

Prévalence et facteurs de risque des complications thromboemboliques au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Yosra Said, Lamine Hamzaoui, Kaouther El Jeri, Radhouane Debbeche, Senda Trabelsi, Amel Moussa, Slim Bouzaidi, Mohammed Salem, Sami Guermazi*, Taoufik Najjar

*Service de Gastroentérologie- Hôpital Charles Nicolle. Tunis
*Laboratoire d'hématologie - Hôpital Charles Nicolle. Tunis
Faculté de médecine de Tunis. Université Tunis El Manar.*

Y. Said, L. Hamzaoui, K. El Jeri, R. Debbeche, S. Trabelsi, A. Moussa, S. Bouzaidi, M. Salem, S. Guermazi, T. Najjar

Y. Said, L. Hamzaoui, K. El Jeri, R. Debbeche, S. Trabelsi, A. Moussa, S. Bouzaidi, M. Salem, S. Guermazi, T. Najjar

Prévalence et facteurs de risque des complications thromboemboliques au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Prevalence and risk factors of thromboembolic complications in inflammatory bowel disease

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°12) : 924 - 928

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°12) : 924 - 928

R É S U M É

Prérequis : Les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont à risque élevé de complications thromboemboliques (CTE) qui représentent une cause importante de morbidité et de mortalité.

But : Etudier la prévalence et les facteurs de risque des CTE au cours des MICI.

Méthodes: Nous avons mené une étude rétrospective colligeant tous les patients hospitalisés pour une MICI dans le service de Gastroentérologie de l'hôpital Charles Nicolle entre 2000 et 2010. Seuls les accidents thromboemboliques confirmés à l'imagerie ont été considérés.

Résultats: Au total, 266 patients ont été inclus. Un accident thromboembolique survenait chez neuf patients (3.4%); six hommes et trois femmes d'âge moyen de 31ans [15-64 ans]. Cinq patients avaient une maladie de Crohn et quatre avaient une rectocolite hémorragique. Il s'agissait d'une thrombose profonde des membres inférieurs dans cinq cas associée à une embolie pulmonaire dans un cas, d'une thrombose veineuse cérébrale dans deux cas, d'une thrombose portale dans un cas et d'une thrombose de la veine jugulaire dans un cas. La MICI était active chez tous les patients au moment de la survenue de la CTE.

Conclusion : Dans notre étude, la prévalence des CTE était de 3.4% chez les patients atteints de MICI. La thrombose veineuse profonde des membres inférieurs était la CTE la plus fréquente. Tous nos cas de CTE survenaient durant la phase active de la MICI.

S U M M A R Y

Background: Patients with inflammatory bowel disease (IBD) are at increased risk of thromboembolic complications (TEC), which represent an important cause of morbidity and mortality.

Aim: To assess the prevalence and risk factors of TEC in patients with IBD.

Methods: We conducted a retrospective study including all the IBD patients in the gastroenterological department of Charles Nicolle hospital between 2000 and 2010. Only thromboembolic events that had been diagnosed by an imaging procedure were counted.

Results: A total of 266 patients with IBD were consecutively included. TE events occurred in nine patients (3.4%); six men and three women. Their mean age was 31years [15-64 years]. Five patients had Crohn's disease and four had ulcerative colitis. The types of TEC were deep venous thrombosis of the leg in five cases with pulmonary embolism in one of them, cerebral venous thrombosis in two cases, portal thrombosis in one case and jugular vein thrombosis in one case. Active disease was present in all cases at the time TEC occurred.

Conclusions: In our study, the prevalence of TEC is 3.4% in patients with IBD. Deep venous thromboses of the leg are the most common TEC and all our cases occurs during the active phase of IBD.

Mots - clés

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, thrombose

Key - words

Inflammatory bowel disease, thrombosis

Au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), les complications thromboemboliques sont relativement fréquentes et représentent une cause importante de morbidité et de mortalité [1–4]. Elles sont essentiellement veineuses avec notamment des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs et des embolies pulmonaires.

Le but de cette étude était d'évaluer la prévalence et les facteurs de risque des complications thromboemboliques (CTE) au cours des MICI.

PATIENTS ET MÉTHODES

Type de l'étude et critères d'inclusion

Nous avons mené une étude descriptive rétrospective colligeant tous les patients hospitalisés pour la prise en charge d'une MICI entre Janvier 2000 et Décembre 2010. Le diagnostic de la MICI était porté devant des arguments cliniques, endoscopiques, morphologiques et histologiques. Seuls les accidents thromboemboliques diagnostiqués à l'imagerie (échographie doppler et/ou angioscanner hélicoïdal multibarettes) ont été considérés.

Critères d'exclusion

Nous avons exclus les patients avec une pathologie thrombogène associée (amylose, cancer, . . .), ainsi que ceux qui étaient déjà sous anti coagulation.

Recueil de données

Chez les patients ayant présenté une complication thromboembolique(CTE), nous avons noté le type de la MICI :maladie de Crohn (MC) ou Rectocolite hémorragique (RCH), la durée entre le diagnostic de la MICI et celui de la CTE, la localisation de la MICI (iléale,colique,iléocolique ou haute pour la MC,rectite,colite gauche, colite étendue pour la RCH) , l'activité de la MICI au moment de la survenue de la CTE évaluée par l'indice de Best pour la MC et par les critères de Truelove et Witts pour la RCH, l'existence d'une complication

de la MICI au moment de la survenue de la CTE (abcès, fistule,sténose. . .).

Nous avons par ailleurs recherché les antécédents personnels ou familiaux de thrombose, les autres facteurs de risque acquis de thrombose : tabagisme, obésité, diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle, grossesse et postpartum, contraception orale, chirurgie récente, immobilisation prolongée, cathéter veineux central, infection...

Le bilan de thrombophilie comprenant la recherche d'un déficit en antithrombine III (AT III), en protéine C, en protéine S ou d'une résistance à la protéine C activée (RPCA) n'était pas réalisé de manière systématique et standardisée, de même que la recherche des anticorps anti phospholipides, ou d'une hyperhomocystéinémie ; nous avons relevé les résultats de ces bilans chaque fois qu'ils étaient pratiqués.

RÉSULTATS

Prévalence de la thrombose

Nous avons inclus 266 patients ; 180 cas de maladie de Crohn (MC) et de 86 cas de rectocolite hémorragique (RCH). Une thrombose vasculaire était notée chez neuf parmi eux, soit une prévalence de 3,4 %.

Caractéristiques des patients avec CTE

Elles sont résumées dans le tableau 1. Il s'agissait de six hommes et trois femmes, d'âge moyen de 31ans [15-64 ans]. Cinq patients avaient une MC de localisation iléocolique dans quatre cas et iléale dans un cas et quatre patients avaient une RCH étendue dans trois cas et gauche dans un cas.

Type de thromboses

Une thrombophlébite des membres inférieurs était notée dans cinq cas et était associée à une embolie pulmonaire chez une patiente. Une thrombophlébite cérébrale était notée chez deux patients. Une thrombose portale était notée dans 1 cas et une thrombose de la veine jugulaire dans un cas.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et des thromboses

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9
Sexe	H	F	H	F	H	H	H	H	F
Age	25	15	46	64	33	29	30	17	22
Type de MICI	MC	RCH	MC	MC	MC	MC	RCH	RCH	RCH
Siège de MICI	Iléocolique	Gauche	Iléocolique	Iléocolique	Iléale	Iléocolique	Etendue	Etendue	Etendue
Activité de MICI	Modérée	Modérée	Modérée	Sévère	Modérée	Modérée	Sévère	Sévère	Sévère
Type de Thrombose	Porte	Cérébrale	MI	Jugulaire	MI	MI	MI	Cérébrale	MI+EP
Bilan de thrombophilie	Déficit en protéine C et S	Normal	NF	NF	NF	Normal	RPCA	NF	Normal
Autres facteurs de risque de thrombose	Abcès de l'appendice	-	-	Cathéter central	-	-	-	-	-

H : homme- F : femme-MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin-MC : maladie de Crohn-RCH : rectocolite hémorragique-MI : membres inférieurs-EP : embolie pulmonaire-NF :non fait-RPCA :résistance à la protéine C activé

Circonstances de découverte et diagnostic des thromboses

Tous les patients avec thrombophlébite des membres inférieurs (patients n°3, n°5, n° 6, n° 7 n°9) présentaient une douleur du mollet ou de la cuisse associée à des signes inflammatoires locaux. L'écho doppler veineux des membres inférieurs confirmait le diagnostic. La patiente qui a présenté l'embolie pulmonaire avait en plus une douleur thoracique latéralisée et une polypnée et l'angioscanner thoracique apportait la certitude diagnostique. La thrombophlébite cérébrale était révélée chez la patiente n°2 par des céphalées hémi crâniennes gauches intenses associées à un flou visuel et suivies au bout de trois jours de crises convulsives tonico-cloniques généralisées. La tomodensitométrie (TDM) cérébrale et l'IRM cérébrale ont montré une thrombophlébite du sinus latéral gauche. Le patient n°8 présentait brutalement une altération de l'état de conscience avec un syndrome confusionnel et un état délirant et la TDM cérébrale avait montré une thrombose cérébrale du sinus latéral gauche étendue au Torcular. La thrombose de la veine jugulaire était révélée chez le patient n°4 par une tuméfaction du membre supérieur droit et était confirmée par l'écho doppler veineux.

Chez le patient n°1, la thrombose portale était découverte fortuitement à l'imagerie demandée devant la suspicion d'un abcès de la fosse iliaque droite.

Délai entre le diagnostic de la MICI et celui de la CTE

Le délai moyen entre le diagnostic de la MICI et celui de la CTE était de 15mois [1 -84 mois]

Facteurs de risque des thromboses

La CTE était constatée dès l'admission ou survenait durant l'hospitalisation. Au moment de la complication thromboembolique, tous les patients étaient en poussée évolutive de leur maladie jugée modérée dans cinq cas et sévère dans quatre cas.

Par ailleurs, un antécédent personnel de thrombose a été rapporté chez un patient (Patient n°3) qui avait présenté une thrombose artérielle (artère vertébrale gauche) à l'origine d'un accident vasculaire cérébral de type ischémique survenu 4 ans avant le diagnostic de la MC.

La notion de tabagisme a été retrouvée chez deux patients (patients n°1 et n°4). Il n'y avait par contre pas de contexte de grossesse, d'accouchement ou de contraception orale chez les trois patientes de sexe féminin et il n'y avait pas d'obésité, de diabète, de dyslipidémie ou d'hypertension artérielle chez nos patients. Un facteur local a par contre été identifié chez deux de nos patients, il s'agissait d'un abcès appendiculaire chez le patient qui avait présenté la thrombose portale (patient n°1) et d'un cathétérisme veineux central chez le patient qui a développé la thrombose de la veine jugulaire (patient n°4). Aucun patient n'a présenté sa CTE dans les suites d'une chirurgie récente.

Un bilan biologique de thrombophilie, comprenant le dosage de l'AT III, les protéines C et S et la recherche d'une RPCA a été réalisé chez cinq patients. Parmi eux trois avaient un bilan normal, 1 patient avait un déficit en protéine C et en protéine S et 1 patient avait une RPCA (confirmés à distance de la poussée).

Prise en charge de la complication thromboembolique

Une héparinothérapie curative (par l'héparine continue ou

l'héparine de bas poids moléculaire) a été démarrée chez tous les patients dès le diagnostic de la complication thromboembolique. Un patient décédait une semaine après le diagnostic de sa thrombophlébite cérébrale dans les suites d'une colectomie pour syndrome occlusif (patient n°8).

Il a été décidé de poursuivre une anticoagulation par les antagonistes de la vitamine K (AVK) pendant une durée de 6 mois chez 6 patients. Une anticoagulation à vie a été préconisée chez le patient qui avait un déficit en protéine C et en protéine S et chez le patient qui avait une RPCA.

Prévention des complications thromboemboliques

Une anti coagulation prophylactique systématique a été préconisée chez les patients hospitalisés pour une poussée de MICI à partir de janvier 2010. Nous avons néanmoins noté la survenue d'une thrombose veineuse cérébrale au 35ème jour d'hospitalisation chez l'un parmi eux (patient n°8) malgré une anti coagulation prophylactique dès son premier jour d'hospitalisation.

DISCUSSION

Notre étude a trouvé une prévalence de 3.4% des CTE chez les patients atteints de MICI. La thrombose veineuse profonde des membres inférieurs était la CTE la plus fréquente et toutes ces thromboses survenaient durant la phase active de la MICI.

Au cours des MICI, il existe une augmentation du risque thromboembolique [4], avec une prévalence variant de 1,2 à 6,7% dans les séries cliniques [1-4] et variant de 6.6 à 39% dans les séries autopsiques [5] et un risque thromboembolique 3.5 fois plus élevé par rapport à la population générale [1] et par rapport aux témoins [2]. Dans notre série, la prévalence des CTE était de 3,4% mais la fréquence réelle est certainement sous estimée puisque ces complications sont le plus souvent asymptomatiques et méconnues. Par ailleurs, ces thromboses semblent toucher une population plus jeune de patients [6] ce qui a été observé dans notre série. Pour ce qui est du siège, les thromboses sont essentiellement veineuses dominées par les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs et les embolies pulmonaires mais des thromboses artérielles ont été rapportées, le plus souvent en période post opératoire [1, 2]. Des localisations inhabituelles comme les thromboses cérébrales [5], rétinienne, portales mésentériques ou gonadiques ont été également décrites. Dans notre série, la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs était la CTE la plus fréquente. Nous avons néanmoins noté une thrombose veineuse cérébrale (TVC) chez deux de nos malades âgés de 15 et 17 ans. Cette localisation insolite semble être exceptionnelle au cours des MICI, et ceci avait été montré dans une étude de la Mayo Clinic en 1986 sur une série de 7199 patients suivis sur une période de 11 ans. Parmi eux 92 présentaient des complications thromboemboliques et seulement 9 des 92 (9,7%) avaient une thrombose cérébrale [5]. Elles semblent par ailleurs s'associer plus à la RCH qu'à la MC et atteindre une population classiquement jeune de patients [5] ce qui a été constaté chez nos patients.

La physiopathologie des manifestations thromboemboliques au

cours des MICI est incomplètement élucidée mais il existe un état prothrombotique conséquence d'anomalies de l'hémostase primaire, d'une activation de la coagulation et d'une hypo fibrinolyse [7]. L'inflammation semble jouer un rôle prépondérant dans l'apparition de cette hypercoagulabilité, en effet de nombreuses anomalies de l'hémostase sont corrélées à l'activité de la MICI comme la thrombocytose, l'augmentation du taux des facteurs pro-coagulants I, V, VIII, la diminution du taux d'antithrombine III [7]. De plus, les études cliniques suggèrent qu'au moins 60% des patients atteints de MICI ont une maladie active au moment de la survenue des accidents thromboemboliques [2, 5, 6, 8, 9] et que ces accidents étaient corrélés à l'activité de la MICI [2] ce qui a amené Miehsler et al à considérer la maladie thromboembolique comme une complication spécifique des MICI [2].

L'inflammation intestinale semble être plus déterminante que les autres facteurs de risque acquis (contraception orale, immobilisation prolongée, chirurgie, corticothérapie, déshydratation, hyperhomocystéinémie...) et constitutionnels (déficit en AT III, protéine C, S et PRCA, mutation du gène de la prothrombine...) [10].

La prévalence de ces derniers ne semble pas être plus élevée chez les patients atteints de MICI mais leur présence augmenterait le risque thromboembolique [10].

Dans notre série, l'étude des facteurs de risque de thrombose a été incomplète étant donné le caractère rétrospectif du recueil des données d'une part et le caractère incomplet et non standardisé du bilan de thrombophilie réalisé d'autre part. Néanmoins, la MICI était active au moment de la CTE chez tous les patients, un facteur thrombogène local a été noté chez 2 patients (abcès appendiculaire et thrombose portale, cathéter central et thrombose de la veine jugulaire) et une anomalie constitutionnelle a été notée dans deux cas (un cas de déficit en protéine C et en protéine S et un cas de RPCA). Au total au moins quatre patients avaient un autre facteur de risque de thrombose en plus de la maladie intestinale ce qui est en faveur de l'origine multifactorielle des thromboses vasculaires au cours des MICI [8].

La présence de CTE chez un patient atteint de MICI aggrave le pronostic puisqu'elles seraient associées avec une mortalité de

l'ordre de 6%, pouvant atteindre 20% en présence d'embolie pulmonaire [9]. Le risque thromboembolique est huit fois plus élevé chez les patients hospitalisés pour une maladie aiguë quel que soit son étiologie [11] et l'intérêt d'une anti coagulation prophylactique chez ces patients [12] explique l'indication d'une anti coagulation prophylactique systématique chez tous les patients atteints de MICI durant leur hospitalisation d'autant plus qu'ils ont un risque thromboembolique plus élevé par rapport aux autres patients hospitalisés non atteints de MICI [3, 4]. Dans notre service, une héparino-thérapie prophylactique a été proposée conformément aux recommandations [13] pour tous les patients hospitalisés pour une MICI depuis janvier 2010, ce qui n'a pas empêché l'apparition d'une thrombose veineuse cérébrale chez l'un de nos malades. En plus de cette anti coagulation prophylactique, la réduction du risque thromboembolique au cours des MICI est assurée par le contrôle de l'inflammation, la correction de la malnutrition et des déficits vitaminiques, le sevrage tabagique et l'éviction de la contraception orale [14].

Le traitement curatif des thromboses veineuses au cours des MICI n'est pas consensuel. Il repose sur l'héparinothérapie (par l'héparine continue, l'héparine de bas poids moléculaire, ou fondaparinux) puis les antagonistes de la vitamine K pendant une durée minimale de 3 mois [15,16]. Un traitement au long cours est envisagé dans certains cas. Dans notre étude, le traitement au long cours a été préconisé pour le patient qui avait un déficit en protéine C et S et le patient avec RPCA. La principale limite de cette anti-coagulation au cours de MICI est liée au risque hémorragique qui a été peu étudié mais qui semble être rare [17].

CONCLUSION

Les complications thromboemboliques survenaient chez 3.4% de nos patients atteints de MICI. Les mécanismes thrombotiques semblaient être liés en grande partie à la phase active de la maladie. Des études prospectives nous paraissent indispensables, de même que l'élaboration de stratégies standardisées d'exploration et de prise en charge afin de mieux évaluer ces complications chez les patients atteints de MICI.

Références

- Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, et al. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population based cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85:430-4.
- Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; 53:542-8.
- Bernstein CN, Nabalamba A. Hospitalization-based major comorbidity of inflammatory bowel disease in Canada. *Can J Gastroenterol* 2007; 21:507-11.
- Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1-9.
- Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 6: 140-5.
- Grip O, Svensson PJ, Lindgren S. Inflammatory bowel disease promotes venous thrombosis earlier in life. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 619-23.
- Danese S, Papa A, Saibeni S, et al. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: the clot thickens. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 174-86.
- Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 97-101.
- Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a

- cohort study. *Lancet* 2010; 375: 657–63.
10. Spina L, Saibeni S, Battaglioli T, Peyvandi F, de Franchis R, Vecchi M. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: Role of inherited thrombophilia. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2036-41.
 11. Geerts WH, Bergquist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:353–81.
 12. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Int Med* 2007; 146: 278–88.
 13. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 63–101.
 14. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: The role of environmental Factors. *Autoimmun Rev* 2004;3:394-400.
 15. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guideline (8th edition). *Chest* 2008; 133: 454–545.
 16. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, European Venous Forum, International Surgical Thrombosis Forum, International Union of Angiology, Union Internationale de Phébiologie. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; 25:101–61.
 17. Shen J, Ran ZH, Tong JL, et al. Meta-analysis: the utility and safety of heparin in the treatment of active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 653–63