon beau-père Maurice,
Qui, depuis que je le connais, m'accueille chez lui comme l'un de ses enfants.

A ma belle-mère Madeleine,
Qui nous a quitté bien trop tôt et qui aurait sûrement voulu être là avec nous aujourd'hui.

A ma soeur Delphine,
Qui nous a tous fait bien plaisir en revenant vivre en Bretagne.

A Phil,
Qui doit souvent subir les discussions médicales de la famille. Hélas, ce n'est pas aujourd'hui que ça va s'arranger!

A ma grand-mère Geneviève.

A mes trois autres grands-parents, Rosalie, Jean et Alain, aujourd'hui disparus, et à qui je pense souvent.

A mes oncles et tantes.

A mes cousines.

A tous mes amis, certains connus au cours de mes études, d'autres de plus longue date (quoique la maternelle c'est déjà le début des études!), dont quelques-uns se sont hélas laissés tenter par le climat méditerranéen...

Enfin, j'embrasse très fort mes deux petites femmes: mon épouse Emilie et ma fille Lucie, qui m'apportent énormément de bonheur et de force au quotidien.

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION..... | 3 |
| I LA MVTE: CONNAISSANCES ACTUELLES..... | 5 |
| I.1 <u>La maladie veineuse thromboembolique</u> | 5 |
| I.1.1 Epidémiologie..... | 5 |
| I.1.2 Anatomie du réseau veineux des membres inférieurs..... | 5 |
| I.1.3 Physiologie de l'hémostase..... | 6 |
| I.1.4 Physiopathologie de la maladie veineuse thrombo-embolique..... | 8 |
| I.1.5 Diagnostic..... | 9 |
| | 12 |
| I.2 <u>Les facteurs de risque de survenue d'un premier épisode de MVTE et les facteurs de risque de récurrence</u> | 13 |
| I.2.1 Les facteurs de risque biologiques de survenue d'un premier épisode..... | 13 |
| I.2.2 Les facteurs de risque cliniques de survenue d'un premier épisode..... | 15 |
| I.2.3 Les facteurs de risque biologiques de récurrence..... | 17 |
| I.2.4 Les facteurs de risque cliniques de récurrence..... | 17 |
| I.3 <u>Thrombose et cancer</u> | 20 |
| I.3.1 Epidémiologie..... | 20 |
| I.3.2 Physiopathologie de la MVTE au cours du cancer | 21 |
| I.3.3 Facteurs favorisant la thrombose chez le patient cancéreux..... | 22 |
| I.3.4 Facteurs de risque de récurrence de la MVTE au cours du cancer | 26 |
| I.3.5 Traitement de la MVTE dans le cadre du cancer..... | 26 |
| I.4 <u>Thrombose et chirurgie</u> | 29 |
| I.4.1 Epidémiologie..... | 29 |
| I.4.2 Traitement préventif de la MVTE en chirurgie | 31 |
| I.4.3 Traitement curatif de la MVTE survenue en contexte chirurgical | 33 |
| I.5 <u>Thrombose et chirurgie carcinologique</u> | 34 |
| I.5.1 Risque de MVTE après une chirurgie carcinologique..... | 34 |
| I.5.2 Traitement de la MVTE survenant après une chirurgie carcinologique..... | 35 |
| II OBJECTIF DE L'ETUDE..... | 37 |
| | 37 |
| III METHODE..... | 38 |
| III.1 <u>Le programme EDITH</u> | 38 |
| III.2 <u>Sélection des sujets</u> | 38 |
| III.3 <u>Investigations</u> | 38 |
| III.3.1 Méthodes diagnostiques..... | 38 |
| III.3.2 Mesure des facteurs de risque..... | 39 |
| III.3.3 Classement des données..... | 39 |
| III.3.4 Population spécifique de l'étude..... | 39 |

| | |
|--|----|
| III.4 <u>Aspects éthiques</u> | 39 |
| III.5 <u>Analyse statistique</u> | 40 |
| IV RESULTATS..... | 41 |
| IV.1 <u>Caractéristiques des patients de l'étude</u> | 41 |
| IV.2 <u>Fréquence estimée de récurrence de la MVTE</u> | 43 |
| IV.3 <u>Risque de récurrence de la MVTE chez les patients opérés versus non opérés</u> | 45 |
| V DISCUSSION..... | 47 |
| V.1 <u>Explication de nos résultats</u> | 47 |
| V.1.1 Validité des résultats..... | 47 |
| V.1.2 Pourquoi trouve t'on un risque de récurrence de la MVTE plus faible après une chirurgie carcinologique qu'en cas de non opération du cancer? | 47 |
| V.1.3 Pourquoi ne trouve t'on pas un risque de récurrence de la MVTE après chirurgie carcinologique faible et comparable à celui d'une chirurgie "classique"?..... | 48 |
| V.1.4 Impact du type de traitement anticoagulant sur le risque de récurrence de MVTE au cours du cancer. Stratification du risque de récurrence..... | 49 |
| V.2 <u>Forces et faiblesses de l'étude</u> | 51 |
| IMPLICATIONS PRATIQUES – CONCLUSION..... | 52 |
| INDEX DES ABREVIATIONS..... | 53 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 54 |

INTRODUCTION

La médecine cherche constamment à s'améliorer au niveau de la prévention, du dépistage précoce et du traitement d'un des fléaux du monde actuel: la pathologie cancéreuse et son cortège de complications. Des progrès ont été constatés en Europe et en Amérique du Nord dès le début des années 90, avec une augmentation de l'espérance de vie des patients cancéreux et la baisse du nombre de nouveaux cas pour plusieurs néoplasies (1) (2) (3). Malgré cela, cette pathologie reste la première cause de décès avant 85 ans aux Etats-Unis, devant les maladies cardiovasculaires (3).

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) peut être qualifiée de maladie "d'accompagnement", c'est-à-dire qu'elle vient souvent émailler l'évolution d'une autre pathologie ou un geste chirurgical. Elle est intimement liée au cancer, qui est un facteur de risque thrombotique persistant majeur. Elle en constitue une complication grave car elle en augmente la mortalité, même en cas de traitement anticoagulant bien conduit (4).

C'est en 1865, à Paris, que fut évoquée pour la première fois cette relation entre thrombose veineuse profonde (TVP) et maladie néoplasique. Armand Trousseau, qui soignait des patients atteints de cancer de l'estomac, avait diagnostiqué plusieurs cas de thrombose et avait établi un lien: il affirmait qu'en cas de maladie gastrique d'étiologie non identifiée, la survenue d'une phlébite chez le patient permettait de se prononcer sur la présence d'un cancer (5).

Durant la dernière décennie, de nombreuses études cliniques ont été publiées concernant le traitement curatif de la MVTE en oncologie, avec parmi les précurseurs en France le Pr Meyer (6). Des recommandations internationales ont ainsi pu être émises, validant le rôle majeur des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) devant celui des antivitamines K (AVK). Dans la majorité des études, comme celle de Lee *et al.*, une baisse significative des récurrences de TVP est observée (7). En 2008, deux revues d'essais cliniques contrôlés randomisés concluent à une baisse des récurrences sous HBPM, sans différence sur la survenue de saignements majeurs ou mineurs (8) (9). En ce qui concerne le traitement préventif de la MVTE chez le patient cancéreux, qui reste controversé, des recommandations ont récemment été faites (10).

Même si cette corrélation avec le cancer est connue depuis environ cent cinquante ans, il reste bien difficile de connaître l'incidence des thromboses veineuses en oncologie. En effet, il existe une telle variabilité en ce qui concerne les sujets et leur maladie, qu'obtenir un échantillon homogène pour une étude se révèle quasiment impossible (4). En outre, les thérapeutiques antinéoplasiques comme la chimiothérapie ou la chirurgie ont un effet prothrombotique important, venant s'ajouter à celui de la pathologie cancéreuse.

Nous nous intéressons dans ce travail aux résections majeures, qui restent l'une des clés du traitement du cancer. Si les traitements préventif et curatif de la MVTE dans le cadre de la chirurgie dite "classique" sont bien codifiés, il n'y a pas consensus pour tous les types de chirurgie carcinologique. Malgré les traitements anticoagulants prophylactiques, celle-ci entraîne assez

couramment des thromboses dans les semaines suivant l'intervention. Il est d'ailleurs démontré que pour un type de chirurgie donné, le risque de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) en post opératoire est plus important si le patient est atteint par un cancer que s'il en est indemne. Il nous importe de découvrir si, à distance de ce premier épisode de TVP, la chirurgie carcinologique a l'effet bénéfique de réduction du risque de récurrence auquel on peut logiquement s'attendre (l'extraction de la masse tumorale entraînant une baisse des facteurs prothrombotiques présents chez patient), ou si cet important risque perdure. Ces résultats pourraient orienter la façon de traiter la MVTE en curatif dans le cadre de la chirurgie majeure du cancer.

Afin d'évaluer ce risque de récurrence, nous avons effectué une étude de cas issus de l'étude brestoise EDITH. Nous avons sélectionné deux types de sujets cancéreux ayant eu un évènement thromboembolique, certains opérés de leur néoplasie dans les trois mois auparavant, les autres non opérés, et en avons comparé les récurrences dans les deux ans.

Dans une première partie, les principales données connues sur la MVTE et leurs spécificités dans le cadre de la chirurgie et du cancer sont exposées. La deuxième partie de ce travail consiste en une description de la méthode et des résultats de notre étude de cas.

Par ce travail, nous souhaitons améliorer la connaissance des liens existants entre la MVTE et deux facteurs thrombotiques majeurs, l'un persistant, le cancer, l'autre transitoire, la chirurgie carcinologique. Nous espérons, de plus, aboutir à des données précises sur le risque de récurrence thrombotique en cas de chirurgie carcinologique majeure.

I LA MVTE: CONNAISSANCES ACTUELLES

I.1 La maladie veineuse thromboembolique

I.1.1 Epidémiologie

La MVTE regroupe à la fois la thrombose veineuse profonde (TVP) et sa complication immédiate, l'embolie pulmonaire (EP).

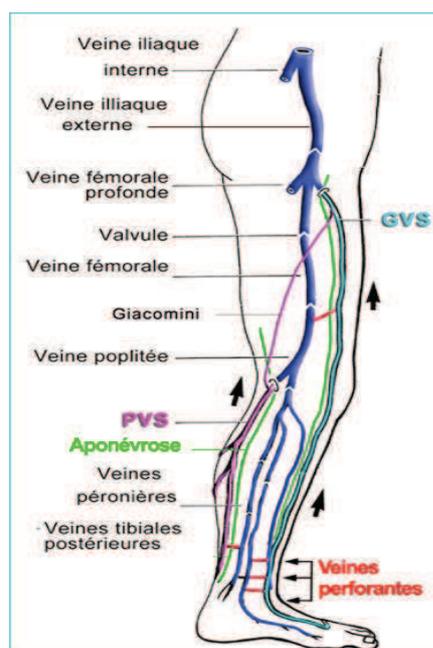
La TVP correspond à une oblitération plus ou moins complète de la lumière d'une veine profonde par un thrombus résultant d'une coagulation intra-vasculaire localisée.

L'EP, quant à elle, est caractérisée par l'oblitération d'une ou de plusieurs branches de l'artère pulmonaire. Plus de 70% des EP sont dues à une TVP des membres inférieurs (11). Il existe d'autres causes d'embolies, plus rares (gazeuses, graisseuses par exemple).

Cette maladie est fréquente, comme le montrent les résultats du Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale, étude de registre menée par Oger *et al.* durant un an sur le bassin de population de Brest: l'incidence de la MVTE, ou nombre de nouveaux cas dans une population sur une période donnée, est ainsi estimée à 1,8 pour mille habitants par an en Europe Occidentale. Plus précisément, l'incidence de la TVP est de 1,2 pour mille, et celle de l'EP de 0,6 pour mille (12). Une étude rétrospective menée sur 2218 cas de TVP et EP entre 1966 et 1990 aux Etats-Unis, retrouve des chiffres similaires, avec une incidence de la MVTE de 1,2 pour mille par an (13).

I.1.2 Anatomie du réseau veineux des membres inférieurs

Figure 1: le réseau veineux des membres inférieurs (14)



GVS = Grande veine saphène
PVS = Petite veine saphène

On distingue trois types de veines au niveau des membres inférieurs: les veines superficielles, les veines profondes, et les perforantes qui établissent des communications entre les deux premiers types de veines. Seules les profondes nous intéressent, les deux autres types ne rentrant pas dans le cadre de la MVTE.

On sépare les veines profondes proximales (fémorale commune, fémorale profonde, fémorale, poplitée...) des veines profondes distales (tibiales postérieure, péronières...). Cette distinction tient surtout au fait que le traitement est différent selon la localisation plus ou moins haute d'une phlébite.

1.1.3 Physiologie de l'hémostase

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux (soit arrêter les saignements et empêcher les thromboses). On distingue deux temps, simultanés et interdépendants: l'hémostase primaire et la coagulation. La compréhension de ces processus est nécessaire pour étudier les thromboses (15).

1.1.3.1 L'hémostase primaire

Le but est la formation d'un "thrombus blanc" (ou clou plaquettaire) pour fermer une brèche vasculaire.

Le sous-endothélium du vaisseau lésé libère le facteur Willebrand. Les plaquettes viennent y adhérer grâce à leurs récepteurs GPIb, et se trouvent ainsi activées.

Les plaquettes changent alors de forme et sécrètent des granules qui contiennent des agents pro agrégants (ADP, sérotonine et facteurs de coagulation). De plus, l'acide arachidonique de la membrane plaquettaire se transforme en thromboxane A₂.

Tous ces phénomènes ont pour conséquence le recrutement et l'activation de nouvelles plaquettes, qui se lient entre elles par leurs récepteurs GPIIb/IIIa, et majorent la taille du thrombus plaquettaire.

1.1.3.2 La coagulation

La coagulation plasmatique permet de consolider le clou plaquettaire par la formation d'un réseau de fibrine. Cette "cascade" comprend deux mécanismes: la voie principale (exogène) et la voie accessoire (endogène) de la coagulation, se déroulant à la surface des plaquettes activées. Un électrolyte est indispensable au processus: le calcium.

La voie principale :

Le facteur tissulaire, présent dans l'adventice du vaisseau, est libéré lors d'une lésion de ce dernier.

Il active alors le facteur VII de la coagulation, qui rend à son tour les facteurs IX et X effectifs.

L'activation du facteur X entraîne une transformation du facteur II (prothrombine) en thrombine.

Cette production de thrombine fait non seulement coaguler le fibrinogène pour former de la fibrine, mais amplifie considérablement sa propre formation en recrutant de nouvelles plaquettes et en

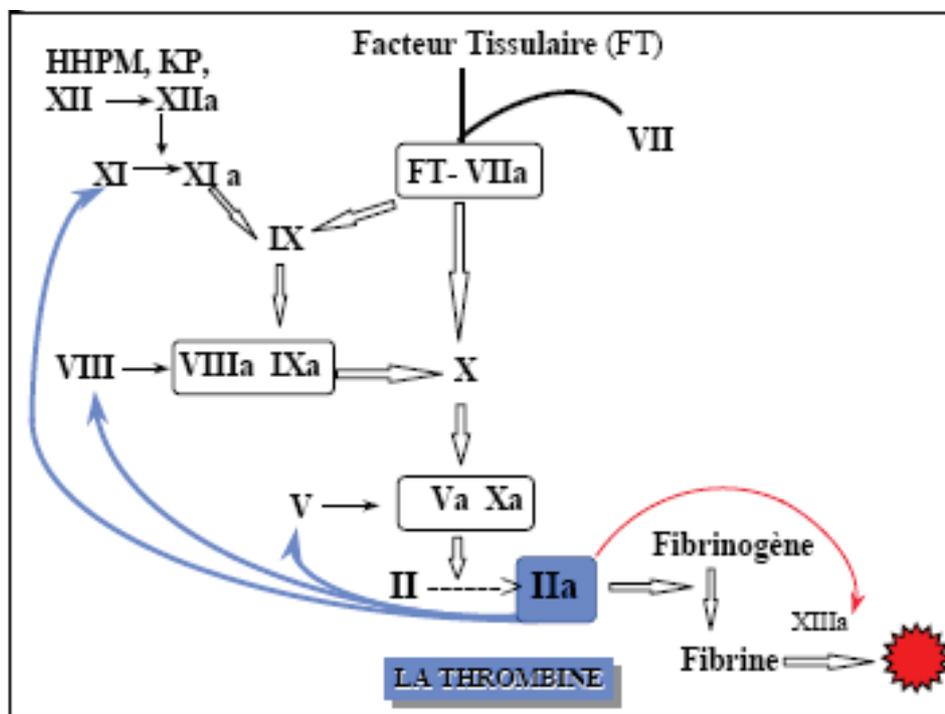
activant les cofacteurs V, VIII et le facteur XI. Les facteurs VIII et IX suractivent le X, qui voit son action sur la prothrombine potentialisée par le V.

La voie accessoire :

Celle-ci a un rôle plus mineur. La thrombine est alors produite directement par le contact de protéines plasmatiques (facteur XII, kininogène de haut poids moléculaire (HHPM), prékallikréine (KP)) avec le sous-endothélium.

Le déroulement de la coagulation in vivo ne respecte pas cette conception duelle, qui sert au raisonnement lors de l'exploration de la coagulation in vitro (le temps de céphaline activée explorant la voie principale, le temps de Quick explorant la voie accessoire).

Figure 2: La cascade de la coagulation



1.1.3.3 La régulation de la coagulation: les inhibiteurs

Un équilibre permanent entre facteurs procoagulants et anticoagulants est nécessaire à l'hémostase.

Le contrôle de l'activation des plaquettes :

- La prostacycline et le monoxyde d'azote produits par l'endothélium inhibent l'adhésion, l'activation et l'agrégation des plaquettes.

- Une ADPase présente sur l'endothélium limite leur recrutement.

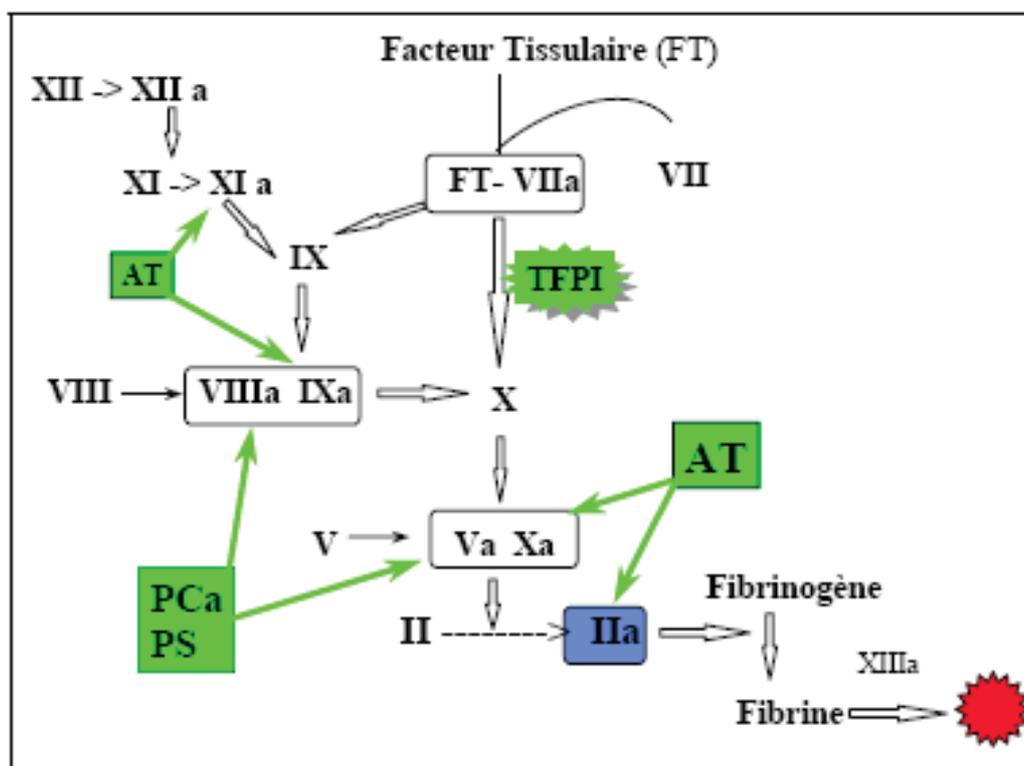
Le contrôle de la coagulation plasmatique :

- L'antithrombine inhibe les facteurs activés II, IX, X et partiellement le XI.
Son effet est augmenté de façon majeure par l'héparine.

- Le système Protéine C/ Protéine S. La Protéine C, qui circule dans le sang, peut être activée par la thrombine. Elle devient alors un inhibiteur très puissant des facteurs V et VIII activés, et voit son action augmentée par la Protéine S, elle aussi présente dans le sang.

- Le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) inhibe l'activation du facteur X en agissant sur le complexe facteur tissulaire – facteur VII activé.

Figure 3: L'action des inhibiteurs de la coagulation



I.1.4 Physiopathologie de la maladie veineuse thrombo-embolique

Selon la triade définie en 1856 par Rudolph Virchow, trois facteurs concourent à la formation d'un thrombus: la stase sanguine, l'altération de la paroi veineuse et l'hypercoagulabilité (16).

La stase peut être favorisée par l'alitement, l'insuffisance cardiaque, une immobilisation plâtrée, une compression extrinsèque, une obstruction séquelle d'un thrombus ou la dilatation des veines.

L'altération de la paroi vasculaire peut être causée par un traumatisme direct (chirurgie de la hanche, cathéter), ou par une pathologie inflammatoire comme un lupus ou une maladie de Behçet.

La stase veineuse elle-même, créant une hypoxie, pourrait être à l'origine de lésions.

Il peut survenir des anomalies causant un déséquilibre entre la génération de thrombine et son inhibition, avec une balance penchant du côté de sa formation (hypercoagulabilité), soit par une hyper stimulation de la coagulation, soit par un déficit en ses protéines inhibitrices.

En cas de thrombose veineuse, l'altération de la veine ne semble pas jouer un rôle primordial. Contrairement à cette dernière, la stase veineuse a un effet indéniable. Elle favorise les tourbillons au niveau des valvules veineuses et conduit ainsi au dépôt des plaquettes et à l'activation locale de la coagulation. La tête du caillot se crée en général au niveau du "nid" formé par une valvule, et adhère à la paroi. Ce thrombus blanc crée de nouvelles turbulences, ce qui conduit à son extension de proche en proche, avec alternance de thrombus blanc et rouge (stries de Zahn). Cette partie forme le corps du caillot. La queue de ce caillot, exclusivement rouge, constitue le thrombus d'extension, consécutif à la coagulation du sang immobilisé dans le vaisseau. C'est son risque de migration qui fait la gravité de la maladie, par le biais de l'embolie pulmonaire: on estime à 30% la mortalité d'une MVTE non traitée (11).

L'évolution peut se faire physiologiquement vers la disparition totale du thrombus par action de la fibrinolyse.

Sinon, en environ une semaine, le caillot peut devenir adhérent à la paroi. Des fibroblastes l'envahissent petit à petit pour débiter une organisation conjonctive, et tardivement il est recanalisé par des néovaisseaux (à valeur fonctionnelle très faible). S'installe alors une hypertension veineuse d'amont, consécutive à l'obstruction, avec apparition de la maladie post-thrombotique (oedème de stase et troubles trophiques comme ulcérations, dermite ocre, sclérose).

I.1.5 Diagnostic

I.1.5.1 Examen clinique

- Suspicion de thrombose veineuse profonde:

La douleur spontanée ou provoquée par la palpation est présente dans 60% des cas. L'oedème est ferme, ne prend pas le godet et s'accompagne d'une perte du ballant du mollet. Une élévation de la température cutanée et un fébricule complètent le tableau. Les TVP les plus fréquentes siègent au niveau sural. Afin de décider de la mise en route d'un traitement anticoagulant et de l'orientation des examens complémentaires, il est important d'établir une probabilité clinique. Celle-ci est d'autant plus haute que des facteurs de risque ou déclenchants sont présents et que les signes cliniques sont unilatéraux. Ces facteurs de risque (âge, antécédents, troubles de l'hémostase...) et facteurs déclenchants (chirurgie, immobilisation, obstétrique...) seront détaillés dans un chapitre spécifique.

- Suspicion d'embolie pulmonaire:

La dyspnée est le signe clinique le plus fréquent d'une EP (présente chez 70% des patients suspects d'EP). Il s'agit aussi du signe le plus évocateur: en cas de suspicion sans dyspnée, 12% en présentent réellement une, alors que lorsqu'une dyspnée fait partie du tableau clinique, on trouve 24% d'EP. Les autres signes sont la douleur thoracique de type pleural, l'hyperthermie modérée, la tachycardie. Les manifestations trompeuses sont nombreuses (fièvre, arythmie, confusion, défaillance cardiaque

résistante, bronchospasme grave...), ce qui explique la difficulté du diagnostic. Comme pour la suspicion de TVP, les signes cliniques associés au cumul des facteurs de risque sont essentiels pour établir une probabilité et ainsi gérer l'enchaînement et l'interprétation des examens complémentaires. En cas de forte probabilité clinique, le traitement anticoagulant doit être mis en route immédiatement.

Le mode de calcul de cette probabilité est ici bien plus validé et utilisé que celui concernant les TVP, compte tenu de la gravité possible d'une embolie récente. Deux scores sont très utilisés: le score de Genève modifié et le score de Wells. Nous prendrons comme exemple le score de Genève modifié.

Tableau 1: Exemple de tableau permettant de calculer la probabilité clinique de TVP

| <u>Total des facteurs de risque (FDR) ou déclenchants (âge, antécédents,etc.)</u> <u>Clinique</u> | 0 FDR | 1 ou 2 FDR | FDR > ou = 3 ou chirurgie à très haut risque (orthopédique, carcinologique...) |
|--|--------------|-------------------|--|
| Symptômes unilatéraux (douleur +/- oedème +/- cyanose) | 20 à 29% | 30 à 49% | > ou = 50% |
| Autres signes cliniques aux membres inférieurs | < 10% | 10 à 19% | 20 à 29% |
| Pas de signes cliniques aux membres inférieurs | < 2% | < 10% | 10 à 19% |

Tableau 2: Calcul de la probabilité clinique d'EP par le score de Genève modifié (17)

| <u>Variable</u> | <u>Points</u> |
|---|---------------|
| <u>Facteurs de risque</u> | |
| Age > 65 ans | 1 |
| Antécédents de MVTE | 3 |
| Chirurgie sous AG ou fracture d'un membre inférieur dans le mois | 2 |
| Cancer actif ou en rémission depuis moins d'un an | 2 |
| <u>Symptômes</u> | |
| Douleur unilatérale d'un membre inférieur | 3 |
| Hémoptysie | 2 |
| <u>Signes cliniques</u> | |
| Fréquence cardiaque de 75 à 94 par minute | 3 |
| Fréquence cardiaque supérieure à 95 par minute | 5 |
| Douleur à la palpation d'une veine ou oedème unilatéral d'un membre < | 4 |

Pour un score de 0 à 3, la probabilité clinique est faible.

De 4 à 10, elle est intermédiaire.

Quand elle est supérieure ou égale à 11, elle est forte.

Nous allons voir dans le chapitre suivant qu'aucun examen complémentaire n'a une sensibilité et une spécificité suffisante pour pouvoir être utilisé seul dans la démarche diagnostique lors d'une suspicion d'EP. Tout repose sur la combinaison de cette probabilité clinique avec les examens réalisés, afin de ne pas passer à côté d'une embolie (pathologie potentiellement mortelle si non traitée) et de ne pas diagnostiquer de faux positifs (risque hémorragique sous anticoagulant).

1.1.5.2 Examens complémentaires pour confirmer une suspicion d'EP

La radiographie pulmonaire peut être normale (dans 20% des cas). La présence d'une dyspnée est alors très évocatrice d'EP. Si elle est anormale, les signes radiologiques en faveur sont: atélectasie en bande, épanchement pleural isolé, ascension d'une coupole diaphragmatique ou encore image d'infarctus pulmonaire.

Le dosage sanguin des D-dimères a une spécificité faible, son taux s'élevant lors d'un contexte inflammatoire, mais a une excellente valeur prédictive négative (VPN) en cas de dosage restant dans les normes. C'est à dire que des D-dimères élevés ne permettent pas de juger de la présence ou non d'une EP (infection, traumatisme ou cancer peuvent être en cause), tandis que leur taux faible permet quasiment de l'exclure. Cette VPN n'est cependant pas suffisante pour éliminer une EP en cas de probabilité clinique forte (seulement en cas de probabilité clinique faible ou intermédiaire).

La découverte d'une TVP proximale lors de l'écho-doppler veineux des membres inférieurs permet de retenir le diagnostic d'EP, en cas de suspicion clinique. Une TVP surale ne suffit pas à affirmer ce diagnostic. Une absence de thrombose à l'écho-doppler n'élimine en aucun cas une EP.

La scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion est un examen pouvant permettre, en cas d'EP, de retrouver des zones non perfusées alors que la ventilation est conservée. Selon l'étude PIOPED (18), c'est un examen sensible mais peu spécifique (les défauts de perfusion existent dans d'autres types de pathologies). Il est donc réservé aux patients ayant, a priori, des poumons sains. Les résultats sont ordonnés selon la classification de PIOPED en examen normal, ou avec probabilité faible, intermédiaire ou haute d'EP. Un examen normal exclut l'EP, tout comme l'association probabilité clinique faible/ probabilité faible ou intermédiaire à la scintigraphie. Une embolie pulmonaire ne peut être affirmée qu'en cas de forte probabilité, à la fois à la clinique et à l'examen. Dans les autres cas de figure, un angioscanner est nécessaire.

L'angioscanner spiralé des artères pulmonaires a des performances de plus en plus intéressantes et a une plus grande disponibilité que la scintigraphie. Il a donc une place de plus en plus importante dans la démarche diagnostique. Il est particulièrement indiqué en cas d'EP grave et en cas d'antécédent de pathologie pulmonaire. Il permet d'établir le diagnostic en cas de lacune endovasculaire segmentaire ou plus proximale. Le diagnostic et le traitement, lors de la découverte d'une lacune dans une branche sous segmentaire unique, est sujet à controverse.

L'angiographie pulmonaire est la méthode diagnostique de référence, mais elle n'est plus utilisée du fait de problèmes d'accessibilité, de faisabilité et de coût.

I.2 Les facteurs de risque de survenue d'un premier épisode de MVTE et les facteurs de risque de récurrence

Les facteurs de risque thrombotique peuvent être classés de bien des façons: persistants/transitoires, cliniques/biologiques, acquis/héréditaires, majeurs/modérés, etc...

Chez un individu, identifier une situation à risque va permettre d'établir s'il faut ou non débuter une thromboprophylaxie.

Si un patient thrombose, il est nécessaire de savoir s'il présente des critères de haut ou faible risque de récurrence, afin d'instaurer un traitement adapté.

I.2.1 Les facteurs de risque biologiques de survenue d'un premier épisode

Dénommées thrombophilies, elles peuvent être héréditaires (mutations du facteur V Leiden, du facteur II, déficits en antithrombine, en protéines C/S), acquises (syndrome des antiphospholipides), ou difficilement classables (hyperhomocystéinémie, élévation du facteur VIII...).

I.2.1.1 Résistance à la protéine C activée par mutation Leiden du facteur V

La mutation du gène du facteur V est la mutation prothrombotique la plus présente chez les sujets caucasiens, avec une prévalence de 3 à 5% en moyenne dans la population générale (19). Elle est de transmission autosomique dominante et peut être homozygote ou hétérozygote. Sa présence multiplie par 4 environ le risque de MVTE. Cette mutation, par modification de son site de clivage, rend le facteur V insensible à l'action inhibitrice de la protéine C activée (20).

I.2.1.2 Mutation G 20210A du gène du facteur II (prothrombine)

Cette mutation, moins fréquente que celle du facteur V Leiden, se traduit par une augmentation du potentiel prothrombinique. Il s'agit, avec la mutation du V, de mutations uniques, bien plus répandues que les déficits en inhibiteurs dont nous parlons après. Le risque de faire un premier épisode thromboembolique est estimé à 3 à 4 fois plus que dans la population générale.

I.2.1.3 Déficit en antithrombine

Les altérations en inhibiteurs ont été les premières découvertes, dans les années 60. Elles sont rares (moins de 0,5% de la population). Le déficit en antithrombine est une thrombophilie héréditaire, qui selon son type, peut être très sévère et justifier un traitement anticoagulant au long cours. En effet, contrairement aux mutations du II et du V, les déficits peuvent être quantitatifs et/ou qualitatifs (défaut de synthèse ou altération du fonctionnement, plus ou moins profonds). L'action de l'antithrombine sur les facteurs II et X est ainsi plus ou moins abaissée. Ce déficit est particulier car il a un impact thérapeutique majeur: il peut s'accompagner d'une réduction de l'efficacité des héparines (l'action stimulatrice de l'héparine sur l'antithrombine est inefficace si celle-ci fait défaut).

I.2.1.4 Déficit en protéine C et protéine S

Comme pour l'antithrombine, l'action inhibitrice des protéines C et S sur les facteurs V et VII

activés se trouve plus ou moins diminuée (selon les mutations responsables). Le diagnostic d'une anomalie des inhibiteurs repose sur le dosage pondéral et la mesure de leur activité.

1.2.1.5 Syndrome des antiphospholipides (SAPL)

Il peut être idiopathique ou secondaire à des maladies auto immunes type lupus ou à des maladies infectieuses. Son diagnostic se fait par la constatation de manifestations thrombotiques artérielles ou veineuses, avec mise en évidence dans le sang d'anomalies biologiques spécifiques procoagulantes (voir le tableau 3: les critères de Sydney de classification du SAPL).

Tableau 3: Les critères diagnostiques de Sydney pour le SAPL (20)

| Présence d'un syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) si au moins un des critères cliniques et au moins un des critères biologiques sont mis en évidence |
|--|
| <i>Critères cliniques</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Manifestations thrombotiques <ul style="list-style-type: none"> ○ Un ou plusieurs épisodes symptomatiques de thrombose artérielle, veineuse ou d'un petit vaisseau dans n'importe quel tissu ou organe. Cette thrombose doit être objectivée par une stratégie diagnostique validée (c'est-à-dire confirmée par un aspect caractéristique d'un examen d'imagerie de référence ou d'un examen histopathologique). Dans cette dernière situation, il doit s'agir d'une thrombose sans inflammation significative de la paroi vasculaire. • Manifestations obstétricales <ul style="list-style-type: none"> ○ Une ou plusieurs morts inexplicables, fœtus morphologiquement normal, à la 10^e semaine de gestation ou au-delà (morphologie normale établie par échographie ou examen direct) ou ○ Une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 34^e semaine de gestation à cause <ul style="list-style-type: none"> ▪ d'une éclampsie ou d'une prééclampsie grave ou ▪ de signes reconnus d'insuffisance placentaire ou ○ Au moins 3 avortements spontanés consécutifs avant la 10^e semaine de gestation sans cause anatomique ou hormonale maternelle et sans cause chromosomique maternelle ou paternelle |
| <i>Critères biologiques</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Présence d'un anticoagulant circulant (« lupus anticoagulant» - LA), à deux reprises au moins, espacées de 12 semaines, mis en évidence en suivant les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). ○ Présence d'anticorps anticardiolipides (aCL) d'isotype IgG et/ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (> 40 GPL ou MPL, ou > 99^e percentile), présents à 2 reprises au moins avec des mesures espacées de 12 semaines ou plus, par ELISA standardisé. ○ Anticorps anti-β2 glycoprotéine-1 d'isotype IgG et/ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (> 40 GPL ou MPL, ou > 99^e percentile), présents à 2 reprises au moins avec des mesures espacées de 12 semaines ou plus, par ELISA standardisé. |

1.2.1.6 Hyperhomocystéinémie

Cette anomalie est qualifiée de mixte car elle peut être soit héréditaire, soit acquise par carence vitaminique (en B6, B12, acide folique) ou insuffisance rénale. Selon la concentration en homocystéine, le risque de thrombose est plus ou moins élevé, mais reste en général modéré.

1.2.1.7 Elévation du taux de facteur VIII

Son étiologie n'est pas clairement expliquée à ce jour et son impact semble peu important.

1.2.2 Les facteurs de risque cliniques de survenue d'un premier épisode

1.2.2.1 Age

L'âge est un facteur de risque indépendant d'autres paramètres pouvant être liés au vieillissement (augmentation de la prévalence des cancers, des chirurgies orthopédiques...). Dans une étude épidémiologique, Heit *et al.* analysent 2218 cas de première survenue de MVTE (21). Seuls quatre événements surviennent avant l'âge de 15 ans, alors qu'au contraire, l'incidence de la MVTE augmente après 50-60 ans pour atteindre 1% par an au delà de 75 ans. De même, Oger *et al.* (12) trouvent une augmentation de l'incidence des premiers épisodes en fonction de l'âge, quel que soit le sexe, dans une étude de registre menée dans la région brestoise. L'incidence de la MVTE passe ainsi de 0,02 chez les moins de 19 ans à 8,42 pour 1000 habitants chez les plus de 75 ans dans la population masculine.

1.2.2.2 Antécédents personnels et familiaux de MVTE

Le risque thromboembolique veineux est nettement plus important chez les patients ayant déjà présenté un événement thromboembolique, avec un risque cumulé de récurrence de 20% à 5 ans en cas d'évènement initial idiopathique (20). Ceci justifie de considérer la MVTE comme une pathologie chronique. Cette notion d'antécédent modifie les indications de prévention ainsi que la prise en charge d'un nouvel épisode thromboembolique.

Selon les études, la définition des antécédents familiaux est variable. Le groupe d'étude de l'hémostase et de la thrombose recommande de ne prendre en compte que les antécédents familiaux de premier degré et de définir comme informative sur le plan thromboembolique les familles dans lesquelles deux apparentés de premier degré ont présenté une MVTE.

1.2.2.3 Cancer: circonstance déclenchante majeure persistante

L'association entre cancer et thrombose a été décrite par Trousseau au XIXe siècle. Le cancer est décrit, dans les recommandations de l'AFSSAPS pour la prévention et le traitement de la MVTE, comme en étant un facteur de risque persistant majeur (22). Il s'accompagne d'un état hypercoagulable pouvant être responsable du développement d'une manifestation thrombotique. Le chapitre I.3 explicite ces liens qui existent entre thrombose et cancer.

1.2.2.4 Circonstances déclenchantes majeures transitoires

La chirurgie est un facteur de risque majeur transitoire (en particulier l'orthopédie), tout comme l'immobilisation plâtrée, la fracture d'un membre inférieur dans les 3 derniers mois, ou une immobilisation d'au moins 3 jours. En l'absence de thromboprophylaxie, par exemple, la moitié des patients ayant une intervention pour prothèse de hanche ou de genou développe un événement thromboembolique. L'association entre MVTE et chirurgie fait elle-aussi l'objet d'un chapitre spécifique (chapitre I.4).

De même, une hospitalisation en milieu médical constitue une circonstance transitoire à haut risque de MVTE (20). L'étude MEDENOX, évaluant l'intérêt d'une prévention par enoxaparine chez les patients hospitalisés en médecine, permet de retrouver une incidence globale de 15% de MVTE (10% d'asymptomatique, 4 % de symptomatique et 1% d'EP). Ce fort taux s'explique par les facteurs de risque associés chez beaucoup de patients (80% ont au moins un facteur de risque de MVTE, 50% en ont au moins deux et 20% en ont trois ou plus). Malgré ces connaissances, une étude a montré que la thromboprophylaxie n'était effectivement prescrite qu'à seulement 62% des patients à risque en service de médecine. Bien que cela soit moins étudié, les patients pris en charge à domicile pour une affection médicale aiguë semblent partager le même risque que les patients hospitalisés et relèveraient donc aussi d'une prévention.

1.2.2.5 Circonstances déclenchantes modérées transitoires

En font partie la grossesse, le post-partum, la contraception oestroprogestative (qui multiplie par 4 le risque thromboembolique) et le traitement hormonal substitutif (risque multiplié par 2 à 3). Il est important de noter qu'une phlébite lors d'une grossesse contre-indique par la suite un traitement oestrogénique (23).

Une étude hollandaise multicentrique de 2006, incluant 1906 patients (24), met en évidence un risque de survenue de thrombose veineuse deux fois supérieur à la normale chez les patients ayant effectué un voyage de plus de quatre heures dans les deux mois précédents. Ce risque est identique que l'on voyage en avion, voiture, car ou train. On constate une augmentation de celui-ci en cas d'association avec certains autres facteurs de risque (contraception orale oestroprogestative, surpoids...). Il augmente aussi avec la durée du voyage (risque de 1/107000 pour des vols de moins de 4 heures, 1/6300 pour des vols de 8 à 12 heures et 1/1264 pour des vols de plus de 16 heures).

1.2.2.6 Thrombose idiopathique

Il existe des thromboses dites idiopathique (ou sans caractère provoqué) quand on ne retrouve pas de facteur déclenchant majeur permanent ou transitoire.

Le risque de récurrence d'un événement thromboembolique veineux approche les 40%, tous patients concernés, sur dix ans de suivi (25). Afin d'instaurer le traitement anticoagulant adéquat, il est nécessaire d'identifier les facteurs de risque de récurrence et d'établir en quelque sorte une "échelle" du risque.

I.2.3 Les facteurs de risque biologiques de récurrence

I.2.3.1 Le SAPL et les déficits en facteurs anticoagulants

Le syndrome des antiphospholipides est le deuxième facteur de risque persistant majeur de récurrence thrombotique, après le cancer (26). Sa présence chez un patient a des implications thérapeutiques spécifiques clairement démontrées. Après l'arrêt du traitement anticoagulant, la persistance d'anticorps antiphospholipides ou d'anticoagulants circulants de type lupique est associée à un risque accru de récurrence thrombo-embolique (Schulman *et al.* retrouvent un risque de récurrence multiplié par 2,1 en présence d'anticorps anti cardiolipines) et de décès. C'est pourquoi une anticoagulation définitive par antivitamine K (AVK) est justifiée, même devant un premier épisode.

Les déficits en facteurs anticoagulants ont une faible prévalence dans la population générale. Ceci explique que peu d'études ont été menées sur le risque de récurrence après arrêt des AVK dans ce contexte. Hormis le cas particulier du déficit en antithrombine, modifiant l'action héparinique, ce risque ne semble pas supérieur à celui des patients sans thrombophilie et ne justifie pas de prolonger la durée de l'anticoagulation au-delà de 3 mois.

I.2.3.2 Les autres thrombophilies

Les mutations hétérozygotes G20210A du gène facteur II et G 1691A du gène du facteur V (mutation Leiden) sont les polymorphismes génétiques des facteurs de coagulation les plus retrouvés dans la population caucasienne. Bien qu'ils soient associés à un risque accru de premier épisode de MVTE, comme cité auparavant, la méta analyse de Ho *et al.* ne retrouve pas ou très peu d'augmentation du risque de récurrence chez ces patients (26). Ainsi, une mutation hétérozygote ne modifie pas la durée d'un traitement par AVK en prévention secondaire.

Si l'on a constaté une augmentation du risque de survenue d'une phlébite en cas d'hyperhomocystéinémie, l'association entre l'hyperexpression de cet acide aminé et la MVTE est discutée en ce qui concerne la récurrence. En effet, la normalisation d'une hyper homocystéinémie modérée par apport de folates n'est pas associée à une réduction du risque de récurrence de la thrombose (23).

En conclusion, hormis le syndrome des antiphospholipides (au risque élevé de récurrence thrombo-embolique et de décès) et certains déficits en antithrombine (pouvant limiter l'effet d'un traitement par l'héparine), les thrombophilies n'ont pas d'intérêt clinique majeur démontré dans la prise en charge de la MVTE. Elles sont surtout une aide pour la compréhension de la maladie.

I.2.4 Les facteurs de risque cliniques de récurrence

I.2.4.1 Age

Il est admis que le risque de premier événement de la MVTE augmente avec l'âge. En revanche, le lien avec un risque de récurrence est débattu: certaines études concluent que l'âge n'est pas un facteur de risque de récurrence tandis que d'autres retrouvent une augmentation du risque à chaque décennie.

Dans une étude de suivi à 10 ans (cohorte DURAC), le taux de récurrence est plus important quand le premier épisode de thrombose est survenu après 60 ans (27).

1.2.4.2 Sexe

Tous les registres de suivi de patients s'accordent sur le fait que le sexe masculin est un facteur de risque indépendant associé à la récurrence thrombotique. Une méta-analyse de neuf études randomisées et six registres prospectifs conclut à un risque de récurrence chez les hommes 1,6 fois supérieur à celui des femmes (26). Ce risque est indépendant du caractère persistant ou transitoire du facteur déclenchant. Cependant, les recommandations sur la durée du traitement ne diffèrent pas en fonction du sexe.

1.2.4.3 Contraception oestroprogestative et traitement hormonal substitutif (THS)

La survenue d'un épisode thromboembolique veineux sous traitement par oestrogène contre-indique toute prise ultérieure d'un tel traitement. Ceci s'applique à la contraception et au THS, et se base notamment sur un essai randomisé contre placebo évaluant la prise d'un THS chez les femmes avec antécédent de MVTE. Celui-ci a été interrompu prématurément du fait d'un important excès de risque de récurrence dans le bras traité (11% contre 2% sous placebo après 9 mois de traitement) (23).

1.2.4.4 Caractères de la thrombose initiale

Le niveau de la TVP aux membres inférieurs joue un rôle important dans le risque de récurrence: plus celle-ci est proximale, plus ce risque est élevé, le multipliant par 2 par rapport à une TVP distale (26). Il est admis que la récurrence a tendance à affecter le même site que l'épisode initial. Le risque de récurrence d'EP est ainsi 2 à 4 fois supérieur après un premier épisode d'EP qu'après TVP. Les durées de traitement sont identiques entre TVP proximales et EP. En cas de TVP distale, cette durée est divisée par deux.

La constatation échographique d'une thrombose résiduelle serait associée pour certains à une augmentation du risque de récurrence, mais pour d'autres elle n'a aucun effet. La présence d'une thrombose veineuse résiduelle n'est donc pas, à ce jour, un critère modifiant la durée de l'anticoagulation.

1.2.4.5 Cancer

Une néoplasie évolutive ou en cours de traitement entraîne un risque de récurrence de MTEV 2 à 4 fois supérieur à la normale, qui augmente encore en cas de localisations secondaires (26). Le traitement est particulier dans ce contexte: les HBPM sont indiquées en première intention dans les six premiers mois après un épisode thrombo embolique veineux, car ils ont démontré une bien meilleure efficacité que les AVK dans la prévention de la récurrence (8) (9) sans influencer sur le risque de saignement. Nous approfondissons les relations entre MVTE et cancer dans le chapitre I.3.

1.2.4.6 Caractère idiopathique de la MVTE

Comme nous l'avons cité plus avant, une thrombose idiopathique est définie selon l'AFSSAPS par

l'absence de facteur déclenchant majeur (transitoire ou permanent). Ceci signifie donc que des facteurs dits déclenchants, mais mineurs (comme la prise d'oestrogènes, un voyage, etc...) n'éliminent pas ce caractère idiopathique.

Celui-ci a un impact très fort sur la prise en charge car le risque de récurrence est élevé: dans une étude prospective de cohorte (28), Baglin *et al.* trouvent un taux de récurrence de 0% en cas de thrombose post chirurgicale, de 8,8% en cas de contexte favorisant non chirurgical, et de 19,4% en cas de MVTE sans facteur déclenchant retrouvé. Une seconde étude de cohorte a été menée de manière prospective par Prandoni *et al.* pendant dix ans sur 1626 patients, après un premier épisode de TVP proximale. Le risque de récurrence retrouvé est multiplié par 2,3 en cas de MVTE idiopathique, avec une incidence à dix ans de 52,6% versus 22,5% si un facteur déclenchant majeur transitoire était retrouvé. Le traitement recommandé par l'AFSSAPS est ainsi d'au moins 6 mois d'AVK en cas de MVTE idiopathique, alors que 3 mois suffisent en cas de facteur déclenchant majeur transitoire.

Pour conclure ce chapitre sur les facteurs de risque de récurrence de la MVTE, on peut dire que ce sont surtout les facteurs cliniques qui ont de l'importance pour déterminer la conduite thérapeutique (risque élevé de récurrence pour les MVTE idiopathiques et les MVTE avec facteur de risque persistant majeur).

Les facteurs biologiques, sauf exception (SAPL et certains déficits en antithrombine), sont plutôt des aides à la compréhension de la physiopathologie de la thrombose comme cité auparavant. Le tableau suivant de l'AFSSAPS (22) illustre bien ce propos.

Tableau 4: Contexte clinique déterminant la durée du traitement anticoagulant en cas de MVTE

| | Facteurs | Risque annuel de récurrence après arrêt d'un traitement de 3 mois | Durée de traitement recommandée | Grade de recommandation |
|---|--|--|--|--------------------------------|
| MVTE avec facteur déclenchant majeur transitoire | - chirurgie - immobilisation prolongée > ou = à 3 jours - fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois | Faible (3%) | 3 mois | Grade A |
| MVTE avec facteur de risque persistant majeur | - cancer en cours de traitement - syndrome des antiphospholipides | Elevé (9%) | > ou = à 6 mois, prolongé tant que le facteur persiste | Accord professionnel |
| MVTE idiopathique | - absence de facteur de risque majeur transitoire - absence de facteur de risque majeur persistant | Elevé (9%) | > ou = à 6 mois | Grade B |

I.3 Thrombose et cancer

I.3.1 Epidémiologie

La maladie veineuse thromboembolique est une grave complication du cancer car elle en majore la mortalité.

Une étude épidémiologique menée par Chew *et al.* conclut qu'une TVP et/ou EP en oncologie est un facteur prédictif d'une baisse de l'espérance de vie pendant la première année. Cette élévation de mortalité est constatée pour tous les cancers étudiés (29). Une étude de cohorte, menée par Sorensen *et al.*, retrouve une baisse de l'espérance de vie chez les patients cancéreux en cas de MVTE constatée dès le diagnostic de leur maladie (4). Par ailleurs, s'il est établi que le pronostic des patients atteints de néoplasie est aggravé chez ceux dont le cancer se complique d'une thrombose, il est important de noter que l'impact sur le risque de décès par cancer est particulièrement marqué chez ceux avec un cancer localisé. Par exemple, le risque de décès à un an chez les patientes avec cancer de l'ovaire métastatique est multiplié par 2 en cas de MVTE, alors que chez les patientes avec cancer de l'ovaire localisé le risque de mortalité à un an est multiplié par 11 en cas de MVTE (23).

Le cancer est à la fois un facteur de risque majeur de survenue de la maladie veineuse thromboembolique et un facteur de risque de récurrence. De nombreuses études le démontrent. Comme nous l'avons dit dans l'introduction, les résultats des études menées sur l'incidence des thromboses chez les patients cancéreux sont assez variables. Il est donc difficile d'en donner les chiffres réels.

L'étude cas-témoins de Heit *et al.*, réalisée dans le Minnesota, trouve une incidence annuelle des MVTE de 117/100000 dans la population générale, contre 1/200 chez les patients atteints de cancer (risque multiplié par plus de quatre) (30).

Selon une autre étude, réalisée à partir des données administratives de l'US National Hospital Discharge Survey de 1979 à 1999, Stein *et al.* retrouvent un risque simplement doublé par rapport à la population générale (5).

Une étude de registre, menée en Isère sur 1250 patients, permet quant à elle d'aboutir à un risque relatif causé par la néoplasie de l'ordre de 2 à 3 (31).

Une autre étude rétrospective américaine réalisée en 2002 sur trois grands centres hospitaliers, constate 81 entrées pour TVP et/ou EP sur 1041 patients présentant des tumeurs malignes tissulaires, ce qui représente une incidence de 7,8% (32).

L'étude épidémiologique menée par Chew *et al.* en Californie trouve des chiffres plus élevés, la MVTE étant susceptible de venir compliquer près de 10% des cancers (29).

Enfin, des séries autopsiques mettent en évidence une TVP ou EP dans près de 50% des cas. Mais ceci ne reflète pas la réalité clinique (de nombreuses thromboses restent asymptomatiques) (4).

Les études d'incidence concernant la récurrence de la MVTE dans le cadre de l'oncologie aboutissent aussi à des résultats variables, mais vont toutes dans le sens d'une majoration du risque. Hanson *et al.* trouvent un risque de récurrence de la MVTE dans la population générale de 7,0% (IC 4,8 à 9,1) après un an. Au bout de 5 ans de suivi, ce risque est estimé à 21,5% (IC 17,7 à 25,4%), avec un risque relatif de récurrence de 2,2 (IC 1,43 à 3,41, $p < 0,001$) en présence de cancer (33). Dans une étude rétrospective, Hutten *et al.* montrent que les patients traités par AVK ont une augmentation significative du risque de récurrence de MVTE en cas de cancer actif (27,1/100 patients-

années) en comparaison aux patients indemnes de cancer traités par AVK (9/100 patients-années) (34).

Dans un essai comparant une HBPM aux AVK dans le traitement curatif de la MVTE survenue au cours du cancer, Lee *et al.* trouvent un taux de récurrence de 8,0 % (27/336) après un suivi moyen de 125 jours chez les patients traités par daltéparine, contre 15,8% (53/336) sous AVK (7). Prandoni *et al.*, sur un échantillon de 842 patients traités pour MVTE dont 181 inclus avec un cancer connu, trouvent après un an de suivi 20,7% de récurrence chez les patients cancéreux contre 6,8% chez les patients indemnes de cancer (35).

L'ensemble de ces données permet de conclure que la maladie cancéreuse, qu'elle soit évolutive ou en cours de traitement est un facteur de risque persistant majeur, même sous anticoagulant.

1.3.2 Physiopathologie de la MVTE au cours du cancer

L'association entre la thrombose et le cancer n'est évidemment pas fortuite: cet état morbide regroupe en général tous les facteurs de la triade de Virchow.

- Premièrement, une stase veineuse est souvent induite par l'immobilisation que la maladie engendre (hospitalisations répétées, asthénie réduisant les mouvements et nécessitant un alitement plus ou moins prolongé). Cette stase peut aussi être causée par une action directe sur le vaisseau: compression extrinsèque par la tumeur elle-même ou par des adénopathies. On peut aussi retrouver une élévation des éléments figurés du sang par l'inflammation, ce qui augmente sa viscosité.

- Deuxièmement, une lésion de la paroi vasculaire est fréquente et d'étiologies multiples. Il peut s'agir d'un envahissement veineux par la tumeur ou d'un traumatisme causé soit par la chirurgie soit par une chambre implantable ou un cathéter central de longue durée. Il existe aussi des atteintes endothéliales secondaires à la chimiothérapie ou la radiothérapie.

- Troisièmement, même sans la présence des circonstances citées ci-dessus, l'hypercoagulabilité engendrée augmente majoritairement le risque de thrombose. Deux mécanismes peuvent intervenir:

Tout d'abord, les chimiothérapies antitumorales ont un rôle procoagulant (36). Cette action peut s'expliquer par la survenue d'un déficit en antithrombine acquis par l'effet d'un antimétabolite, la L-asparaginase. Il est aussi probable que surviennent, suite au traitement, des mutations des cellules endothéliales les rendant susceptibles d'augmenter les marqueurs d'activation de la coagulation.

Le second mécanisme, plus complexe et pas encore totalement élucidé, concerne le facteur tissulaire (FT), stimulus direct de la coagulation (37). Ce récepteur transmembranaire est normalement retrouvé sur l'adventice des vaisseaux et se voit exposé lors d'une lésion de ce dernier. Il se lie au facteur VII, ce qui déclenche la voie extrinsèque de la coagulation. En cas de tumeur maligne, le FT est exprimé de manière anormale sur les cellules endothéliales, les monocytes, et en premier lieu sur les cellules tumorales elles-mêmes. Les cellules endothéliales et les monocytes se mettent à exprimer le FT au contact de cytokines produites par les cellules cancéreuses (TNF-alpha et l'interleukine-1beta). Ces cytokines facilitent, de plus, l'adhésion des cellules tumorales sur les cellules endothéliales. Cette accumulation de cellules malignes sur l'endothélium engendre une augmentation de la synthèse de cytokines, donc une expression encore accrue de FT à la surface de l'endothélium.

Un autre mécanisme, surtout observé dans les tumeurs pancréatiques et gastriques, est décrit: les cellules cancéreuses expriment alors une activité "facteur tissulaire-like". Ces cancers se trouvent

plus fréquemment associés avec le syndrome de Trousseau (thromboses veineuses récurrentes et migrantes) (4).

Il faut aussi noter que des niveaux abaissés d'antithrombine et de protéine C (inhibiteurs de la coagulation) ont été retrouvés dans des études sur des patients souffrant de cancer. De plus, certaines études suggèrent une résistance à la protéine C activée conférée par la néoplasie (37).

De plus, certaines cellules tumorales synthétisent un activateur direct du facteur X, lui-aussi à l'origine de la genèse de thrombine et de fibrine. Cet activateur est une cystéine protéinase, connue sous le nom de cancer procoagulant (CP). Mais, même si le CP a été individualisé, son action n'a jamais été clairement démontrée (4).

Cet état hypercoagulable est quantifiable par dosage chez la plupart des patients cancéreux. La mesure des D-dimères, du complexe thrombine-antithrombine et des fragments F1+2 de la prothrombine est variable d'un cancer à l'autre. Elle est plus importante dans les formes métastatiques (36).

Pour conclure, on constate que ce sont les modifications engendrées par les cellules tumorales au niveau du système de coagulation qui interviennent majoritairement dans la genèse de la thrombose. Mais il faut bien se rendre compte que le rôle des acteurs de ce système (facteur tissulaire, facteur Willebrand, plaquettes, TFPI, système de fibrinolyse...) ne s'arrête pas là. Il est aussi démontré qu'ils sont impliqués dans la croissance, la vascularisation et la dissémination du cancer, avec par exemple, une observation de taux élevés de FT dans les tumeurs avancées, bien vascularisées (37).

I.3.3 Facteurs favorisant la thrombose chez le patient cancéreux

1.3.3.1 Facteurs cliniques favorisant la thrombose chez le patient cancéreux

Plusieurs études ont mis en évidence des facteurs majorant le risque de thrombose dans le cadre du cancer. En premier lieu, ce sont les caractéristiques du cancer qui vont influencer sur sa survenue:

- Les cancers ayant le risque le plus fort de développer une MVTE sont, selon une étude épidémiologique menée à partir du California Cancer Registry entre 1993 et 1999, le cancer du pancréas, les tumeurs cérébrales, les leucémies myéloïdes aiguës, et le cancer gastrique. Ainsi, le risque relatif pour un patient présentant un cancer du pancréas est élevé, majoré de 4,3 fois par rapport à la population générale, tandis que ce risque est intermédiaire pour des patients atteints d'un cancer de l'utérus, de l'oesophage, de la prostate, d'un cancer colo-rectal ou du foie (5). Le tableau 5 illustre les résultats de l'étude (38).

- Le stade du cancer à son diagnostic est aussi très important. La découverte à un stade métastatique est corrélée à un risque de survenue de thrombose très élevé comparé à une découverte à un stade localisé ou régional (voir le tableau 6, où n'apparaissent pas de chiffres pour les leucémies ou les tumeurs cérébrales, car elles ne sont pas "gradées" habituellement). Une étude menée sur le cancer colorectal trouve un risque de MVTE dans les 2 ans multiplié par presque 3, en cas de localisation secondaire (5). Une autre étude épidémiologique, réalisée à partir de la base de données du California Cancer Registry entre 1993 et 1995, aboutit à la même conclusion: une tumeur maligne métastatique est un grand facteur de risque de thrombose. Respectivement, les tumeurs métastatiques les plus thrombogènes sont les tumeurs pancréatiques, suivies des tumeurs gastriques, de la vessie, de l'utérus, du rein, puis du poumon (32).

- L'aggressivité du cancer (tumeur connue pour avoir une mortalité élevée au cours de la première

année après le diagnostic) est associée à la survenue plus fréquente de MVTE.

- Outre l'agressivité du cancer et sa propension à se disséminer, qui toutes deux augmentent le risque de MVTE, il apparaît que les tumeurs ayant une croissance rapide (temps de doublement cellulaire élevé) sont plus enclines à développer des thromboses que les tumeurs à extension lente.

- L'incidence de la MVTE est maximale dans la période suivant le diagnostic, et décroît de manière significative au cours du temps. Une étude menée sur le cancer colorectal montre une incidence passant de 5% (pour 100 patients/an) dans les 6 premiers mois suivant le diagnostic, à 1,4% du mois 7 au mois 12, puis à 0,6% entre les mois 13 et 24 (38). De même, Chew *et al.* concluent à une baisse de l'incidence avec le temps, quel que soit le stade initial du cancer .

Tableau 5: Taux d'incidence de la MVTE dans l'année suivant le diagnostic de cancer

| CANCER | N | Taux d'incidence de la MVTE à 1 an (pour 100 patients-année), tous stades confondus |
|------------------------------|-------|--|
| Pancréas | 6524 | 14,0% |
| Cerveau | 3775 | 11,1% |
| Leucémie aiguë myéloïde | 2292 | 7,4% |
| Estomac | 5766 | 7,4% |
| Oesophage | 2491 | 5,8% |
| Rein | 4891 | 4,3% |
| Poumon | 44497 | 4,3% |
| Ovaire | 5707 | 4,2% |
| Foie | 2312 | 4,1% |
| Lymphome | 9003 | 3,7% |
| Leucémie lymphoïde chronique | 2023 | 3,1% |
| Leucémie aiguë lymphoïde | 1058 | 3,1% |
| Colon/Rectum | 32611 | 2,7% |
| Leucémie myéloïde chronique | 951 | 1,8% |
| Vessie | 7138 | 1,7% |
| Utérus | 8721 | 1,7% |
| Prostate | 51362 | 1,0% |
| Sein | 44707 | 0,9% |
| Mélanome | 9497 | 0,5% |

Tableau 6: Taux d'incidence de la MVTE dans l'année suivant le diagnostic de cancer, en fonction du stade initial (pour 100 patients-année)

| CANCER | Stade local | Stade régional | Stade métastatique |
|--------------|-------------|----------------|--------------------|
| Pancréas | 4,3% | 5,3% | 19,7% |
| Estomac | 2,7% | 3,9% | 12,9% |
| Rein | 1,2% | 3,9% | 8,0% |
| Vessie | 0,7% | 2,7% | 7,6% |
| Utérus | 0,9% | 1,6% | 6,2% |
| Poumon | 1,1% | 2,3% | 5,2% |
| Colon/Rectum | 0,9% | 2,3% | 4,6% |
| Mélanome | 0,2% | 1,0% | 4,6% |
| Ovaire | 0,6% | 2,1% | 3,8% |
| Lymphome | 2,0% | 3,5% | 2,9% |
| Sein | 0,6% | 1,0% | 2,8% |

1.3.3.2 Risque lié aux thérapeutiques anticancéreuses et aux traitements habituellement associés

- Les chimiothérapies "traditionnelles" augmentent le risque de MVTE. Ce risque est 6,5 fois plus important que dans la population générale, et 4 fois plus que chez les patients cancéreux non traités par chimiothérapie (34). Cet effet a surtout été démontré dans le cadre du cancer du sein de grade II, où une étude a trouvé une incidence des thromboses de 7% pendant la phase de traitement par cyclophosphamide, méthotrexate, fluorouracile, vincristine et prednisone (5). Dans le cadre d'une chimiothérapie néo-adjuvante pour le cancer du sein, ce risque augmente aussi: une chimiothérapie pré-opératoire par fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide multiplie celui-ci par 2,8 par rapport à la chirurgie seule. Quant au traitement du cancer colorectal par fluorouracile et leucovorine, il est associé à une incidence de MVTE de 15% (5). Enfin, il est significativement prouvé que la chimiothérapie a un effet prothrombotique plus important chez les patients aux lignées sanguines perturbées initialement (anémie < 10g /dl, plaquettes > 350 000 / mm3...) (39).

- En ce qui concerne les agents les plus récents comme le thalidomide ou lénalidomide, ceux-ci aussi sont associés à une majoration du risque de thrombose (38).

- La chimiothérapie associée au traitement hormonal par tamoxifène augmente, de même, beaucoup le risque (40), mais l'étude n'évalue pas l'effet du tamoxifène seul.

- Les antiangiogéniques favorisent fortement les thromboses veineuses, mais aussi les thromboses artérielles (38).

- Les stimulateurs de l'érythropoïèse (érythropoïétine, darbepoïétine) et des lignées myéloïdes sont

également associés à un risque plus élevé de MVTE (38).

Un score de prédiction évaluant le risque de MVTE associé à la chimiothérapie a été validé, afin de pouvoir mieux identifier les patients devant recevoir une thromboprophylaxie (voir tableau 7).

Tableau 7: Caractéristiques associées à une augmentation du risque thromboembolique en cas de chimiothérapie: le score de Khorana (39)

| <u>Caractéristiques</u> | <u>Points</u> |
|---|---------------|
| <u>Très haut risque</u> : cancer du pancréas, de l'estomac | 2 |
| <u>Haut risque</u> : lymphome, poumon, gynécologique, vessie, testicule | 1 |
| Plaquettes > 350 000 /mm ³ | 1 |
| Hémoglobine < 10 g / dL | 1 |
| Leucocytes > 11 000 / mm ³ | 1 |
| Indice de masse corporelle (IMC) > 35 kg / m ² | 1 |

Ce score comprenant des items cliniques et biologiques permet de classer les patients en trois groupes en fonction de leur risque de développer une MVTE au cours de la chimiothérapie (les données biologiques à prendre en compte sont celles avant traitement).

Un score de 0 est associé à un risque de thrombose inférieur à 1%

Un score de 1 ou 2 est associé à une incidence de thrombose de l'ordre de 2 %

Un score supérieur ou égal à 3 est associé à un risque de thrombose de l'ordre de 7%

1.3.3.3 Facteurs de risque additionnels de la MVTE au cours du cancer

Les données actuelles ne permettent pas de déterminer si les facteurs de risque additionnels de MVTE associés au cancer sont plus à même de favoriser la thrombose que d'autres. Ce qui est actuellement connu est que plus leur nombre augmente, plus l'incidence de la MVTE augmente.

Wun *et al.* commentent une analyse de cas de cancers colorectaux et affirment que le plus important risque de MVTE est conféré par les métastases au diagnostic (Hazard Ratio (HR) 3,2 avec intervalle de confiance (IC) 2,8-3,8), puis suit la présence d'au moins trois comorbidités (ex: pathologie chronique rénale, hépatique, cardiaque, hypertension artérielle, troubles psychiatriques, etc...) (HR 2,0 avec IC 1,7-2,3) (38).

Torngren *et al.* retrouvent, dans le même contexte de cancer colorectal, une hausse de la fréquence des thromboses en cas d'infection, malgré la prophylaxie (41).

Dans une troisième étude, concernant les cancers du sein, des ovaires et les tumeurs cérébrales gliales, une majoration significative du risque est constatée à mesure que le nombre des comorbidités augmente. En outre, contrairement au cancer colorectal où le facteur prépondérant est la présence ou non de localisations secondaires, pour les tumeurs malignes gliales ou ovariennes le facteur le plus fort influençant la survenue de thrombose est la présence d'au moins 3 facteurs de risque additionnels.

En conclusion, les cancers ayant un faible taux de dissémination au diagnostic (cancers de la

prostate et du sein, par exemple) ont un risque maximum de MVTE en cas de survenue de métastase, alors que les ceux qui ont un fort taux de dissémination au diagnostic (cancers gastriques et pancréatiques, par exemple) ont un risque maximum en cas de multiples comorbidités.

Enfin, une lésion vasculaire peut favoriser la survenue d'une TVP.

Celle-ci peut être causée par l'utilisation d'un cathéter veineux central ou une chambre implantable, dans le cadre de la maladie néoplasique.

L'incidence des TVP sur cathéter est inconnue à ce jour. Une étude américaine a bien retrouvé un risque pour les porteurs de cathéter veineux augmenté de 5 à 6 fois par rapport à ceux n'en ayant pas, mais cette étude a été réalisée sur 24 ans avec un matériel autre que celui utilisé actuellement.

La deuxième atteinte vasculaire favorisant la MVTE dans ce contexte est causée par la chirurgie. Nous développerons ce sujet dans le chapitre I.5.

I.3.4 Facteurs de risque de récurrence de la MVTE au cours du cancer

Concernant les récurrences thrombotiques chez les patients cancéreux, une revue systématique d'études sur la récurrence de la MVTE en oncologie, menée par Louzada *et al.*, conclut à un taux de récurrence plus élevé en cas de métastases qu'en cas de cancer localisé. Ils constatent que les adénocarcinomes sont plus à risque de récurrence que les autres types de néoplasies. Ils notent aussi que les cancers pulmonaires sont bien plus à risque de récurrence que les cancers du sein (42). Une hausse significative des récurrences thrombotiques en cas d'adénocarcinome, malgré un traitement anticoagulant à doses efficaces, est aussi trouvée par Descourt *et al.* (43). Bien que ceci soit mis en évidence, l'association entre le risque de récurrence de la MVTE et la façon de traiter une thrombose selon les caractéristiques du cancer est largement inconnue. Afin que le patient puisse bénéficier du traitement le plus adapté à sa situation, une meilleure compréhension des caractéristiques tumorales pouvant influencer sur le risque thrombotique est nécessaire (44).

I.3.5 Traitement de la MVTE dans le cadre du cancer

I.3.5.1 Traitement préventif de la MVTE en oncologie

Etant donné le nombre de situations cliniques différentes en oncologie, la prophylaxie de la MVTE reste sujette à discussion dans beaucoup de cas. Cependant, il existe des recommandations de haut grade, parfois récentes.

Ainsi, suite à une revue de la littérature réalisée en 2007, l'American Society of Clinical Oncology Guideline (ASCO) préconise un traitement prophylactique de la MVTE en cas d'hospitalisation de patient cancéreux. Il n'y a pas d'indication sur le type d'anticoagulant à administrer. En ambulatoire, ces patients ne nécessitent pas de traitement préventif, sauf s'ils subissent un traitement du myélome par thalidomide ou lénalidomide (45).

La Société Italienne de l'Hémostase et de la Thrombose (SISET) recommande des doses prophylactiques d'HBPM ou de fondaparinux (inhibiteur spécifique du facteur X) pour les patients hospitalisés porteurs d'une tumeur maligne (grade A). Le port d'un cathéter veineux central ne pose pas l'indication d'une prophylaxie en routine (grade A) (10).

Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) propose trois possibilités de traitement préventif de la MVTE chez le patient cancéreux hospitalisé: HBPM, fondaparinux, ou héparine non fractionnée en sous-cutané (5000 unités trois fois par jour) (46).

Chez des patients cancéreux n'ayant pas d'indication à un traitement préventif ou curatif de la MVTE, Akl *et al.* ont effectué une revue de 9 essais contrôlés et ont constaté une réduction significative du nombre de décès à 24 mois (Risque Relatif (RR) 0,92 avec IC 95% 0,88-0,97), mais pas à 12 mois (RR 0,93 avec IC 95% 0,85-1,02) (47).

L'étude SAVE-ONCO, évaluant l'effet de la semuloparine dans le cadre du cancer sous traitement par chimiothérapie ne montre aucun effet sur la mortalité (RR 0,94 avec IC 0,88-1,00) (48).

De nombreuses études semblent donc encore nécessaires afin d'évaluer un effet bénéfique potentiel sur la survie des patients cancéreux.

1.3.5.2 Traitement curatif de la MVTE en oncologie

Selon les recommandations de l'AFSSAPS, le traitement de référence de la MVTE consiste en une anticoagulation initiale parentérale par HBPM, héparine non fractionnée (HNF) ou fondaparinux, avant un relais per os par AVK (objectif d'INR entre 2 et 3).

Le contexte conditionne la durée du traitement. Une durée minimale de 3 mois est recommandée (22).

Au début des années 2000, les premières études internationales concernant le traitement curatif de la MVTE dans le cadre spécifique de la cancérologie ont été menées. Moins de dix ans plus tard, des revues systématiques d'essais cliniques montrent une forte baisse du taux de récurrence en traitant par HBPM plutôt que par AVK au long cours chez les patients cancéreux.

Dans une méta analyse des essais publiés, Louzada *et al.* ne mettent pas en évidence de majoration du risque de saignement sous HBPM (RR de saignement majeur de 0,98 avec IC 95% 0,49-1,93, p = 0,95) (8).

Le Pr Meyer arrive aux mêmes conclusions lors de la méta-analyse de quatre études: le traitement anticoagulant classique de la MVTE, associant courte période d'héparine relayée par un AVK est moins efficace chez les patients atteints par un cancer que chez les patients qui en sont indemnes. Les HBPM à durée prolongée réduisent les récurrences thromboemboliques chez les patients cancéreux de façon importante sans augmenter les hémorragies ni modifier la mortalité (36). Ceci a conduit divers groupes d'experts à recommander l'utilisation des HBPM durant 3 à 6 mois dans ce contexte.

Suite aux différents travaux publiés, l'Institut National Du Cancer (INCa) a émis ses recommandations (49):

- Le traitement de la MVTE chez le patient atteint de cancer doit reposer sur l'utilisation d'HBPM à visée curative pendant une durée optimale de 6 mois et à défaut 3 mois minimum.
- En traitement initial (jusqu'à 10 jours), il n'y a pas de spécificité pour le patient atteint de cancer et toutes les molécules ayant l'autorisation de mise sur le marché peuvent être utilisées (HNF, HBPM, fondaparinux).
- Au-delà de ces 10 jours, le traitement est validé pour les HBPM aux posologies suivantes:
Daltéparine: 200 UI/Kg une fois par jour pendant un mois, puis 150 UI/kg une fois par jour
Tinzaparine: 175 UI/Kg une fois par jour
Enoxaparine: 150 UI/Kg une fois par jour

La poursuite du traitement anticoagulant est recommandée tant que la pathologie tumorale est évolutive ou traitée avec une thérapeutique à risque comme la chimiothérapie. Cette recommandation n'est toutefois pas basée sur des preuves solides et il est impératif d'évaluer le rapport entre le risque et le bénéfice de la poursuite du traitement au-delà des 6 premiers mois. Aucune donnée n'est disponible après 6 mois de traitement pour permettre de trancher entre la poursuite des HBPM ou le passage aux AVK. On peut toutefois constater que l'essentiel de la différence entre HBPM et AVK se fait dans les premières semaines de traitement, les récurrences devenant beaucoup plus rares après le troisième mois quel que soit le traitement (36).

Enfin, il faut signaler que même sous traitement par HBPM la récurrence est loin d'être exceptionnelle: elle serait de l'ordre de 7% après 3 à 6 mois de traitement selon les études. Dans ce cas, une augmentation de 20% de la dose d'HBPM pourrait être efficace et bien tolérée (36).

I.4 Thrombose et chirurgie

I.4.1 Epidémiologie

Une TVP ou une EP postopératoire est généralement définie comme survenant dans les 3 mois après l'intervention. White *et al.* classent cet antécédent de chirurgie dans les 3 mois comme troisième facteur favorisant la MVTE (50). Ceci indique bien qu'un geste chirurgical est un facteur de risque majeur de survenue de thrombose, comme nous l'avons cité dans un chapitre précédent.

L'incidence de la MVTE secondaire à la chirurgie (sans prophylaxie) a été évaluée grâce à une revue de la littérature par des groupes d'experts. Ceci a conduit en 2005 aux recommandations pour la pratique clinique (RPC) sur la prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) (51). Outre les facteurs de risque de thrombose propres au patient, détaillés de manière non exhaustive au chapitre I.2, nous constatons ainsi qu'il existe un risque inhérent à la chirurgie, variable selon le type d'intervention.

Pour une chirurgie orthopédique majeure de la hanche ou du genou (fracture du col du fémur, prothèse totale de hanche ou de genou), le risque de thrombose postopératoire sans thromboprophylaxie est élevé dans les 14 jours suivant l'intervention. Le risque d'évènement thromboembolique asymptomatique est estimé à 50% (dont proximale > 15%) et celui d'évènement clinique estimé entre 5 et 15% (51).

Le risque pour une fracture de l'extrémité distale du membre inférieur est modéré (TVP totales d'environ 15% dont TVP proximales < 5%).

Le risque tromboembolique chez le polytraumatisé est difficile à évaluer car les populations étudiées sont très hétérogènes. Les données connues permettent une évaluation du risque total entre 15 et 60% avec un risque thromboembolique clinique de moins de 5% (51).

En cas de chirurgie abdominale majeure (foie, pancréas, côlon, maladie inflammatoire du tractus digestif, cancer) le risque de TVP distale varie entre 20 et 40%, celui de TVP proximale de 3 à 8%. Nous nous intéresserons plus en détail aux chiffres relatifs à la chirurgie carcinologique dans un chapitre ultérieur. Cependant, les données permettent de conclure que le risque est élevé même en l'absence de cancer.

La chirurgie abdominale non majeure (pariétale, appendice, vésicule non inflammatoire, proctologie) engendre un risque faible avec une incidence entre 0,1 et 0,6%.

Une chirurgie du haut appareil urinaire entraîne un risque thrombotique de 1 à 5% s'il s'agit d'une chirurgie ouverte. Une chirurgie endoscopique dans ce cadre est associée à un faible risque. Une chirurgie du bas appareil urinaire ouverte engendre un risque de thrombose asymptomatique entre 28 et 51% dont 10 à 30% de TVP, tandis qu'une chirurgie endoscopique fait baisser le risque de thrombose asymptomatique entre 4 et 29%.

Le risque thromboembolique postopératoire en chirurgie gynécologique est très mal évalué. Un classement en trois niveaux de risque est donné par la SFAR:

- Risque faible (TVP < 5%, EP < 0,1%) pour une IVG, conisation, curetage, coelioscopie opératoire de moins d'une heure, chirurgie bénigne du sein
- Risque modéré (TVP entre 5 et 20%, EP < 0,8%) pour hystérectomie vaginale simple ou coelio-assistée, coelioscopie opératoire de plus d'une heure, chirurgie carcinologique du sein, laparotomie exploratrice
- Risque élevé (TVP entre 20 et 40%, EP < 2%) pour hystérectomie par voie haute, chirurgie du

prolapsus, chirurgie pour cancer de l'utérus, du col utérin, de l'ovaire.

L'incidence des TVP diagnostiquées par écho-doppler en chirurgie thoracique (lobectomie, pneumonectomie par thoracotomie), a été rapportée à 4%, ce qui est sensiblement égal à l'incidence des EP symptomatiques dans ce contexte (entre 3 et 5%).

Après chirurgie aortique, l'incidence des TVP diagnostiquées par échographie est de 4%. En cas de chirurgie vasculaire périphérique, l'écho-doppler trouve 1,8% d'évènement thromboembolique veineux.

En neurochirurgie, sont constatés des chiffres d'incidence d'évènements thromboemboliques symptomatiques de 2,3 à 6%.

En chirurgie ORL, les thromboses symptomatiques ont un risque de 0,5%.

Une chirurgie du rachis majeure engendre un risque de complication thromboembolique clinique compris entre 0,3 et 2,2% en cas d'ostéosynthèse ou laminectomie étendue. Pour une chirurgie mineure (hernie discale, laminectomie sur un ou deux niveaux) ce risque est inférieur à 1%. Le risque est plus élevé pour une intervention sur rachis lombaire que cervical. Un traumatisme médullaire a un risque de TVP symptomatique compris entre 12 et 23%.

Le tableau 8, issu du manuel de chirurgie clinique de Henry et Thompson (52), résume le risque de TVP en l'absence de prophylaxie.

Tableau 8: Pourcentages de risque de TVP en l'absence de prophylaxie

| Circonstance | Risque moyen (%) | Variations décrites (%) |
|--|-------------------------|--------------------------------|
| <u>Chirurgie générale:</u> | | |
| Abdominale | 30 | 3 - 50 |
| Oncologique | | 40 - 70 |
| <u>Urologie:</u> | | |
| Prostatectomie ouverte | 40 | 10 - 50 |
| Résection transurétrale | 10 | |
| <u>Interventions vasculaires:</u> | | |
| Pontage fémoro-poplité | 10 | |
| Interventions aorto-iliaques | 5 | |
| <u>Traumatologie:</u> | | |
| Traumatismes | 35 | |
| Fracture de la hanche | | 40 - 60 |
| Fracture du tibia | | 40 - 50 |
| <u>Orthopédie non urgente:</u> | | |
| Plastie de hanche | 50 | 40 - 60 |
| Plastie de genou | 80 | 50 - 90 |

En conclusion, le risque est majeur en cas de chirurgie orthopédique ou carcinologique.

Les études évaluant le risque de récurrence après un premier épisode de MVTE secondaire à un geste chirurgical trouvent toutes un risque faible. Ainsi, l'étude de cohorte de Baglin *et al.* trouve un risque de récurrence de 0,0% deux ans après une thrombose causée par la chirurgie contre 19,4% si cette première thrombose était idiopathique (28). Pour Iorio *et al.*, deux ans après un premier épisode de MVTE symptomatique, le risque de récurrence est établi à 3,3% par patient-année en cas de facteur de risque transitoire en cause, dont 0,7% si ce risque était la chirurgie et 4,2% s'il s'agissait d'un facteur autre que la chirurgie (53).

Enfin, White *et al.* ont comparé les incidences des récurrences de thrombose veineuse à 4 ans, selon l'étiologie de l'épisode initial: chirurgie en cause ou pas de facteur provoquant retrouvé. Il est constaté presque deux fois moins de récurrences chez les patients opérés que chez ceux ayant présenté une thrombose initiale sans facteur de risque. Cependant, ce risque de récurrence à distance de la chirurgie est très global (grande hétérogénéité des interventions chez les patients sélectionnés), et on peut noter que certaines chirurgies sont moins à risque de récurrence que d'autres. Par exemple, un pontage coronarien a environ 2 fois moins de risque d'entraîner une récurrence de MVTE que la chirurgie d'un disque intervertébral (54).

Ces données permettent de conclure que le risque de récurrence de la MVTE après un premier épisode secondaire à un traitement chirurgical est faible et assez proche du risque de premier épisode de MVTE dans la population générale (0,2% par an en Europe Occidentale selon Oger *et al.* (12)).

I.4.2 Traitement préventif de la MVTE en chirurgie

Nous prendrons comme référence les recommandations de la SFAR (51).

En chirurgie orthopédique, il est recommandé de prescrire une HBPM (risque élevé), du dabigatran ou du rivaroxaban jusqu'au 42e jour postopératoire après PTH (grade A).

Pour une PTG, une prescription systématique d'HBPM au delà du 14e jour postopératoire n'est pas recommandée (seulement chez les patients à risque surajouté) (grade B).

En cas de fracture du col fémoral, il est légitime de prescrire du fondaparinux jusqu'au 35e jour postopératoire (grade A).

Pour ces types de chirurgie, une administration postopératoire d'HBPM est préférable (grade B).

En chirurgie traumatologique, du fait du risque modéré ou faible de thrombose, une prophylaxie systématique prolongée au-delà du 14e jour postopératoire n'est pas recommandée (grade C).

Une administration préopératoire d'HBPM ne doit pas être envisagée (grade A).

La chirurgie abdominale majeure représente un risque élevé de MVTE (la chirurgie bariatrique rentre dans ce cadre). Les HBPM sont recommandées en première intention (grade A). La durée habituelle de la prévention est de 7 à 10 jours en cas de chirurgie digestive. Un traitement de plus longue durée est recommandé en cas de chirurgie abdominale majeure carcinologique. Il n'existe pas d'étude spécifique concernant la chirurgie abdominale non majeure. Des doses modérées d'HBPM ou HNF peuvent être proposées uniquement en cas de dissection étendue, hémorragie, durée opératoire prolongée ou en cas d'urgence (grade D). Il n'existe pas d'argument permettant de privilégier une injection pré ou postopératoire.

Une thromboprophylaxie par HNF à doses élevées est recommandée en chirurgie urologique chez les patients opérés d'une chirurgie ouverte du petit bassin (grade A), d'une néphrectomie (grade B), d'une transplantation rénale (grade D). La durée recommandée est de 7 à 10 jours sauf en cas d'intervention carcinologique où elle peut être prolongée (grade B).

En cas de chirurgie ouverte ou endo-urologique du haut appareil, il n'est pas recommandé de prophylaxie de la MVTE (grade D). Une chirurgie endo-urologique du bas appareil ne nécessite pas non plus de thromboprophylaxie (grade B).

En chirurgie gynécologique, les HBPM représentent le traitement prophylactique de référence (grade A). Aucune étude n'a comparé l'efficacité du traitement héparinique débuté avant ou après l'intervention. Dans la majorité des cas, la déambulation rapide ou la prescription de bas de contention suffisent. Les HBPM sont indiquées pour une durée de 7 à 14 jours en cas de chirurgie à risque modéré (grade D) et pour 4 semaines en cas de risque élevé (grade A).

La thromboprophylaxie en chirurgie de résection pulmonaire repose sur les HBPM ou HNF en intraveineuse ou sous-cutanée à dose élevée (grade D). La durée de la prophylaxie ne fait pas l'objet de consensus. Elle doit être débutée entre la 4^e et la 12^e heure postopératoire (grade D).

En chirurgie aortique ou vasculaire périphérique, une prophylaxie de la MVTE par HNF ou HBPM est recommandée (grade D). Il n'existe pas de recommandations concernant la posologie, le moment de début ou la durée de la prophylaxie.

Le risque de TVP est élevé en cas de neurochirurgie, justifiant une prévention par HBPM (grade A), durant 7 à 10 jours. Cette durée n'a pas été validée scientifiquement.

Une thromboprophylaxie n'est pas recommandée en chirurgie ORL en l'absence de facteur de risque. On peut recommander une HBPM en postopératoire (grade D) en cas de chirurgie du cancer.

Une chirurgie majeure du rachis nécessite une thromboprophylaxie par HBPM pour risque modéré de thrombose (grade D).

Un traumatisme médullaire nécessite une prophylaxie, idéalement par HBPM (grade B). Elle doit être débutée au moins 24 heures après le traumatisme médullaire et doit s'étendre jusqu'à la reprise de la déambulation ou être de 3 mois chez les patients ayant un déficit moteur en l'absence de facteur de risque supplémentaire (grade C).

Tableau 9: Modes d'administration des héparines en chirurgie (AMM, selon la SFAR)

| | Risque modéré | Risque élevé |
|---|--|---|
| Héparine calcique (Calciparine) | 2 injections SC (sous-cutanées) par jour 0,2 ml (5000 UI) | 3 injections SC par jour 0,2 ml (5000 UI) |
| <u>HBPM</u> | | 1 injection SC par jour orthopédie: 0,2 à 0,4 ml (1860 à 3700 UI) selon le poids en pré-op et jusqu'à J3, puis 0,3 à 0,6 ml (2800 à 5600 UI) selon le poids à partir de J4 |
| Nadroparine calcique (Fraxiparine) | 1 injection SC par jour 0,3 ml (2800 UI) | |
| Enoxaparine (Lovenox) | 20 mg (2000 UI) | 40 mg (4000 UI) |
| Dalteparine sodique (Fragmine) | 2500 UI | 5000 UI |
| Tinzaparine (Innohep) | 2500 UI | 3500 UI (cancer) 4500 UI (orthopédie) |

I.4.3 Traitement curatif de la MVTE survenue en contexte chirurgical

Les patients présentant un épisode de MVTE doivent recevoir un traitement initial par HBPM, HNF ou fondaparinux, suivi durant au minimum 3 mois par une anticoagulation orale par AVK avec un objectif d'INR compris entre 2 et 3.

Le traitement par AVK peut être débuté dès le premier jour, avec poursuite des injections pendant cinq jours minimum. L'arrêt des injections d'héparine ou fondaparinux est conditionné par la constatation de deux INR > 2 à 24h d'intervalle.

Concernant les patients ayant un cancer et présentant un évènement thromboembolique, l'ACCP (American College of Chest Physicians) suggère de prolonger le traitement par HBPM (55).

Quand la MVTE est diagnostiquée, l'anticoagulation doit débuter sans délai sauf en cas de contre-indications:

Les patients opérés moins de 24h auparavant peuvent présenter des saignements malgré une anticoagulation à dose thérapeutique et peuvent nécessiter la pose d'un filtre cave tant que le traitement représente un risque fort.

Les patients sous anesthésie péridurale doivent attendre 2 heures après le retrait du cathéter avant de pouvoir recevoir une anticoagulation (risque d'hématome médullaire).

Les patients instables sur le plan hémodynamique ne peuvent non plus prétendre à une anticoagulation du fait du risque de complication à type de saignement, bien plus dangereuses chez eux.

I.5 Thrombose et chirurgie carcinologique

I.5.1 Risque de MVTE après une chirurgie carcinologique

La MVTE est une pathologie plurifactorielle. Le risque lié à la chirurgie s'additionne au risque lié au cancer.

Ainsi, Nijziel *et al.* montrent que parmi les patients ayant subi le même type d'intervention chirurgicale, ceux ayant un diagnostic de cancer ont un risque 2 fois plus élevé de TVP et 3 fois plus élevé d'EP fatale que ceux indemnes de cancer (37).

De même, Donati montre qu'il existe un risque 3 à 5 fois plus élevé de MVTE fatale chez les patients opérés d'un cancer que chez les patients opérés pour une autre raison (56).

Pour White *et al.*, le risque thromboembolique dans les 3 mois postopératoires est de 2 à 4 fois plus fort pour une chirurgie du cancer que pour une chirurgie simple (57).

Tableau 10: Incidence de la MVTE chez les patients chirurgicaux, avec et sans cancer, ayant reçu une thromboprophylaxie (58) (59)

| | Chirurgie classique | Chirurgie carcinologique | |
|----------------------------------|----------------------------|---------------------------------|----------|
| | N = 16954 | N = 6124 | p |
| TVP postopératoire | 0,61% | 1,26% | < 0,0001 |
| EP non mortelle | 0,27% | 0,54% | < 0,0003 |
| EP confirmée à l'autopsie | 0,11% | 0,41% | 0,0001 |
| Décès | 0,71% | 3,14% | 0,0001 |

L'analyse du tableau 10, issu des études de Haas *et al.* (58) et Kakkar *et al.* (59), montre que les TVP, EP, ainsi que les décès sont de 2 à 4 fois plus fréquents après une chirurgie du cancer qu'après une chirurgie classique (données au 14e jour après la fin de la prophylaxie postopératoire).

D'autres travaux ont comparé le risque de MVTE des patients ayant eu une chirurgie carcinologique à celui des patients atteints de cancer mais non opérés. Semrad *et al.* ont étudié la survenue de thrombose chez des patients atteints de gliome. Ils ont constaté que les patients ayant subi une neurochirurgie majeure ou une biopsie cérébrale ont un risque 70% plus élevé de développer une MVTE dans les 3 mois postopératoires que les non opérés (60). Ces données confirment l'interaction entre le risque de MVTE lié à la chirurgie et celui du cancer.

Cependant, il existe une vaste étude néerlandaise, basée sur un suivi à 6 mois de cas inclus entre 1986 et 2002, qui obtient des résultats différents. Dans leurs travaux portant sur une cohorte de 66329 patients atteints par le cancer, Blom *et al.* ont évalué le risque relatif de MVTE associé aux types de tumeurs, à leur stade, aux thérapeutiques engagées, etc. Ils n'obtiennent pas de majoration du risque relatif de MVTE (ajusté au fait qu'il y ait ou non des métastases) pour les patients opérés de leur cancer par rapport aux non opérés (61). Selon les auteurs de l'étude, il existe un biais: même s'il y a eu un ajustement prenant en compte les métastases, on peut supposer que dans la cohorte de patients non opérés, les tumeurs étaient plus évoluées que chez les opérés, donc ayant plus de risque d'engendrer des évènements thrombotiques.

Enfin, dans leur analyse du registre californien du cancer, Wun *et al.* trouvent que les patients ayant un cancer du sein, du colon ou de l'ovaire ont un risque plus faible de développer une MVTE après un chirurgie de leur cancer (38). Il existe un ajustement au sexe, à l'âge, au groupe ethnique, aux comorbidités chroniques et au grade de la maladie. Les résultats donnent un risque thrombotique abaissé de 30% en cas de chirurgie du cancer ovarien (suivi de 2 ans), de 40% en cas de chirurgie du cancer du sein (suivi de 2 ans) et de 60% en cas de chirurgie du cancer du colon (suivi de 1 an). Cependant, en ce qui concerne le risque de MVTE après une intervention sur un gliome (suivi de 2 ans), il apparaît multiplié par 1,7 ce qui est équivalent à celui trouvé dans l'étude de Semrad *et al.* dans les 3 mois postopératoires (voir tableau 11).

Dans ce cas aussi, Wun *et al.* émettent des doutes sur le seul effet bénéfique du retrait de la tumeur pouvant expliquer cette baisse du risque: n'y a t'il pas eu une prophylaxie périopératoire plus systématique ou un biais de sélection des patients?

1.5.2 Traitement de la MVTE survenant après une chirurgie carcinologique

La chirurgie carcinologique engendre un haut risque de survenue de MVTE en postopératoire (51). La littérature médicale est pauvre en données concernant le traitement curatif de la MVTE après chirurgie carcinologique majeure.

Dans un article, Meyer *et al.* évoquent les traitements à instaurer en cas de thrombose chez un patient atteint par un cancer. Ils affirment que lorsqu'une thrombose survient alors qu'il n'y a plus ni maladie tumorale décelable ni traitement spécifique (cas des thromboses postopératoires après résection complète d'un cancer qui ne nécessite pas de chimiothérapie adjuvante), il est vraisemblablement possible de débiter un relais par AVK rapidement et d'interrompre le traitement au bout de 6 mois (36).

Tableau 11: Facteurs prédictifs du développement de la MVTE chez les patients cancéreux (38)

| CANCER | Colon HR (IC 95%) Suivi de 1 an | Sein HR (IC 95%) Suivi de 2 ans | Gliome HR (IC 95%) Suivi de 2 ans | Ovaire HR (IC 95%) Suivi de 2 ans |
|--|--|--|--|--|
| Femme vs homme | 1,0 (0,9-1,1) | | 0,8 (0,7-0,9)# | |
| Age (vs < 45 ans) | | | | |
| 45 – 64 ans | 1,1 (0,9-1,3) | 1,4 (1,2-1,8)# | 2,4 (1,9-3,0)# | 1,9 (1,3-2,6)# |
| 65 – 74 ans | 1,2 (1,0-1,5)* | 1,9 (1,5-2,4)# | 2,6 (2,0-3,4)# | 1,8 (1,3-2,6)# |
| > 75 ans | 1,0 (0,9-1,2) | 2,0 (1,6-2,6)# | 1,8 (1,4-2,5)# | 1,5 (1,0-2,2)* |
| Phénotype (vs Caucasien) | | | | |
| Noir | 0,9 (0,8-1,1) | 1,3 (1,0-1,5)* | 0,8 (0,6-1,2) | 1,3 (1,0-1,8) |
| Hispanique | 0,8 (0,7-1,0)# | 0,9 (0,8-1,1) | 0,8 (0,6-1,0) | 0,9 (0,7-1,1) |
| Asiatique | 0,4 (0,3-0,5)# | 0,3 (0,2-0,4)# | 0,4 (0,2-0,6)# | 0,8 (0,5-1,1) |
| Nombre de comorbidités chroniques | | | | |
| 1 | 1,2 (1,0-1,4)* | 1,9 (1,6-2,2)# | 2,3 (1,9-2,8)# | 2,1 (1,7-2,6)# |
| 2 | 1,5 (1,3-1,8)# | 2,3 (1,9-2,7)# | 2,8 (2,2-3,5)# | 2,6 (2,0-3,3)# |
| 3 | 2,0 (1,7-2,3)# | 2,9 (2,4-3,5)# | 3,5 (2,8-4,3)# | 3,9 (3,1-4,8)# |
| Stade (vs stade local) | | | | |
| Régional | 2,1 (1,8-2,4)# | 2,1 (1,8-2,3)# | | 1,7 (1,1-2,6)* |
| Métastatique | 3,2 (2,8-3,8)# | 6,3 (5,3-7,5)# | | 3,0 (2,1-4,2)# |
| Chirurgie carcinologique majeure oui vs non | | | | |
| | 0,4 (0,3-0,4)# | 0,6 (0,5-0,7)# | 1,7 (1,3-2,3)# | 0,7 (0,6-0,8)# |

Exemples de comorbidités chroniques: insuffisance cardiaque, pathologie hépatique ou pulmonaire chronique, hémiparésie, pathologie rhumatismale, etc.

* p < 0,05 / # p < 0,001

II OBJECTIF DE L'ETUDE

Aucune donnée n'est disponible concernant le risque de récurrence d'un événement thromboembolique survenu dans les 3 mois suivant une chirurgie carcinologique majeure.

Lorsqu'une thrombose survient suite à un acte chirurgical, son risque de récurrence pendant et après le traitement curatif est faible.

Lorsqu'une thrombose survient au cours de la maladie cancéreuse, son risque de récurrence pendant et après le traitement est fort, mais il devient faible si l'on obtient une rémission ou une guérison du cancer.

Notre hypothèse est donc que le risque de récurrence de la MVTE après chirurgie carcinologique majeure est faible.

Nous pouvons, de plus, émettre l'hypothèse que ce risque de récurrence est plus faible que celui d'un cancer évolutif non opéré car le cancer est un facteur de risque thrombotique persistant majeur.

L'objectif principal de notre travail est de déterminer le risque de récurrence de la MVTE après une chirurgie carcinologique majeure.

L'objectif secondaire est de comparer le risque de récurrence de la MVTE survenue après chirurgie carcinologique au risque de récurrence de la MVTE survenue au cours d'un cancer évolutif non opéré.

III METHODE

III.1 Le programme EDITH

Notre étude a été menée à partir des données du programme EDITH (étude des déterminants et interactions de la thrombose veineuse), en cours depuis mai 2000 au CHRU de Brest. Il s'agit d'une enquête de type cas-témoins, monocentrique, avec recrutement prospectif de patients présentant une thrombose. Son objectif est de rechercher par un interrogatoire et une prise de sang les différents facteurs de risque ayant pu contribuer à la survenue de la MVTE. Chaque cas est apparié à un témoin selon l'âge, le sexe et le type (ou l'absence) de circonstance favorisante.

III.2 Sélection des sujets

Tout sujet âgé d'au moins 18 ans, hospitalisé au CHRU de Brest ou vu en consultation depuis mai 2000, présentant une MVTE symptomatique était éligible.

En cas de consentement à l'étude, une fiche de renseignements était remplie au cours de l'interrogatoire. Celui-ci précisait les facteurs déclenchants de cet épisode thrombotique et plus particulièrement l'existence d'une néoplasie active. Tous types de néoplasies ont été pris en compte hormis les carcinomes baso et spino-cellulaires cutanés.

III.3 Investigations

III.3.1 Méthodes diagnostiques

III.3.1.1 Diagnostic de thrombose veineuse profonde

En cas d'écho-doppler veineux des membres inférieurs, le diagnostic de TVP est retenu si l'on constate une absence de compressibilité complète du segment veineux, avec ou sans image échogène endoveineuse. Le résultat de l'examen précise la topographie exacte du thrombus, en particulier son pôle supérieur.

III.3.1.2 Diagnostic d'embolie pulmonaire

En cas de scanner spiralé, le diagnostic est retenu si l'on observe une hypodensité intra-artérielle partielle ou complète, cernée ou non de produit de contraste.

En cas de scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion, le diagnostic d'EP est retenu s'il existe une forte probabilité scintigraphique (selon PIOPED) en l'absence de thrombose veineuse documentée par l'écho-doppler.

La scintigraphie de perfusion est réalisée par injection intraveineuse de Technétium 99, tandis que la

scintigraphie de ventilation utilise un aérosol à base de Technétium ou de Krypton.

III.3.2 Mesure des facteurs de risque

Les sujets sont interrogés à l'aide d'un questionnaire standardisé qui comprend des informations générales, le groupe sanguin et la description des circonstances favorisant la survenue d'une thrombose veineuse.

III.3.3 Classement des données

Les données utiles à notre étude ont été recherchées par examen de dossiers présents au centre d'investigation clinique (CIC) du CHRU de Brest.

Pour chaque sujet de l'étude EDITH il existe un dossier "papier" constitué d'un cahier d'observation contenant à la fois le questionnaire rempli lors de l'inclusion dans l'étude et, s'il y en a eu, les données des consultations suivantes entrant dans le cadre du protocole, ainsi que tous les courriers de consultation et de sortie du sujet ayant pu être retrouvés au CHRU de Brest. Les données qui nous intéressaient ont été reportées dans les cases d'un tableau Excel.

Les données introduites les plus importantes sont :

- Age, sexe du sujet
- Date de diagnostic du cancer, organe atteint, présence ou non de métastases
- Présence ou non d'un antécédent de MVTE, date, cancer actif au moment de cet antécédent?
- TVP distale isolée ou non, chirurgie carcinologique, chimio, hormono ou immunothérapie dans les 3 mois précédant la MVTE
- Type d'anticoagulant utilisé, début et fin du traitement
- Présence ou non d'une récurrence, si oui sous quel traitement, nouveau traitement instauré, date de fin d'anticoagulation.

III.3.4 Population spécifique de l'étude

Parmi les patients inclus dans le programme EDITH suite à une TVP et/ou EP, nous avons retenu une cohorte de cas présentant un cancer actif au moment du diagnostic de MVTE. Nous distinguons deux groupes: d'une part un groupe de patients "chirurgicaux", opérés de leur cancer dans les 3 mois précédant la MVTE, et de l'autre une cohorte de patients "non chirurgicaux", n'ayant pas subi de chirurgie de leur cancer.

Les patients atteints de cancers hématologiques ont été exclus de l'étude. Nous avons ensuite recherché systématiquement les récurrences thromboemboliques.

III.4 Aspects éthiques

Cette étude est dite "sans bénéfice individuel direct immédiat".

Les risques encourus par les sujets inclus se limitent à la réalisation d'un prélèvement sanguin dans un lieu agréé (département de Médecine Interne et Pneumologie).

Toute inclusion a été précédée par le recueil du consentement libre et éclairé du patient.

Le recueil des données respecte la confidentialité et l'anonymat.

Un avis favorable du comité de protection de personnes se prêtant aux recherches biomédicales (CCPPRB) de Brest a été obtenu lors de la mise en place de cette étude.

III.5 Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide du test t de Student, les variables quantitatives à l'aide du test du Khi-deux.

Le risque de récurrence de MVTE dans chaque groupe de patient a été estimé à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier.

Les comparaisons des probabilités de récurrence entre les patients chirurgicaux et les non chirurgicaux ont été effectuées à l'aide du test du Log des rangs (log-rank).

Un modèle de Cox ajusté sur les facteurs confondants potentiels a été utilisé pour mesurer les facteurs de risque de récurrence de la MVTE.

IV RESULTATS

IV.1 Caractéristiques des patients de l'étude

Entre mai 2000 et juillet 2009, 190 patients atteints de cancers solides ont été inclus dans l'étude EDITH.

Parmi ces patients, 42 avaient subi une chirurgie majeure du cancer dans les 3 mois avant la survenue de l'épisode thrombotique ayant conduit à l'inclusion.

Entre le deux groupes opérés et non opérés, il n'existait pas de différence concernant la moyenne d'âge des patients (70,1+/-10,5 ans vs. 69,6+/-11,4 ans, $p = 0,51$), la proportion d'hommes (30/42 (71,4%) vs. 87/148 (58,8%), $p = 0,15$), ou la présence d'antécédent de thrombose (5/42 (11,9%) vs. 16/148 (10,8%), $p = 0,79$).

Les patients opérés de leur cancer avaient moins souvent des métastases au diagnostic de la MVTE que les non opérés (7/42 (16,7%) vs. 59/148 (39,9%), $p = 0,006$).

Cinq sites de néoplasie ont été distingués, avec une répartition globale semblable entre les opérés et les non opérés ($p = 0,34$): les cancers bronchopulmonaires (4/42 (9,5%) vs. 24/148 (16,2%)), de la prostate (14/42 (33,3%) vs. 40/148 (27%)), du sein (2/42 (4,8%) vs. 20/148 (13,5%)), digestifs (10/42 (23,8%) vs. 33/148 (22,3%)) et les autres types de cancers solides (12/42 (28,6%) vs. 31/148 (20,9%)).

Tous les patients opérés ont arrêté leur anticoagulation en moyenne 7,9 +/- 7,8 mois après l'évènement thrombotique, contre 41/148 des patients non opérés (27,7%). 107 patients non opérés ont donc poursuivi une anticoagulation au long cours.

Après 2 ans de suivi, 29/190 patients ont présenté une récurrence de la MVTE: 2 sur les 42 patients opérés et 27 sur les 148 patients non opérés (dont 8 sur les 41 qui avaient arrêté leur anticoagulation et 19 sur les 107 l'ayant poursuivi au long cours).

Le cancer était toujours actif chez les 2 patients chirurgicaux qui ont récidivé.

Tableau 12: Caractéristiques des patients de l'étude

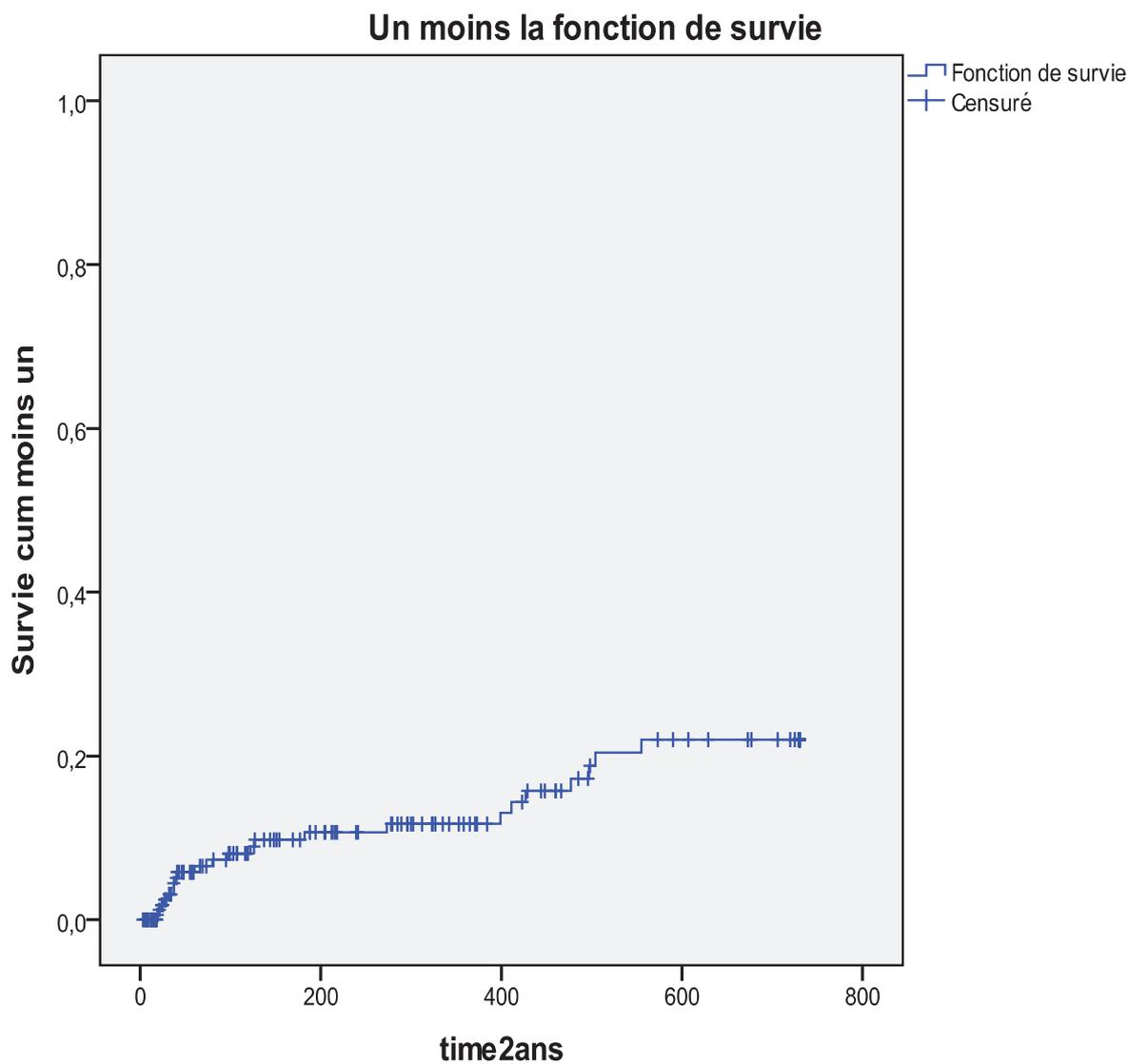
| | <u>Patients chirurgicaux</u> N = 42 | <u>Patients non chirurgicaux</u> N = 148 | p |
|--|--|---|----------|
| <u>Age (moyenne +/- DS)</u> | 70,1 +/- 10,5 | 69,6 +/- 11,4 | 0,51 |
| <u>Hommes</u> | 30 (71,4%) | 87 (58,8%) | 0,15 |
| <u>Antécédents de MVTE</u> | 5 (11,9%) | 16 (10,8%) | 0,79 |
| <u>Patients sous AVK</u> | 29 (69%) | 82 (55,4%) | 0,16 |
| <u>Localisation initiale de la thrombose: N=190-1</u> | | | |
| <u>EP isolée</u> | 11 (26,2%) | 22 (14,9%) | 0,06 |
| <u>EP +/- TVP</u> | 10 (23,8%) | 62 (41,9%) | |
| <u>TVP isolée</u> | 21 (50,0%) | 64 (43,2%) | |
| <u>Métastases</u> | 7 (16,7%) | 59 (39,9%) | 0,006 |
| <u>Localisation du cancer</u> | | | |
| <u>Bronchopulmonaire</u> | 4 (9,5%) | 24 (16,2%) | |
| <u>Prostate</u> | 14 (33,3%) | 40 (27,0%) | |
| <u>Sein</u> | 2 (4,8%) | 20 (13,5%) | 0,34 |
| <u>Digestif</u> | 10 (23,8%) | 33 (22,3%) | |
| <u>Autre</u> | 12 (28,6%) | 31 (20,9%) | |

| <u>Localisation de la récurrence thrombotique</u> (il n'y a pas de TVP distale isolée) | N = 22 |
|---|---------------|
| EP isolée | 5 (22,7%) |
| EP + TVP | 4 (18,2%) |
| TVP isolée | 13 (59,1%) |

IV.2 Fréquence estimée de récurrence de la MVTE

Le risque global de récurrence de la MVTE en contexte de cancer est de 11% (IC 95% 5,9 à 16,1%) après 6 mois, 11,8% (IC 95% 6,3 à 17,3%) après 1 an, et de 22,0% (IC 95% 13,4 à 30,6%) après 2 ans de suivi (figure 4).

Figure 4: Risque global de récurrence de la MVTE en contexte de cancer



La probabilité cumulée de récurrence de la MVTE est plus faible chez les patients opérés que chez les non opérés de leur cancer à 6 mois (2,8% (IC 95% -2,5 à 8,1) vs. 11,3% (IC 95% 5,8 à 16,8)) ($p = 0,09$), à 1 an (2,8% (IC 95% -2,5 à 8,1) vs. 14,9% (IC 95% 7,8 à 22,0)) ($p = 0,07$), et à 2 ans (9,3% (IC 95% -0,4 à 22,6) vs. 26,5% (IC 95% 15,9 à 37,1)) ($p = 0,05$). Statistiquement, cette affirmation n'est vérifiée qu'à 2 ans.

Figure 5: Fréquence estimée de récurrence de la MVTE chez les patients opérés et non opérés

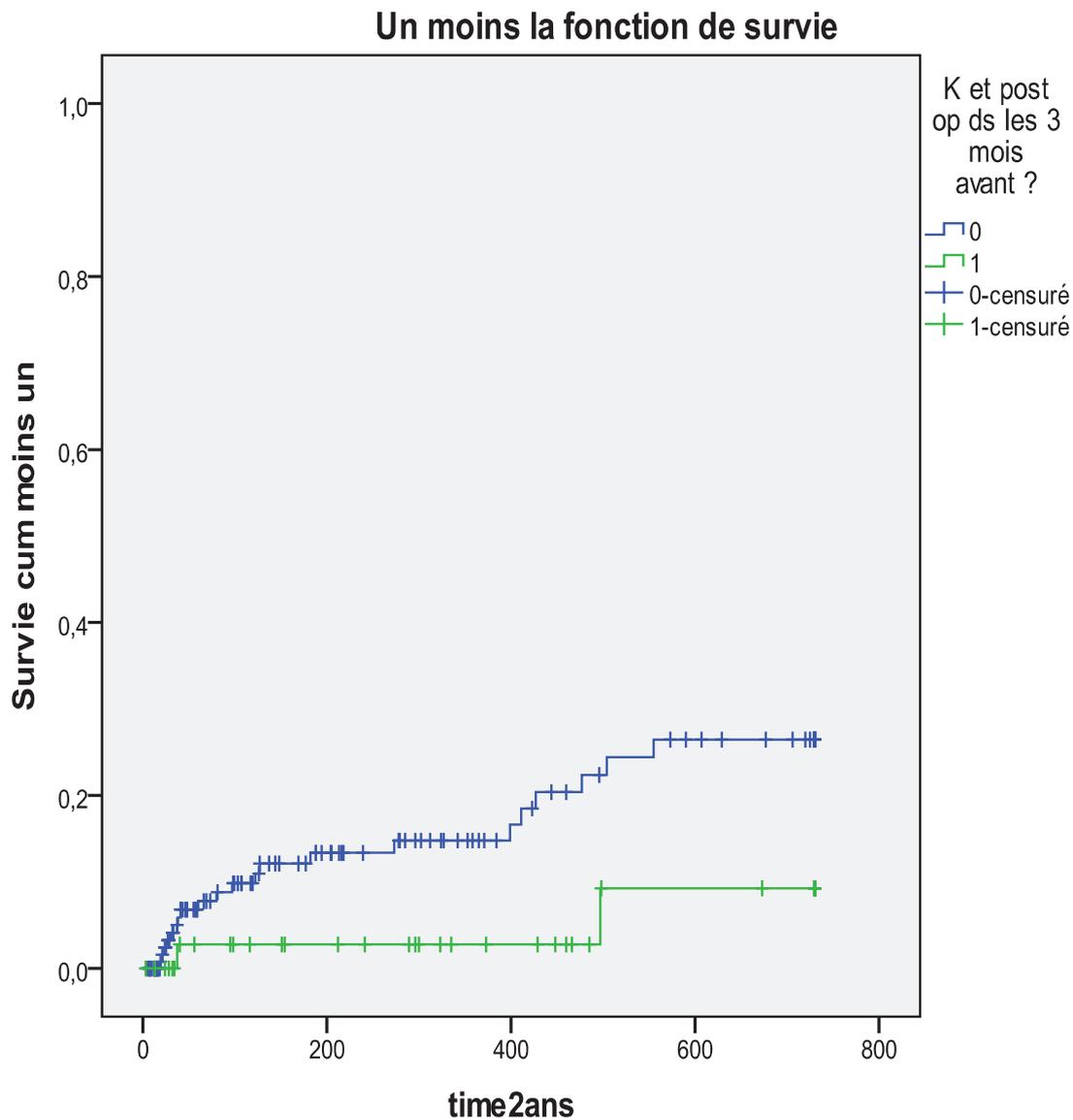


Tableau 13: Fréquence estimée de récurrence de la MVTE (en % et intervalle de confiance de 95%) selon la méthode de Kaplan-Meier

| | Risque global | Patients chirurgicaux N = 42 | Patients non chirurgicaux N = 148 | p (chir/ non chir) |
|-----------------|-----------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| A 6 mois | 11,0% (5,9% à 16,1%) | 2,8% (-2,5% à 8,1%) | 13,4% (6,7% à 20,1%) | 0,09 |
| A 1 an | 11,8% (6,3% à 17,3%) | 2,8% (-2,5% à 8,1%) | 14,9% (7,8% à 22,0%) | 0,07 |
| A 2 ans | 22,0% (13,4% à 30,6%) | 9,3% (-4,0% à 22,6%) | 26,5% (15,9% à 37,1%) | 0,05 |

IV.3 Risque de récurrence de la MVTE chez les patients opérés versus non opérés

Nous avons d'abord réalisé une analyse statistique univariée, puis une analyse utilisant un modèle d'ajustement multivarié, afin d'obtenir un Hazard Ratio (rapport d'incidences, déterminant un risque) concernant plusieurs paramètres, entre les échantillons de patients opérés de leur cancer et les non opérés.

Afin d'obtenir des résultats indépendants, les paramètres d'ajustement insérés dans l'outil statistique multivarié sont la localisation du cancer, la durée d'anticoagulation, l'âge, le sexe, la présence de métastases au diagnostic et les antécédents de MVTE.

En analyse univariée, à 2 ans, le Hazard Ratio estimé concernant la récurrence de la MVTE est de 0,26 (IC 95% 0,06 à 1,10) en cas de MVTE postchirurgicale.

En analyse univariée, la présence d'un antécédent de MVTE multiplie par 5 le risque de récurrence (HR 5,03 (IC 95% 2,21 à 11,49)).

En analyse multivariée, le Hazard Ratio estimé concernant la récurrence de la MVTE à 6 mois est de 0,08 (IC 95% 0,01 à 0,92), à 1 an de 0,06 (IC 95% 0,01 à 0,79) et à 2 ans de 0,11 (IC 95% 0,02 à 0,63) en cas de MVTE postchirurgicale. Ceci équivaut à un risque divisé par 12,5 après 6 mois, par 16,7 après 1 an et par 9,1 après 2 ans de suivi.

Contrairement aux résultats en analyse univariée, la réduction du risque de récurrence est significative. De plus, nous constatons que le risque ne change pas selon la période de l'étude.

En analyse multivariée, la présence d'un antécédents de MVTE multiplie par 11 le risque de récurrence (HR 10,98 (IC 95% 3,67 à 32,87)).

En analyse univariée ou multivariée, il n'existe pas de différence statistique en ce qui concerne l'âge, le sexe ou le nombre de sujets atteints de métastases sur le risque de récurrence de la MVTE.

Tableau 14: Hazard Ratio estimé en univarié puis multivarié du risque de récurrence de la MVTE dans la cohorte (intervalle de confiance de 95%)

| Paramètre | Hazard Ratio (IC 95%) (analyse univariée à 2 ans) |
|-----------------------|--|
| MVTE postchirurgicale | 0,26 (0,06 à 1,10) |
| Age | 0,97 (0,94 à 1,00) |
| Sexe | 1,03 (0,44 à 2,44) |
| Métastases | 1,70 (0,71 à 4,04) |
| Antécédents de MVTE | 5,03 (2,21 à 11,49) |

| Hazard Ratio (IC 95%) (analyse multivariée)* | A 6 mois | A 1 an | A 2 ans |
|---|---------------------|----------------------|----------------------|
| Paramètre | | | |
| MVTE postchirurgicale | 0,08 (0,01 à 0,92) | 0,06 (0,01 à 0,79) | 0,11 (0,02 à 0,63) |
| Age | 0,94 (0,88 à 1,02) | 0,95 (0,88 à 1,02) | 0,98 (0,94 à 1,03) |
| Sexe | 1,04 (0,26 à 4,15) | 1,18 (0,30 à 4,69) | 1,60 (0,52 à 4,95) |
| Métastases | 0,80 (0,23 à 2,78) | 0,96 (0,30 à 3,03) | 0,86 (0,32 à 1,35) |
| Antécédents de MVTE | 9,62 (2,38 à 38,93) | 12,44 (3,31 à 46,77) | 10,98 (3,67 à 32,87) |

* ajusté sur la localisation du cancer et la durée d'anticoagulation

Dans notre étude, le risque de récurrence d'une thrombose veineuse survenue au cours d'un cancer est de 22,0% après 2 ans de suivi.

Ce risque est réduit de près de 90% quand l'épisode initial survient dans les 3 mois suivant une chirurgie majeure du cancer (HR 0,11 avec IC 0,02 à 0,63).

La présence d'un antécédent de MVTE avant le cancer multiplie par 11 le risque de récurrence de la thrombose au cours du cancer (HR 10,98 avec IC 3,67 à 32,87).

L'âge, le sexe, la présence de métastases et le siège du cancer ne sont pas associés à une majoration du risque de récurrence de la MVTE après un épisode initial survenu au cours d'un cancer.

V DISCUSSION

Dans notre étude, le risque de récurrence d'une thrombose veineuse survenue au cours d'un cancer est de 22,0% après 2 ans de suivi. Ce risque est réduit de près de 90% quand l'épisode initial survient dans les 3 mois suivant une chirurgie majeure du cancer (HR 0,11 avec IC 0,02 à 0,63).

La présence d'un antécédent de MVTE avant le cancer multiplie par 11 le risque de récurrence de la thrombose au cours du cancer (HR 10,98 avec IC 3,67 à 32,87).

L'âge, le sexe, la présence de métastases et le siège du cancer ne sont pas associés à une majoration du risque de récurrence de la MVTE après un épisode initial survenu au cours du cancer.

V.1 Explication de nos résultats

V.1.1 Validité des résultats

Nous pouvons comparer le taux global de récurrence de la MVTE en cas de cancer de notre étude (11,0% à 6 mois, 11,8% à 1 an et 22,0% à 2 ans) aux taux d'autres études portant sur la récurrence de la MVTE dans le cadre du cancer.

L'étude CLOT trouve après 6 mois de suivi un taux de récurrence de 8,0% en cas de traitement du premier épisode par HBPM et de 15,8% en cas de traitement par AVK (7). Louzada *et al.* trouvent un taux de récurrence de la MVTE de 10,1% après 6 mois d'anticoagulation pour une thrombose survenue au cours du cancer (44).

Nous constatons que ces taux de récurrence sont semblables aux taux que nous avons observés dans notre travail.

V.1.2 Pourquoi trouve t'on un risque de récurrence de la MVTE plus faible après une chirurgie carcinologique qu'en cas de non opération du cancer?

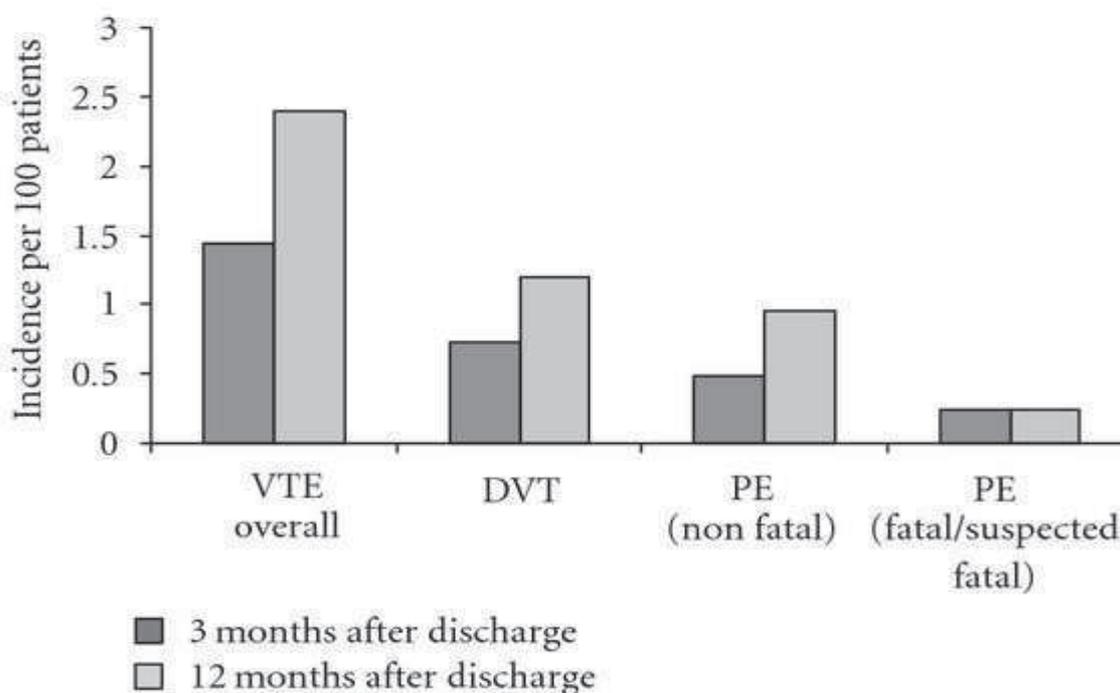
Généralement, la chirurgie carcinologique est un traitement curatif du cancer. Ceci peut expliquer pourquoi nous observons un taux de récurrence de la MVTE chez les patients opérés de leur cancer plus faible que chez les patients traités différemment ou non traités. Par ailleurs, la proportion de patients avec métastases était moins importante dans le groupe des thromboses chirurgicales que dans le groupe des thromboses non chirurgicales (16,7% vs. 39,9%, $p = 0,006$), ce qui pourrait expliquer un taux de récurrence de la MVTE moins important après une chirurgie qu'en l'absence de chirurgie. Toutefois, le risque de récurrence de MVTE après une chirurgie restait diminué par rapport à une thrombose survenue en dehors d'un contexte chirurgical dans notre analyse multivariée qui prenait en compte la présence de métastases.

Une tumeur maligne est à l'origine de facteurs procoagulants se développant dans l'organisme. Son retrait doit logiquement conduire à une disparition de ces facteurs, donc à une baisse majeure du risque thrombotique. Par ailleurs, l'ensemble des facteurs de risque additionnels de la MVTE au

cours du cancer, qui ont été décrits plus haut, vont persister lorsque le cancer va être traité médicalement, contrairement aux traitements chirurgicaux des tumeurs. En effet, les chimiothérapies, les hormonothérapies, les facteurs de croissance vont contribuer à maintenir un niveau de risque élevé de thrombose, même sous traitement anticoagulant.

En extrapolant ce qui est connu de l'incidence de la MVTE après chirurgie, il est probable que le risque de récurrence de la MVTE après chirurgie carcinologique décroît fortement à mesure que l'on s'éloigne du trimestre post interventionnel. Sur une cohorte de patients ayant subi une chirurgie carcinologique colorectale, Sanderson *et al.* constatent une incidence plus forte de la MVTE jusqu'au troisième mois après la sortie de l'hôpital que dans les 9 mois suivants (62).

Figure 4: Incidence de la MVTE, de l'admission pour chirurgie du cancer colorectal jusqu'à 3 et 12 mois après la sortie de l'hôpital (62)



V.1.3 Pourquoi ne trouve t'on pas un risque de récurrence de la MVTE après chirurgie carcinologique faible et comparable à celui d'une chirurgie "classique"?

Dans notre étude, les événements thromboemboliques postchirurgicaux ont tous été considérés par les médecins responsables des patients comme des événements secondaires à la chirurgie uniquement. En effet, tous les patients ont arrêté leur traitement anticoagulant au bout de 7,9 mois en moyenne. Toutefois, le taux de récurrence observé chez les patients opérés du cancer (9,3% deux ans après l'intervention) est bien supérieur au taux de récurrence attendu chez les patients ayant eu un premier événement thromboembolique secondaire à une chirurgie non carcinologique (0,0% pour

Baglin *et al.* (28) et 0,7% pour Iorio *et al.* (53) deux ans après le premier épisode). Chez les patients chirurgicaux de notre étude qui ont récidivé, le cancer n'était pas guéri au moment de la récurrence.

Toutefois, le risque de récurrence en cas de première thrombose post chirurgie carcinologique ne change pas quelle que soit la période de l'étude (risque de récurrence abaissé de 92% après 6 mois, 94% après un an et 89% après 2 ans). Ceci montre que le retrait tumoral est rapidement bénéfique et que cet effet se prolonge dans le temps.

V.1.4 Impact du type de traitement anticoagulant sur le risque de récurrence de MVTE au cours du cancer. Stratification du risque de récurrence

Dans notre étude, la moitié des patients de chaque groupe a été traité par AVK. Ceci n'est pas nécessairement lié à un non respect des recommandations car notre étude s'étend sur 10 ans et la preuve de la meilleure efficacité des HBPM sur le risque de récurrence de la MVTE au cours du cancer n'a été démontrée qu'au milieu des années 2000.

Louzada a récemment publié les résultats d'une étude de cohorte qui étudiait le risque de récurrence de MVTE survenue au cours d'un cancer sur deux périodes d'inclusion (2002-2004 et 2007-2008) (44). L'anticoagulant de choix était les AVK sur la première période de l'étude (77,5% des cas) puis les HBPM sur la deuxième période (77,8%). Parmi les 543 patients, et sans tenir compte de la présence ou non d'une chirurgie, 55 (10,1%) ont eu une récurrence de la MVTE à 6 mois. Il y avait eu 19 (9,5%) récurrences chez les patients sous HBPM (risque relatif 1,13 avec IC 95% 0,74-1,71) ce qui signifie que le risque de récurrence de MVTE était similaire quelle que soit la stratégie thérapeutique choisie.

Les recommandations actuelles en ce qui concerne le traitement de la MVTE reposent essentiellement sur les résultats de l'essai CLOT comme le résume le tableau 15.

Tableau 15: Essai randomisé (en ouvert) ayant évalué les HBPM versus les AVK dans le traitement de la MVTE au cours du cancer (d'après Louzada) (7)

| AUTEUR | HBPM | INR cible | Nombre de patients | Récurrence de MVTE | p |
|---------------------------|-------------|-----------|---------------------|--------------------|-------|
| Lopez-Beret (2001) | Nadroparine | 2-3 | HBPM:17 AVK:18 | 5,9% 22,2% | NS |
| Meyer (2002) | Enoxaparine | 2-3 | HBPM:71 AVK:75 | 2,8% 4,0% | NS |
| Lee (2003) | Dalteparine | 2-3 | HBPM:338 AVK:338 | 8,0% 15,8% | 0,002 |
| Hull (2006) | Tinzaparine | 2-3 | HBPM:100 AVK:100 | 7,0% 16,0% | 0,044 |
| Deitcher (2006) | Enoxaparine | 2-3 | HBPM:67 AVK:34 | 6,0% 8,8% | NS |

L'étude de Louzada décrite plus haut avait pour objectif de dériver et valider un score de prédiction de la récurrence de la MVTE au cours des 6 premiers mois de traitement de l'évènement thromboembolique. Ce score comprend 5 items (sexe féminin +1 point, cancer du poumon +1 point, cancer du sein -1 point, cancer de stade 1 -2 points, antécédent de MVTE +1 point), et a une sensibilité de 100%, une valeur prédictive négative de 98,1% et un rapport de vraisemblance négative de 0,16. Avec ce modèle, la somme du score s'étend de -3 à +3. Les patients avec un score ≤ 0 ont un faible risque de récurrence de MVTE à 6 mois ($\leq 4,5\%$) et les patients avec un score ≥ 1 ont un risque élevé de récurrence de MVTE ($\geq 19\%$).

Le bénéfice des HBPM est certain dans le traitement de la MVTE au cours du cancer mais l'identification de patients à faible risque de récurrence pourrait modifier les stratégies thérapeutiques actuelles. Dans le cadre de notre étude, il pourrait s'agir des patients dont l'évènement thromboembolique est survenu au décours d'une chirurgie carcinologique curatrice. Ces patients à faible risque de récurrence et pourraient être traités par AVK.

Comme chez nos patients, Louzada a montré dans son score qu'une part importante du risque de récurrence de la MVTE est attribué aux antécédents personnels de MVTE. Dans notre étude, les patients avec un antécédent de MVTE avant le cancer avaient un risque de récurrence multiplié par 11 indépendamment des autres facteurs. Or, nous savons que dans le cadre de la MVTE idiopathique le risque de récurrence chez les patients ayant déjà présenté un ou plusieurs antécédents de MVTE est 2 fois plus élevé que lors d'un premier épisode (63). Par analogie, nous pouvons émettre l'hypothèse qu'un patient ayant un antécédent de MVTE idiopathique antérieur à la thrombose veineuse survenue au cours du cancer est à haut risque de récurrence, même si l'antécédent thromboembolique était survenu avant le diagnostic de cancer. La durée de traitement anticoagulant chez ces patients pourrait être modifiée même après une thrombose survenue dans un contexte chirurgical.

Nous n'avons pas trouvé d'association entre l'âge de survenue de la MVTE, le stade métastatique du cancer et le risque de récurrence de la MVTE. Si plusieurs études ont montré que l'âge n'était pas un facteur de risque majeur de récurrence de la MVTE au cours du cancer, les résultats en ce qui concerne les métastases sont plus surprenants. En effet, il est clairement démontré que la présence de métastases est un facteur de risque de survenue d'un premier épisode de MVTE (cf. première partie de notre travail). De plus, d'après les données de Louzada sur un collectif important de patient, le stade du cancer semble être corrélé au risque de récurrence de la MVTE. Il est vraisemblable qu'un autre facteur, non pris en compte dans notre analyse, soit intervenu. Par exemple, il est possible que les patients atteints de métastases dans notre étude soient décédés d'une récurrence de MVTE sous la forme d'une embolie pulmonaire qui n'a pas été diagnostiquée (décès au domicile par exemple).

V.2 Forces et faiblesses de l'étude

Notre étude a ses forces et ses faiblesses.

Parmi ses forces, nous avons pris soin d'ajuster l'estimation du risque de récurrence de MVTE sur différents facteurs de confusion. Il est difficile de comparer des patients ayant des cancers de localisation différente ou de stade différent. C'est pourquoi nous avons ajusté l'analyse sur la topographie du cancer et la présence de métastases. De plus, nous avons pris en compte la durée du traitement anticoagulant afin de considérer de manière différente dans notre analyse le risque de récurrence de MVTE des patients toujours sous anticoagulants de ceux qui ont arrêté leur traitement.

Le traitement anticoagulant reçu par les patients inclus dans notre étude est hétérogène. En effet, s'agissant d'une étude observationnelle, le choix et la durée du traitement anticoagulant était laissé libre aux médecins prenant en charge les patients. Ainsi, un certain nombre de patients a interrompu les anticoagulants précocement et a été exposé au risque de récurrence de MVTE. Par ailleurs, comme nous l'avons mentionné plus haut, la moitié des patients a reçu un AVK pour le traitement de la MVTE tandis que l'autre moitié a été traitée par HBPM. Il n'est pas exclu que cela ait biaisé les résultats. Les patients "non chirurgicaux", plus à risque de récurrence, auraient dû recevoir une HBPM pendant au moins 6 mois. Comme nous l'avons déjà dit, il ne s'agit pas d'une erreur de prescription ou de non respect des recommandations car la preuve de la supériorité des HBPM sur les AVK pour la réduction des récurrences de MVTE au cours du cancer n'a été confirmée qu'à la publication de l'essai CLOT en 2003, soit à la fin du premier tiers de la période de notre étude (7). De plus, les recommandations de l'INCa concernant la stratégie thérapeutique de la MVTE survenue au cours du cancer n'ont été diffusées qu'à partir de 2008 (49). Cependant, même si le risque de récurrence de MVTE a été surestimé dans notre étude, il est très probablement en défaveur des récurrences des thromboses survenues après chirurgie carcinologique puisque la totalité de ces patients a arrêté le traitement anticoagulant et près de la moitié d'entre eux a été traité par AVK.

Enfin, malgré la fréquence des pathologies tumorales et de la MVTE, seulement 190 patients ont pu être inclus dans notre étude sur une période de recrutement de 8 ans. Il s'agissait d'une étude monocentrique et plusieurs centres recruteurs auraient sûrement permis d'inclure un nombre plus important de patients. De plus, le service de cancérologie du CHU de Brest n'est pas localisé sur le même site que le Département de Médecine Interne et Pneumologie et le Centre d'Investigation Clinique promoteurs de ce travail, ce qui rend difficile les inclusions. Toutefois, nous pensons que la plupart des patients ayant présenté une MVTE au cours de l'évolution d'un cancer et qui ont été hospitalisés sur le site de l'hôpital de la Cavale Blanche ont pu être inclus dans la cohorte EDITH.

IMPLICATIONS PRATIQUES – CONCLUSION

Les résultats de notre étude indiquent que lorsqu'un patient présente un épisode de MVTE suite à une chirurgie du cancer, son risque de récurrence à 2 ans est environ 9 fois plus faible que celui d'un patient ayant présenté un épisode de MVTE au cours de l'évolution de son cancer en dehors du contexte chirurgical.

Actuellement, les données médicales font recommander un traitement curatif par HBPM en cas de MVTE survenant au cours du cancer, sans stratifier clairement le risque de récurrence de la MVTE.

En cas de MVTE survenant après une chirurgie du cancer, il n'existe pas de recommandation de traitement curatif en faveur d'un anticoagulant plutôt qu'un autre. Tant que le facteur de risque majeur est présent, c'est-à-dire que la maladie cancéreuse est évolutive, il y a indication à poursuivre un traitement par HBPM.

Il est probable que l'on puisse traiter par AVK, puis arrêter ce traitement après 3 à 6 mois, les patients dont la thrombose survient après une chirurgie carcinologique curative (cancer de la prostate par exemple).

Par ailleurs, il semble que les antécédents de MVTE survenus avant le cancer doivent être pris en compte.

Les résultats de notre étude ne permettent aucunement de conclure si ce faible risque de MVTE après chirurgie carcinologique majeure permet d'abandonner les HBPM pour utiliser les AVK en cas de thrombose.

Il faudrait réaliser une étude comparative sur des patients ayant thrombosé après une chirurgie carcinologique majeure et tirer au sort le traitement (HBPM ou AVK) que recevraient les patients. De la même façon, la durée optimale du traitement anticoagulant pourrait être évaluée.

INDEX DES ABREVIATIONS

| | |
|------------|---|
| ACCP | American College Of Chest Physicians |
| aCL | Anticorps anticardiolipides |
| ADP | Adénosine diphosphate |
| AFSSAPS | Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| AT | Antithrombine |
| AVK | Antivitamine K |
| CP | Cancer procoagulant |
| EDITH | Etude des déterminants et interactions de la thrombose veineuse |
| EP | Embolie pulmonaire |
| FDR | Facteur de risque |
| FT | Facteur tissulaire |
| GETBO | Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale |
| GPL / MPL | IgG phospholipid unit / IgM phospholipid unit |
| HBPM / HNF | Héparine de bas poids moléculaire / Héparine non fractionnée |
| HHPM | Kininogène de haut poids moléculaire |
| IC | Intervalle de confiance |
| Ig | Immunoglobuline |
| INCa | Institut national du cancer |
| INR | International normalized ratio |
| KP | Prékallikréine |
| MVTE | Maladie veineuse thromboembolique |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| PC / PS | Protéine C / Protéine S |
| PTG / PTH | Prothèse totale de genou / Prothèse totale de hanche |
| SAPL | Syndrome des antiphospholipides |
| SFAR | Société Française d'Anesthésie et de Réanimation |
| SISET | Societa Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi |
| TFPI | Tissue factor pathway inhibitor |
| THS | Traitement hormonal substitutif |
| TNF | Tumor necrosis factor |
| TVP | Thrombose veineuse profonde |
| VPN | Valeur prédictive négative |

BIBLIOGRAPHIE

1. Remontet L, Estève J, Bouvier A-M, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2003 févr;51(1 Pt 1):3-30.
2. Ph Janssens J, La Vecchia C. Cancer control and prevention in Europe: the contribution of the European Journal of Cancer Prevention. *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* [Internet]. 2011 déc 7 [cité 2012 janv 10]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22156995>
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010 oct;60(5):277-300.
4. Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am. J. Hematol*. 2003 janv;72(1):43-52.
5. Osborne NH, Wakefield TW, Henke PK. Venous thromboembolism in cancer patients undergoing major surgery. *Ann. Surg. Oncol*. 2008 déc;15(12):3567-78.
6. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch. Intern. Med*. 2002 août 12;162(15):1729-35.
7. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N. Engl. J. Med*. 2003 juill 10;349(2):146-53.
8. Louzada ML, Majeed H, Wells PS. Efficacy of low- molecular- weight- heparin versus vitamin K antagonists for long term treatment of cancer-associated venous thromboembolism in adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Thromb. Res*. 2009 avr;123(6):837-44.
9. Akl EA, Barba M, Rohilla S, Terrenato I, Sperati F, Muti P, et al. Low-molecular-weight heparins are superior to vitamin K antagonists for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a cochrane systematic review. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2008;27:21.
10. Siragusa S, Armani U, Carpenedo M, Falanga A, Fulfaro F, Imberti D, et al. Prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST)(1). *Thrombosis Research* [Internet]. 2011 sept 29 [cité 2011 nov 7]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21962722>
11. Maladie thrombo-embolique veineuse (135) - Corpus Médical de la Faculté de Médecine de Grenoble [Internet]. [cité 2011 nov 14]. Available de: <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/corpus/disciplines/malvasc/pathmed/135/lecon135.htm>
12. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb. Haemost*. 2000 mai;83(5):657-60.

13. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch. Intern. Med.* 1998 mars 23;158(6):585-93.
14. anatomieetphysiologiesdesveinesdumbinf. - jefuhl [Internet]. [cité 2011 nov 4]. Available de: <http://sites.google.com/site/jefuhl/anatomieetphysiologiesdesveinesdumbinf>.
15. Schved J. Physiologie de l'hémostase. Faculté de médecine Montpellier-Nîmes; 2007.
16. Cours: Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs [Internet]. [cité 2011 nov 4]. Available de: <http://www.besancon-cardio.org/cours/26-thrombose.php>
17. Estimation de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire selon les scores de prédiction clinique de Wells et de Genève [Internet]. [cité 2012 janv 27]. Available de: <http://www.oncorea.com/SyllUrgences/Score%20embolie%20pulmonaire.htm>
18. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA.* 1990 mai 23;263(20):2753-9.
19. Haute Autorité de Santé - Test de résistance à la protéine C activée ; Recherche de la mutation Facteur V Leiden ; Recherche de la mutation g.20210G>A de la prothrombine [Internet]. [cité 2012 mai 14]. Available de: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_474527/test-de-resistance-a-la-proteine-c-activee-recherche-de-la-mutation-facteur-v-leiden-recherche-de-la-mutation-g20210ga-de-la-prothrombine
20. Delluc A, Le Ven F, Mottier D, Le Gal G. Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. *Revue des Maladies Respiratoires* [Internet]. [cité 2012 févr 6]; (0). Available de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842511015270>
21. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb. Haemost.* 2001 juill;86(1):452-63.
22. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine - recommandations de bonne pratique - AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé [Internet]. [cité 2011 nov 14]. Available de: [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Prevention-et-traitement-de-la-maladie-thromboembolique-veineuse-en-medecine-recommandations-de-bonne-pratique/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Prevention-et-traitement-de-la-maladie-thromboembolique-veineuse-en-medecine-recommandations-de-bonne-pratique/(language)/fre-FR)
23. Enquête étiologique au cours de la maladie veineuse thromboembolique - EM|consulte [Internet]. [cité 2011 déc 5]. Available de: <http://www.em-consulte.com/article/244839>
24. Cannegieter SC, Doggen CJM, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). *PLoS Med.* 2006 août;3(8):e307.
25. Prandoni P, Piovella C, Spiezia L, Dalla Valle F, Pesavento R. The optimal duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: how long is long enough? *Panminerva Med.* 2012 mars;54(1):39-44.
26. Rosencher J, Mirault T, Martinez I, Zhu T, Messas E, Emmerich J. [Risk factors for recurrent

venous thromboembolism]. *Rev Mal Respir.* 2011 avr;28(4):453-62.

27. Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, Lärffars G, Carlsson A, Nicol P, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J. Thromb. Haemost.* 2006 avr;4(4):734-42.
28. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet.* 2003 août 16;362(9383):523-6.
29. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch. Intern. Med.* 2006 févr 27;166(4):458-64.
30. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med.* 2000 mars 27;160(6):809-15.
31. Thrombose veineuse et cancer [Internet]. [cité 2012 janv 12]. Available de: http://www.math-info.univ-paris5.fr/smel/articles/cancer/cadre_cancer.html
32. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb. Haemost.* 2002 avr;87(4):575-9.
33. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch. Intern. Med.* 2000 mars 27;160(6):769-74.
34. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Büller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J. Clin. Oncol.* 2000 sept;18(17):3078-83.
35. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002 nov 15;100(10):3484-8.
36. Maladie veineuse thromboembolique et cancer - EM[consulte [Internet]. [cité 2011 nov 7]. Available de: <http://www.em-consulte.com/article/288622>
37. Nijziel MR, van Oerle R, Hillen HFP, Hamulyák K. From Trousseau to angiogenesis: the link between the haemostatic system and cancer. *Neth J Med.* 2006 déc;64(11):403-10.
38. Wun T, White RH. Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: epidemiology and risk factors. *Cancer Invest.* 2009;27 Suppl 1:63-74.
39. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008 mai 15;111(10):4902-7.
40. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, Zee B, Fine S, Pater J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant

therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J. Clin. Oncol.* 1996 oct;14(10):2731-7.

41. Törngren S, Hägglund G, Molin K, Rieger A. Postoperative deep venous thrombosis and infectious complications. A clinical study of patients undergoing colo-rectal surgery. *Scand. J. Infect. Dis.* 1980;12(2):123-7.
42. Louzada ML, Majeed H, Dao V, Wells PS. Risk of recurrent venous thromboembolism according to malignancy characteristics in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review of observational and intervention studies. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2011 mars;22(2):86-91.
43. Descourt R, Le Gal G, Couturaud F, Mottier D, Bressollette L, Robinet G, et al. Recurrent venous thromboembolism under anticoagulant therapy: a high risk in adenocarcinoma? *Thromb. Haemost.* 2006 mai;95(5):912-3.
44. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, et al. Development of a Clinical Prediction Rule for Risk Stratification of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: Associated Venous Thromboembolism. *Circulation* [Internet]. 2012 juin 7 [cité 2012 juill 22]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22679142>
45. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007 déc 1;25(34):5490-505.
46. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. [cité 2011 nov 14]. Available de: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#supportive
47. Akl EA, Gunukula S, Barba M, Yosucio VED, van Doormaal FF, Kuipers S, et al. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(4):CD006652.
48. Akl EA, Schünemann HJ. Routine heparin for patients with cancer? One answer, more questions. *N. Engl. J. Med.* 2012 févr 16;366(7):661-2.
49. Soins de support - Soins de support - Les recommandations - Soins - Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 2011 déc 5]. Available de: <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/soins-de-support>
50. White RH, Zhou H, Murin S, Harvey D. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb. Haemost.* 2005 févr;93(2):298-305.
51. SFAR - Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale (RPC 2005) [Internet]. [cité 2011 nov 4]. Available de: <http://www.sfar.org/accueil/article/209/prevention-de-la-maladie-thromboembolique-veineuse->
52. Henry MM, Thompson JN. *Chirurgie clinique: Technique et pratique.* De Boeck Supérieur; 2004.

53. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch. Intern. Med.* 2010 oct 25;170(19):1710-6.
54. White RH, Murin S, Wun T, Danielsen B. Recurrent venous thromboembolism after surgery-provoked versus unprovoked thromboembolism. *J. Thromb. Haemost.* 2010 mai;8(5):987-97.
55. Muntz JE, Michota FA. Prevention and management of venous thromboembolism in the surgical patient: options by surgery type and individual patient risk factors. *Am. J. Surg.* 2010 janv;199(1 Suppl):S11-20.
56. Donati MB. Cancer and thrombosis. *Haemostasis.* 1994 avr;24(2):128-31.
57. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb. Haemost.* 2003 sept;90(3):446-55.
58. Haas S, Wolf H, Kakkar AK, Fareed J, Encke A. Prevention of fatal pulmonary embolism and mortality in surgical patients: a randomized double-blind comparison of LMWH with unfractionated heparin. *Thromb. Haemost.* 2005 oct;94(4):814-9.
59. Kakkar AK, Haas S, Wolf H, Encke A. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thromb. Haemost.* 2005 oct;94(4):867-71.
60. Semrad TJ, O'Donnell R, Wun T, Chew H, Harvey D, Zhou H, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. *J. Neurosurg.* 2007 avr;106(4):601-8.
61. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindiër MJ, Osanto S, van der Meer FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J. Thromb. Haemost.* 2006 mars;4(3):529-35.
62. Sanderson B, Hitos K, Fletcher JP. Venous thromboembolism following colorectal surgery for suspected or confirmed malignancy. *Thrombosis.* 2011;2011:828030.
63. Couturaud F. [The optimal duration of anticoagulant treatment following pulmonary embolism]. *Rev Mal Respir.* 2011 déc;28(10):1265-77.

CRENN (Patrice) – Risque de récurrence de la maladie veineuse thromboembolique après chirurgie carcinologique majeure
Th. : Méd. : Brest 2012

CONTEXTE

Chez certains patients souffrant de cancer, la chirurgie carcinologique provoque un événement thromboembolique veineux dans les trois mois postopératoires. Le risque de récurrence thrombotique dans ce contexte n'est pas connu. Nous ne savons pas si ce risque est faible, comme à distance d'une chirurgie classique, ou si ce risque est élevé, similaire à celui conféré par un cancer actif.

METHODE

Nous avons réalisé une étude de cas, rétrospective, à partir de sujets inclus dans l'étude brestoise EDITH suite à la survenue d'une thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire entre mai 2000 et juillet 2009. Nous avons sélectionné 190 patient atteints d'un cancer solide actif au moment du diagnostic de maladie veineuse thromboembolique, certains ayant été opérés du cancer (n=42) dans les 3 mois auparavant, les autres non opérés (n=148).

RESULTATS

Le risque de récurrence d'une thrombose veineuse survenue au cours d'un cancer était de 22,0% après 2 ans de suivi. Ce risque était réduit de près de 90% quand l'épisode initial est survenu dans les 3 mois suivant une chirurgie majeure du cancer (HR 0,11 avec IC 0,02 à 0,63). Tous les patients "chirurgicaux" avaient arrêté le traitement anticoagulant. La présence d'un antécédent de MVTE avant le cancer multipliait par 11 le risque de récurrence de la thrombose au cours du cancer (HR 10,98 avec IC 3,67 à 32,87).

CONCLUSION

Il est probable que l'on puisse arrêter le traitement anticoagulant chez les patients dont la thrombose survient après une chirurgie carcinologique curative. Toutefois, il faudrait réaliser des études prospectives afin de déterminer le type et la durée optimale du traitement anticoagulant chez les patients dont la thrombose survient après une chirurgie carcinologique.

MOTS CLES

Maladie veineuse thromboembolique
Récurrence
Chirurgie
Cancer

JURY

Président: Monsieur le Professeur Bressollette

Membres: Madame le Professeur Lacut
Monsieur le Docteur Delluc
Monsieur le Docteur Kernéis

DATE DE SOUTENANCE

16 octobre 2012