

Phlébologie 2010, 63, 2, p. 15-19

## Diagnostic étiologique des thromboses veineuses profondes sur une série de 70 patients.

### *Aetiology of deep venous thrombosis in a series of 70 patients.*

Vin F.

#### Résumé

La thrombose veineuse profonde des membres inférieurs représente une des premières causes de décès par embolie pulmonaire. La découverte d'une TVP implique classiquement un bilan complet à la recherche d'un cancer mais plusieurs publications ont montré qu'en présence d'une TVP secondaire à un cancer, celui-ci n'était le plus souvent connu et révélateur que dans un faible pourcentage de cas.

Notre objectif était de montrer dans cette étude que les anomalies de l'hémostase étaient fréquentes et qu'un interrogatoire, un examen clinique et quelques examens complémentaires standards étaient suffisants pour éliminer l'étiologie cancéreuse.

**Méthode :** De janvier 2005 à septembre 2008, 70 patients présentant une TVP documentée par écho-Doppler vus en externe ont été explorés par un examen clinique complet, des examens complémentaires standards et une exploration de l'hémostase puis ont été suivis pendant 1 an. Une anomalie de la coagulation a été notée chez 42 patients, soit dans 60 % des cas. Un cancer occulte a été révélé chez 4 patients (5,7 %) par un examen clinique et un bilan standard. A 1 an, il n'a pas été constaté de nouveau cas de cancer chez les 24 patients dont le bilan clinique et le bilan d'hémostase sont revenus négatifs.

**Conclusion :** La recherche d'un cancer doit être entreprise avec un interrogatoire et un examen clinique complet comprenant la palpation des seins et les touchers pelviens. Compte tenu du coût élevé des examens complémentaires, ceux-ci peuvent être limités à une radiographie pulmonaire et une échographie abdomino-pelvienne. Le bilan d'hémostase à la recherche d'une thrombophilie est indispensable, même en l'absence d'antécédents familiaux.

**Mots-clés :** thrombose veineuse profonde, thrombophilie, cancer.

#### Summary

*Deep venous thrombosis (DVT) is one of the main causes of death through pulmonary embolism. Classically, following the discovery of a DVT, a thorough search for a malignancy is imperative, but several publications have shown that, most often, this had already been diagnosed and that the DVT was rarely the first manifestation.*

**Aim:** *The demonstration that coagulopathies were common and that a malignant cause could be eliminated through the history, clinical examination and a few standard special examinations.*

**Methodology:** *Between January 2005 and September 2008, 70 outpatients presented with an ultrasound-confirmed DVT: they underwent a full clinical examination, standard laboratory investigations and a coagulation screen and were then followed-up for 1 year. A coagulopathy was found in 42 patients (60%). An occult carcinoma was discovered in 4 patients (5.7%) by clinical examination and standard biological screens. At 1 year, no malignancy had become manifest in the 24 patients with a negative clinical examination and coagulation screen.*

**Conclusion:** *Search for a malignancy must be carried out by history and a complete clinical examination including examination of the breasts and pelvic examination. Considering the high cost of special examinations, these can be limited to a chest X-ray and an abdomino-pelvic Doppler examination. A coagulation screen with particular reference to a hemophilia is imperative, even in the absence of a positive family history.*

**Keywords:** deep venous thrombosis, thrombophilia, cancer.

Clinique de la Veine, Hôpital Américain de Paris, 63, boulevard Victor-Hugo, 92200 Neuilly-sur-Seine, France.

E-mail : [fpvin@free.fr](mailto:fpvin@free.fr)

Accepté le 12 janvier 2010

## Introduction

La thrombose veineuse profonde des membres inférieurs (TVP) est une affection bien connue et redoutée des médecins et chirurgiens. Elle représente une des premières causes de décès par embolie pulmonaire diagnostiquée dans certains cas en post mortem [1].

Décrite par Homans, elle est caractérisée par la formation d'un thrombus au niveau du réseau veineux profond des membres inférieurs [2]. La symptomatologie n'est pas toujours évocatrice, ce qui explique un diagnostic souvent tardif.

Au XIX<sup>e</sup> siècle, Virchow avait déjà évoqué le mécanisme de la formation du thrombus en décrivant 3 principaux facteurs : traumatisme pariétal, stase et « altération de la composition du sang ». L'apparition d'une TVP est bien connue au décours de certaines affections médicales comme un syndrome infectieux, un cancer, un alitement prolongé, une intervention chirurgicale en orthopédie, sur la sphère digestive ou génitale ou encore dans les suites de césarienne ou d'un accouchement difficile.

Depuis Trousseau, la découverte d'une TVP implique un bilan complet à la recherche d'un cancer.

Plusieurs publications de Prandoni [3, 4] ont montré qu'en présence d'une TVP secondaire à un cancer, celui-ci était déjà connu et n'était révélateur que dans un faible pourcentage de cas. Au cours des vingt dernières années, des anomalies de l'hémostase ont été mises en évidence, dont certaines sont acquises et d'autres ont une origine génétique [5].

Notre objectif était de montrer dans cette étude que les anomalies de l'hémostase étaient fréquentes et qu'un interrogatoire, un examen clinique et quelques examens complémentaires standards étaient suffisants pour éliminer l'étiologie cancéreuse.

## Matériel et méthodes

### Population

De janvier 2005 à septembre 2008, 70 patients présentant une TVP documentée par écho-Doppler vus en externe dans le département de pathologie vasculaire de l'Hôpital Américain de Paris, ont été explorés par un examen clinique complet, des examens complémentaires standards et une exploration de l'hémostase.

Les critères d'inclusion étaient la présence d'une TVP documentée par écho-Doppler, quelle qu'en soit sa localisation, chez des patients acceptant de subir un bilan sanguin d'hémostase et un suivi annuel.

Ont été exclus de l'étude les femmes enceintes, les patients présentant une maladie chronique évolutive, un cancer connu, une thrombose veineuse superficielle ou des patients étrangers étant dans l'impossibilité d'être suivis pendant 1 an.

Au total 70 patients, 43 femmes (61 %) et 27 hommes (39 %) ont été inclus. Ils étaient âgés de 17 à 86 ans (moyenne : 59,6).

### Bilan clinique

Un interrogatoire méticuleux a recherché les circonstances déclenchantes : voyage aérien ou en voiture, alitement prolongé, traumatisme local, fracture, intervention chirurgicale sur la sphère gynécologique, urologique, digestive ou orthopédique.

Le traitement médical suivi a été noté, y compris la prise d'œstro-progestatifs.

Il a été également recherché des antécédents familiaux de TVP ou d'embolie pulmonaire.

Un examen clinique général a été réalisé chez l'ensemble des patients : auscultation cardiaque avec prise de la pression artérielle, auscultation pulmonaire, examen digestif avec palpation de l'abdomen, foie et rate, palpation des seins, examen des aires ganglionnaires. Un toucher rectal associé à un toucher vaginal chez la femme a été pratiqué de façon systématique.

### Examens complémentaires

Volontairement, les examens complémentaires ont été limités à une radiographie pulmonaire face et profil ainsi qu'à une échographie abdominale et pelvienne, certains cancers à potentiel thrombogène, comme pancréas, rein ou poumon, pouvant être révélés par ces investigations.

Un bilan d'hémostase complet a été réalisé avant tout traitement dès le diagnostic posé.

Il comportait une numération formule sanguine avec numération des plaquettes et vitesse de sédimentation, CRP, PSA, D-dimères, TP et INR, TCA avec recherche d'anticoagulant circulant, fibrinogène, dosage antiphospholipides et anticardiolipines, homocystéinémie, antithrombine, protéine C, protéine S par méthode chromométrique, dosage du Facteur VIII du Facteur IX, de la mutation Facteurs II, Facteur V et MTHFR après information éclairée du patient sur son enquête génétique.

### Traitement

Le diagnostic confirmé par écho-Doppler et le bilan biologique prélevé, un traitement a été débuté.

Il a comporté, selon les recommandations de l'*American College of Chest Physicians* [6], la prescription d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) : tinzaparine sodique (Innohep<sup>®</sup>) avec une injection quotidienne pour une période de 10 jours, la première ayant été réalisée lors de la consultation, après le prélèvement sanguin, en association dès le premier jour à la prise de 1 comprimé de Fluindione (Previscan<sup>®</sup>).

## Diagnostic étiologique des thromboses veineuses profondes sur une série de 70 patients.

Un contrôle des plaquettes a été réalisé la première et la deuxième semaine ainsi que le dosage de l'INR à J + 3, J + 6 et chaque semaine de façon à se situer entre 2 et 3.

Le risque de développer une maladie post-thrombotique 5 ans après une TVP étant de 20 % à 30 %, une compression par bande collée élasto-adhésive à allongement court, fixe, a été mise en place dès le premier jour pendant 7 jours [7].

### Visites de contrôle

Tous les patients ont été revus en consultation avec écho-Doppler entre J + 7 et J + 10 de façon à s'assurer de l'efficacité du traitement et de l'absence d'extension du thrombus. La posologie de la Fluindione a été modifiée en fonction des différents résultats d'INR.

Les injections de Tinzaparine sodique ont été arrêtées lorsque l'INR était situé entre 2 et 3 lors de deux prélèvements successifs.

La bande élasto-adhésive ayant permis une réduction significative de l'œdème a été remplacée par une chaussette de compression de classe 3 en cas de TVP suro-poplitée, ou par un bas cuisse de classe 3 en cas de TVP ilio-fémorale. Un nouvel examen a été réalisé à 1 mois, 6 mois et 1 an.

Durant cette période, l'hypocoagulabilité a été surveillée avec un contrôle de l'INR chaque 15 jours par le médecin traitant. Le traitement anticoagulant a été arrêté à 3 ou 6 mois chez certains patients en fonction de la localisation du thrombus, des résultats du bilan d'hémostase et des facteurs de risques retrouvés.

## Résultats

Parmi les 70 patients ayant une TVP, pour 47 d'entre eux il s'agissait du premier épisode (67,2 %) alors que pour 23 il s'agissait d'une récurrence (32,8 %) dont 12 avaient eu 3 épisodes de thrombose ou plus alors qu'ils n'étaient pas sous anticoagulant.

La localisation (**Tableau 1**) était dans la grande majorité des cas suro-poplitée (34,3 %) ou musculaire (25,7 %, thromboses jumelles ou soléaires).

Dans 22,8 % des cas, le pôle supérieur du thrombus était dans la fémorale superficielle et dans 17,2 % des cas à l'étage iliaque.

Aucune thrombose tibiale ou péronière isolée n'a été constatée.

Le bilan d'hémostase (**Tableau 2**) est revenu négatif chez 24 patients (34,3 %). Parmi ceux-ci, 4 patientes avaient une suspicion de facteur de risque par tabac + pilule.

– Chez 23 patients (32,8 %) une résistance à la protéine C activée avec mutation du Facteur V hétérozygote a été retrouvée.

Localisation	Nombre	Pourcentage (%)
Ilio-fémorale	12	17,2
Fémoro-poplitée	16	22,8
Suro-poplitée	24	34,3
Musculaire soléaire ou gastrocnémienne	18	25,7

**TABLEAU 1 : Localisation des thromboses veineuses profondes.**

Bilan d'hémostase	Nombre	Pourcentage (%)
Bilan négatif dont 4 cas tabac + pilule	24	34,3
Mutation Facteur V	23	32,5
Déficit protéine S	8	11,4
Mutation Facteur V + déficit protéine S	4	5,7
Cancer	4	5,7
Mutation Facteur II	3	4,3
Déficit protéine C	3	4,3
Hyperhomocystéinémie > 25 + mutation homozygote MTHFR	1	1,4
Antiphospholipides	0	0
Antithrombine	0	0

**TABLEAU 2 : Étiologie des TVP.**

– Dans 8 cas (11,4 %), il a été constaté un déficit en protéine S (technique chromométrique), dans 4 cas (5,7 %) l'association mutation hétérozygote du facteur V et déficit en protéine S, dans 3 cas (4,3 %) un déficit en protéine C et dans 3 cas une mutation hétérozygote du Facteur II (4,3 %).

– Aucun déficit en antithrombine ou syndrome des antiphospholipides n'a été retrouvé.

– Le bilan clinique et les examens complémentaires standards ont révélé 4 cas de cancer occulte (5,7 %) ; il s'agissait d'un cancer du pancréas, de deux cas de cancers bronchiques et d'un lymphosarcome.

Tous les patients ont été reconvoqués à 1 an.

– 23 d'entre eux (32,8 %) étaient toujours sous anticoagulant oraux justifiés par la présence dans les antécédents de plusieurs épisodes de TVP documentés.

– 2 cas de décès ont été notés : un cas chez un patient dont un cancer a été découvert lors du bilan et un par embolie pulmonaire postopératoire malgré un relais par HBPM.

– Il n'a pas été constaté de nouveau cas de cancer chez les 24 patients dont le bilan clinique et le bilan d'hémostase sont revenus négatifs.

– Pour les 68 autres patients revus et dont le traitement anticoagulant a été arrêté justifié par l'existence d'un seul épisode de TVP, aucune récurrence de TVP n'a été notée dans les 6 mois suivant l'arrêt (97 %).

## Discussion

Dans cette étude portant sur une petite série, les 70 patients qui ont été reconvoqués et examinés à 1 an, nous n'avons aucun perdu de vue.

*Une anomalie de la coagulation a été notée chez 42 patients soit dans 60 % des cas.*

- Nous constatons 4 cas de patients présentant une association de mutation de facteur V et de déficit en protéine S dont 3 étaient de la même famille.
- La mutation du Facteur V est élevée dans la population générale (3 à 7 %) [8] et retrouvée chez 15 à 20 % des patients ayant des antécédents de TVP.
- Le déficit en protéine S est retrouvé dans 2 à 8 % des cas et le déficit en protéine C dans 3 à 5 % des cas [9].
- *Les syndromes des antiphospholipides et de l'antithrombine sont les plus thrombogènes mais les moins fréquents et nous n'en avons retrouvé aucun dans cette étude.*
- *Le bilan est revenu négatif dans 34,3 % des cas mais 4 patientes avaient comme facteur de risque l'association tabac et pilule.*
- *Un cancer occulte a été révélé chez 4 patients (5,7 %) par un examen clinique et un bilan standard.*
- Les patients présentant un cancer connu associé à une TVP n'avaient pas été inclus dans l'étude.

Tous les patients ont été examinés à 1 mois, 6 mois et un an par un interrogatoire, un examen clinique et un écho-Doppler de façon à évaluer l'efficacité du traitement et de s'assurer de l'absence de signe clinique pouvant faire suspecter un cancer.

A 1 an, 23 patients étaient toujours sous anticoagulant à dose efficace car ils présentaient une récurrence de TVP justifiant la poursuite du traitement que l'étiologie soit connue ou non.

2 cas de décès ont été constatés :

- l'un par embolie pulmonaire chez une patiente de 74 ans présentant une association de mutation de facteur V et de déficit en protéine S ayant voulu se faire opérer dans l'année d'une arthroplastie de hanche au cours de laquelle l'anticoagulation en relais n'a pas été efficace ;
- un deuxième cas de décès est survenu à 1 an chez un patient au bilan d'hémostase négatif chez qui un cancer du pancréas occulte a été diagnostiqué par échographie et scanner.

*L'objectif de l'étude était de montrer que l'étiologie des TVP est dans la grande majorité des cas en rapport avec une anomalie de la coagulation et que le cancer occulte est peu fréquent (5,7 %).*

**Un bilan d'hémostase systématique nous paraît nécessaire même si cela n'est pas en accord avec les recommandations actuelles.** L'incidence d'un cancer occulte serait de 8 % sur une série de 232 patients [10]. Dans une étude de Pereira de Godoy [11] portant sur 415 patients (221 femmes et 194 hommes) présentant une TVP documentée, un cancer a été détecté chez 3,2 % des patients âgés de moins de 40 ans, chez 5,6 % d'âge compris entre 40 et 50 ans, chez 16,6 % entre 50 et 60 ans, chez 26,8 % entre 60 et 70 ans, chez 19,3 % entre 70 et 80 ans et chez 10,8 % des patients âgés de plus de 80 ans.

Ceci peut s'expliquer par le fait que les cancers occultes de petite taille libèrent moins de facteurs prothrombogènes que les stades évolués avec masse tumorale de gros volume.

*Sur le plan économique, la recherche d'un cancer est indispensable* mais de nombreuses études ont montré que, lors du diagnostic de TVP, le cancer est le plus souvent connu. Un examen clinique complet et des examens complémentaires de base comme la radiographie pulmonaire et l'échographie abdomino-pelvienne sont dans la grande majorité des cas suffisants.

## Conclusions

Le diagnostic de TVP doit toujours être documenté par écho-Doppler avant d'entreprendre un traitement par anticoagulant en association à la compression médicale élastique selon les recommandations de l'*American College of Chest Physicians* afin de limiter les séquelles liées à la maladie post-thrombotique.

Un bilan étiologique doit être réalisé afin d'éviter les récurrences.

En dehors des facteurs prédisposants comme un polytraumatisme, une intervention chirurgicale à haut risque thrombogène, *les causes les plus fréquentes sont cancer et thrombophilie.*

*La recherche d'un cancer doit être entreprise avec un interrogatoire et un examen clinique complet comprenant la palpation des seins et les touchers pelviens. Compte tenu du coût élevé des examens complémentaires, ceux-ci peuvent être limités à une radiographie pulmonaire et une échographie abdomino-pelvienne.*

*Le bilan d'hémostase à la recherche d'une thrombophilie est indispensable même en l'absence d'antécédents familiaux.*

## Diagnostic étiologique des thromboses veineuses profondes sur une série de 70 patients.

Dans notre étude portant sur 70 patients, nous retrouvons une anomalie de la coagulation dans 60 % des cas. Un cancer occulte n'a été révélé que dans 5,7 % des cas grâce à un bilan standard, et aucun cancer ne s'est déclaré au cours du suivi chez les 24 patients ayant un bilan normal.

### Références

1. Lucena J., Rico A., Vasquez R., Marin R., Martinez C., Salguero M., Miguel L. Pulmonary embolism and sudden-unexpected death: prospective study on 2477 forensic autopsies performed at the institute of legal medicine in Seville. *J. Forensic Leg. Med.* 2009 ; 16 : 196-201.
2. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Seminar in Vascular Medicine* 2001 ; 11 : 27-37.
3. Prandoni P., Lensing A.W., Buller H.R., Cogo A., Prins M.H., Cattelan A.M., Cuppini S., Noventa F., Ten Cate J.W. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 1992 ; 327 : 1128-33.
4. Prandoni P., Lensing A., Cogo A., Cuppini S., Villalta S., Carta M., Cattelan A.M., Polistena P., Bernardi E., Martin Prins M.H. The Long-Term Clinical Course of Acute Deep Venous Thrombosis. *Ann. Int. Med.* 1996 ; 125 : 1-7.
5. Martinelli I., Mannucci P.M., De Stefano V., Taioli E., Rossi V., Crosti F., Paciaroni K., Leone G., M. Faioni E.M. Different Risks of Thrombosis in Four Coagulation Defects Associated With Inherited Thrombophilia: A Study of 150 Families. *Blood* 1998 ; 92 : 2353-8.
6. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G., Goldhaber S., Raskob G.E., Comerota A.J. Antithrombotic therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physician Evidence- based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008 ; 133 : 454S-545S.
7. Vin F., Benigni J.P. Conférence internationale sur la compression. *Phlébologie* 2003 ; 56 : 315-67.
8. Arnaud E., Reny J.L., Emmerich J., Aiach M. Thrombose veineuse et anomalies génétiques de l'hémostase. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2000 ; 12 : 426-32.
9. Gladson C.L., Scharrer I., Hach V., Beck K.H., Griffin J.H. The frequency of type I heterozygous protein S and protein C deficiency in 141 unrelated young patients with venous thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1988 ; 59 : 18-22.
10. Monreal M. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis. A systematic approach. *Cancer* 1991 ; 67 : 541-5.
11. Pereira de Goday J.M., Miquelin D., Braile D.M., Menezes da Silva A. Association of deep venous thrombosis with neoplasms in different age group. *International Angiology* 2009 ; 28 : 144-6.