

Thrombophlébites paranéoplasiques : Etude rétrospective de 17 observations

Besma Ben Dhaou, Fatma Derbali, Fatma Boussama, Zohra Aydi, Lilia Baili, Lilia Rokbani

Service de médecine interne, hôpital Habib Thameur, Tunis. Tunisie
Faculté de Médecine de Tunis
Université de Tunis El Manar

B. Ben Dhaou, F. Derbali, F. Boussama, Z. Aydi, L. Baili, L. Rokbani

B. Ben Dhaou, F. Derbali, F. Boussama, Z. Aydi, L. Baili, L. Rokbani

Thrombophlébites paranéoplasiques : Etude rétrospective de 17 observations

Thrombosis and cancer: Retrospective study of 17 cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°07) : 548 - 551

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°07) : 548 - 551

R É S U M É

Prérequis : L'association cancer et thrombose veineuse représente presque toujours un critère indépendant de mauvais pronostic du cancer. Ainsi, les maladies thromboemboliques veineuses représentent avec les infections et les défaillances viscérales, l'une des principales causes de décès des patients atteints d'une pathologie maligne.

But : Dégager les particularités de l'association entre thrombose veineuse et cancer chez tout patient présentant une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs d'apparence inexpliquée.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée de Janvier 1994 à Décembre 2008, concernant 17 observations de patients présentant une TVP des MI associée à une néoplasie, hospitalisés au service de médecine interne de l'hôpital Habib Thameur, sur un total de 290 malades ayant une TVP des MI. Seuls les patients hospitalisés pour une TVP des MI compliquées ou non d'une embolie pulmonaire (EP) ont été inclus.

Résultats : Notre étude a intéressé 17 patients. On a recensé 10 femmes et 7 hommes soit un sexe ratio (Femmes/ Hommes) de 1,42. L'âge moyen était de 68,7 ans, avec des âges extrêmes allant de 40 à 90 ans. Le cancer a constitué 6 % des étiologies des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs. Huit parmi nos malades étaient connus atteint d'une maladie cancéreuse. Six cas de cancers ont été découverts à un stade avancé de leur évolution avec des métastases multiples. Dans sept cas le bilan étiologique n'a pas pu être réalisé. La TVP s'est compliquée d'une embolie pulmonaire inaugurale dans quatre cas, cinq patients ont présenté une récurrence thrombotique, deux cas de complications hémorragiques ont été notés.

Conclusion : La MVT est fréquente chez le patient cancéreux. Elle peut être la première manifestation d'un cancer complètement silencieux. L'évolution et le pronostic dépendent du stade du cancer associé.

S U M M A R Y

Background: The association cancer and venous thrombosis is almost always an independent criterion of poor prognosis of cancer. Thus, venous thromboembolic disease is with infection and organ failure, one of the leading causes of death in patients with malignant disease.

Aim: To identify the characteristics of the association between cancer and venous thrombosis in any patient with deep vein thrombosis of lower limbs seemingly unexplained.

Methods: This is a retrospective study from January 1994 to December 2008, concerning 17 cases of patients with deep vein thrombosis of lower limbs associated with neoplasia, hospitalized in internal medicine department at Habib Thameur hospital between a total of 290 patients with deep vein thrombosis of lower limbs. Only patients hospitalized for deep vein thrombosis of lower limbs complicated or not by a pulmonary embolism were included.

Results: Our study concerned 17 patients. There were 10 women and 7 men with a sex ratio (Female / Male) at 1,42. The average age was 68.7 years, with extreme ages ranging from 40 to 90 years. Cancer has formed 6% of the causes of deep venous thrombosis of lower limbs. Eight of our patients were known to suffer from a cancerous disease. Six cases of cancers were discovered at an advanced stage of evolution with multiple metastases. In seven cases the etiological could not be achieved. Deep venous thrombosis was complicated by pulmonary embolism in four inaugural events, five patients had recurrent thrombosis, and two cases of bleeding complications were noted.

Conclusion: Venous thromboembolism is common in cancer patients. It can be the first manifestation of cancer completely silent. The course and prognosis depend on the stage of cancer combined.

M o t s - c l é s

Maladie veineuse thromboembolique ; Cancer

Key - words

Venous thromboembolism; Cancer

L'association cancer et thrombose veineuse est connue depuis près d'un siècle et demi. Elle représente presque toujours un critère indépendant de mauvais pronostic du cancer. Ainsi, les maladies thromboemboliques veineuses représentent avec les infections et les défaillances viscérales, l'une des principales causes de décès des patients atteints d'une pathologie maligne. Les accidents veineux thromboemboliques peuvent être la première manifestation d'un cancer par ailleurs complètement silencieux. Certaines thromboses veineuses peuvent d'emblée paraître suspectes par leur localisation (atypique, touchant les membres inférieurs de façon bilatérale), leur caractère (thrombose veineuse spontanée, récidivante, migratrice, phlébite bleue...), leur aspect échographique (thromboses suspendues, anéchogènes...). Les thromboses dans le cancer peuvent témoigner soit d'une augmentation de l'activité pro thrombotique, soit d'une diminution des mécanismes anti thrombotiques. Tous les éléments de la triade de Virchow peuvent être perturbés chez le malade cancéreux. Le but de notre étude était de dégager les particularités de l'association entre thrombose veineuse et cancer chez tout patient présentant une thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs (MI) d'apparence inexpliquée.

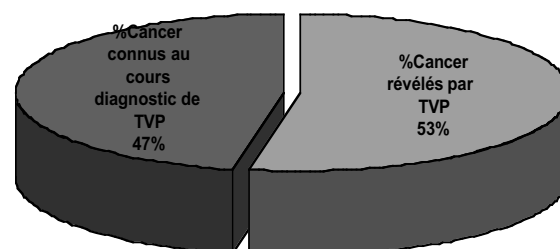
PATIENTS ET MÉTHODES

Nous avons analysé dans cette étude rétrospective 17 observations de patients présentant une TVP des MI associée à une néoplasie, hospitalisés au service de médecine interne de l'hôpital Habib Thameur, sur une période de 15 ans, colligés entre Janvier 1994 et Décembre 2008, sur un total de 290 malades ayant une TVP des MI. Seuls les patients hospitalisés pour une TVP des MI compliquées ou non d'une embolie pulmonaire (EP) ont été inclus. Nous avons relevé pour chaque patient : l'âge, le sexe, les antécédents de pathologie néoplasique, la topographie de la TVP, les signes cliniques orientant vers une néoplasie, les explorations para cliniques réalisées et la néoplasie primitive chaque fois que c'est possible. Nous avons analysé les facteurs de risque de TVP, l'apport des différentes explorations au diagnostic de la néoplasie primitive, le traitement anticoagulant et ses complications. Les données ont été saisies au moyen du logiciel Excel et analysées au moyen du logiciel SPSS version 11.5.

RÉSULTATS

Notre étude a intéressé 17 patients hospitalisés pour TVP des MI. On a recensé dix femmes et sept hommes soit un sexe ratio (Femmes/ Hommes) de 1,42. L'âge moyen est de 68,7 ans, avec des âges extrêmes allant de 40 à 90 ans. Le cancer a constitué 6 % des étiologies des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs. Huit parmi nos malades étaient connus atteints d'une maladie cancéreuse (figure 1). Concernant la topographie, le membre inférieur gauche est atteint chez 10 patients, deux patients ont présenté une atteinte bilatérale, l'atteinte était proximale dans 14 cas, et deux patients ont présenté une phlébite à bascule. Les éléments d'orientation vers une maladie néoplasique étaient une altération de l'état général avec constipation dans deux cas, une hépatomégalie dans un cas ayant permis la découverte d'une métastase hépatique, une volumineuse adénopathie inguinale dure et fixée dans un cas, une masse abdominopelvienne de la fosse iliaque gauche ayant permis la découverte d'un rhabdomyosarcome du psoas chez un patient.

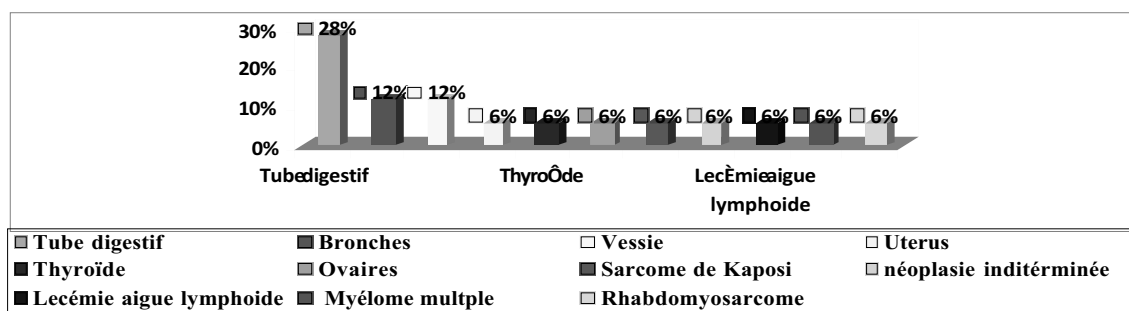
Figure 1 : Répartition des cancers



Le diagnostic positif a été fait grâce à un interrogatoire minutieux, un examen clinique et un ensemble d'examen complémentaires orienté. Les cancers objectivés étaient une néoplasie du tube digestif chez deux malades, des bronches chez deux malades, de la vessie chez deux patients, ainsi que d'autres localisations au niveau de l'utérus, thyroïde, ovaires, un rhabdomyosarcome, un sarcome de kaposi, un myélome multiple et une leucémie lymphoïde aigue (figure 2).

Six cas de cancers ont été découverts à un stade avancé de leur évolution avec des métastases multiples. Six de nos malades ont eu un dosage des marqueurs tumoraux. Ils ont permis d'orienter

Figure 2 : Topographie des cancers



le diagnostic dans deux cas, et ils se sont révélés d'un faible apport au diagnostic dans les autres cas. La MVT est multifactorielle avec des interactions possibles entre les facteurs de risque constitutionnels et acquis, en dehors de néoplasie chez six patients; trois patients ont deux facteurs de risque associés, et trois patients ont trois facteurs de risque associés. Dans sept cas le bilan étiologique n'a pas pu être réalisé. La prise en charge a consisté en une héparinothérapie relayé par les antivitamines K (AVK) dans tous les cas. La TVP s'est compliquée d'une embolie pulmonaire inaugurale dans quatre cas, cinq patients ont présenté une récurrence thrombotique, deux cas de complications hémorragiques ont été notés.

DISCUSSION

Dans notre étude, la fréquence des TVP paranéoplasiques paraît inférieure par rapport à celles retrouvées dans la majorité des études publiées. Huit de nos patients n'ont développé de thrombose qu'après avoir débuté le traitement (chirurgie et/ou chimiothérapie). Concernant les types de néoplasies notre étude rejoint celles de la littérature. Tous nos malades ont été traités conformément à la majorité des recommandations, cependant l'évolution n'a pu être précisée vu l'absence d'un suivi ultérieur. L'incidence réelle de la maladie thromboembolique veineuse est difficile à apprécier; cette incidence croît avec l'âge avec un pic pour un âge de 70 à 79 ans (1,2). Dans notre série les cancers représentent 6 % (17/ 290) des étiologies des TVP des MI et la moyenne d'âge dans notre étude est de 68 ans. Cette fréquence paraît inférieure par rapport à celles retrouvées

dans la majorité des études publiées (Tableau 1). Ceci peut être expliqué par l'absence de suivi ultérieur d'où l'intérêt de refaire régulièrement l'interrogatoire, l'examen clinique et éventuellement les examens complémentaires. Le risque de MVT au cours des cancers représente un sujet d'étude de plusieurs publications. En fait l'incidence de la MVT chez les patients atteints de cancer reste difficile à connaître en raison de l'hétérogénéité des populations étudiées et de la difficulté à conduire de grandes études épidémiologiques (8). Le cancer multiplierait par quatre le risque de thrombose par rapport à la population générale et par six en cas de traitement chimiothérapique associé (9). Les patients cancéreux soumis à une chirurgie présentent un risque accru de thrombose postopératoire comparativement aux patients non cancéreux (Tableau 2) (10). Huit de nos patients n'ont développé de thrombose qu'après avoir débuté le traitement (chirurgie et/ou chimiothérapie).

Les cancers les plus souvent en cause étaient les cancers du pancréas, de l'estomac, du colon, des poumons, de l'ovaire, les hépatocarcinomes, les tumeurs cérébrales ainsi que les hémopathies (17). Les résultats de notre étude rejoignent celles de la littérature. En effet, les néoplasies les plus retrouvées sont celles du tube digestif, des bronches et de la vessie. Comme hémopathie, on a retrouvé une leucémie lymphoïde aigue et un myélome multiple. Chez un patient le cancer primitif n'a pu être déterminé. Le traitement de la maladie thromboembolique chez les patients souffrant de cancer est souvent difficile. Le terrain, le risque accru de récurrences thrombotiques ou de complications hémorragiques sous anti vitamine K, les problèmes de voies d'abord (cathéter central, chambre implantable) sont autant de difficultés qui compliquent le traitement anticoagulant des

Tableau 1: Incidence de cancer après maladie thromboembolique

Auteurs	Etudes	Population étudiée	Suivi	Cancer connu	Cancer découvert
GORE (3)	Rétrospective	EP n= 128	2 ans	12 %	15 % (4,7)
GOLDBERG (4)	Rétrospective	Toutes TVP n = 370	> 2 ans		6,3 % (2,7)
BARRELIER (5)	Prospective	TVP n = 128	Pas de suivi		2 %
MONREAL (6)	Prospective	TVP n =113	1 an	30 %	10 %
NORDSTRÖM (7)	Prospective	Phlébo + n =1383	> 2 ans		11 % (1,5)
Notre étude	Rétrospective	TVP de MI n= 290	Pas de suivi	47% (8)	53% (9)

Tableau 2 : Fréquence de la MVT postopératoire

Auteurs	Fréquence de la MVT postopératoire	
	Patients cancéreux	Patients non cancéreux
	Nombre (%)	Nombre (%)
Kakkar et al (11)	24/59 (41)	38/144 (26)
Walsh et al (12)	16/45(35)	22/217 (10)
Rosenberg et al (13)	28/66 (42)	29/128 (23)
Sue-Ling et al (14)	12/23 (52)	16/62 (26)
Allan et al (15)	31/100 (31)	21/100 (21)
Huber et al (16)	42/1796 (2,34)	62/17365 (0,36)

patients cancéreux. Ceci explique l'évolution dans notre série : Cinq patients ont présenté une récurrence thrombotique, deux cas de complications hémorragiques ont été notés. Ces dernières années, des données nouvelles ont été publiées apportant une aide dans la prise en charge de ces patients, même s'il est encore prématuré de proposer des recommandations (18). Le traitement anticoagulant est la base du traitement de la maladie thromboembolique, avec une héparinothérapie initiale et un relais par les anti-vitamines K. La question de la durée du traitement anticoagulant après un épisode de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire reste controversée, alors qu'il s'agit d'une question fondamentale pour limiter le risque hémorragique, lui-même fonction du niveau d'anticoagulation, du terrain et de la durée du traitement anticoagulant.

Cette durée tient compte de la topographie initiale de la thrombose (distale ou proximale) mais aussi de l'existence ou non d'un éventuel facteur déclenchant transitoire ou non, du risque hémorragique lié au patient et du caractère récidivant ou non de la maladie thromboembolique (19). En cas de thrombose veineuse récidivante vraie, l'étude DURAC II démontre qu'un traitement AVK prolongé (suivi à 4 ans) réduit de façon significative le nombre de récurrences thrombotiques par rapport à un traitement classique par six mois d'AVK (2,6 vs 20,7 %), avec pour corollaire cependant une augmentation certes non significative ($p = 0,08$) mais indiscutable du nombre de complications hémorragiques majeures (8,6 vs 2,7 %) (20). Le dernier consensus nord-américain (21) a proposé des recommandations pour la durée des anti-vitamines K au

décours d'une thrombose veineuse profonde :

- Durée maximale de trois à six mois pour une thrombose survenant au décours d'un facteur favorisant transitoire (postopératoire par exemple) ;
- Durée d'au moins six mois pour une thrombose «idiopathique» ;
- Durée de six à 12 semaines pour les thromboses sous-poplitées isolées ;
- Durée prolongée de plus d'un an (fonction du rapport risque/bénéfice) en cas de maladie thromboembolique récidivante idiopathique (c'est-à-dire sans facteur favorisant transitoire) ou dans un contexte de risque persistant : déficit en antithrombine, syndrome des anti-phospholipides. Conformément à la majorité des recommandations, tous nos malades ont bénéficié d'un traitement par de l'héparine relayé par des AVK. La durée de traitement n'a pas pu être précisée du fait de l'absence d'un suivi ultérieur. En effet tous nos malades sont adressés par la suite aux services de carcinologie.

CONCLUSION

La MVT est fréquente chez le patient cancéreux. L'évolution et le pronostic dépendent du stade du cancer associé. L'utilité d'une prophylaxie par HBPM en postopératoire est bien établie chez ces patients alors que celle n'est pas spécifiquement prouvée chez le patient médical cancéreux. Le traitement de la MVT repose préférentiellement sur les HBPM et doit être prolongé. Enfin, les effets potentiellement anti-tumoraux de l'héparine restent à confirmer.

Références

1. Lèvesque H. Risque hémorragique des anti-vitamines K au cours de la maladie thromboembolique veineuse. *J Mal Vasc* 2002;27:129-36.
2. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France, EPI-GETBP study group (Groupe d'étude de la thrombose de la Bretagne occidentale) *Thromb Haemost* 2000; 83:657-60.
3. Gore JM; Appelbaum JS; Greene HL; Dexter L; Dalen JE. Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1982; 96: 556-60.
4. Goldberg JR, Seeff M, Gore MJ. Occult malignant neoplasm in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1987; 146: 962-7.
5. Barrellier MT; Carpentier P; Henriot JP, et al. Etude étiologique prospective de 128 patients avec une thrombose veineuse profonde survenue en ambulatoire. *J Mal Vasc* 1992 ;17: 277-83.
6. Monreal M, Lafoz E, Casals A. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis: a systematic approach. *Cancer* 1991; 67:2.
7. Nordström M; Lindblad B; Anderson H; Bergqvist D; Kjellström T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ* 1994; 308: 891-4.
8. Lee AY. Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Thromb Res* 2003;110:167-72.
9. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton 3rd LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160: 809-15.
10. Mandala M, Ferretti G, Cremonesi M, Cazzaniga M, Curigliano G, Barni S. Venous thromboembolism and cancer: new issues for an old topic. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48:65-80.
11. Kakkar VV, Howe CT, Nicolaides AN, Renney JT, Clarke MB. Deep vein thrombosis of the leg. Is there a "high-risk" group? *Am J Surg* 1970;120: 527-30.
12. Walsh JJ, Bonnar J, Wright FW. A study of pulmonary embolism and deep leg vein thrombosis after major gynaecological surgery using label- led fibrinogen- phlebography and lung scanning. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974;81: 311-6.
13. Rosenberg IL, Evans M, Pollock AV. Prophylaxis of postoperative leg vein thrombosis by low dose subcutaneous heparin or per operative calf muscle stimulation: a controlled clinical trial. *BMJ* 1975;1: 649-51.
14. Sue-Ling HM, Johnston D, McMahon MJ, Philips PR, Davies JA. Preoperative identification of patients at high-risk of deep venous thrombosis after elective major abdominal surgery. *Lancet* 1986;1: 1173-6.
15. Allan A, Williams JT, Bolton JP, Le Quesne LP. The use of graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1983;70: 172-4.
16. Huber O, Bounameaux H, Borst F, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. *Arch Surg* 1992;127: 310-3.
17. Pavic M, Debourdeau P, Aletti M, Farge-Bancel D, Rousset H. Maladie veineuse thromboembolique et cancer. *Rev Med Intern* 2006 ; 27 : 313-22.
18. Levine MN, Lee AY, Kakkar AK. From Trousseau to targeted therapy: new insights and innovations in thrombosis and cancer. *J Thromb Haemost* 2003;1:1456-63.
19. Pinède L. Durée du traitement anticoagulant oral dans la maladie thromboembolique veineuse. *Rev Med Interne* 2001;22:1225-36.
20. Schulman S, Grandqvist S, Holmstrom MA, et al. The duration of oral anticoagulation after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 336:393-8.
21. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119(suppl 1):176S-193S.