

## Quel bilan étiologique réaliser au décours d'embolies pulmonaires récidivantes ?

F. JACQ

Service de Médecine Vasculaire, Hôpital Broussais, 96, rue Didot, 75014 Paris.

### SUMMARY

#### The workup for multiple pulmonary embolisms

*Recurrence of pulmonary embolism can occur in presence of coagulation disorders or cancer. It can also develop without any of these factors.*

*Coagulation tests should search for abnormalities such as inherited deficiencies of antithrombin, protein C, protein S, factor V mutation, variation of the prothrombin gene, hyperhomocysteinaemia, lupus anticoagulant, antiphospholipid antibodies. Biological examinations for determining the cause of recurrent pulmonary should be associated with a familial enquiry.*

*An aggressive search for an occult cancer in a patient with a recurrent pulmonary embolism is not warranted. An evaluation includes medical history, physical examination, laboratory tests, chest X-ray sufficient to orientate this investigation.*

*Patients should be given long-course oral anticoagulant treatment. However, the optimal duration have still to be determined.*

*Key-words :* Pulmonary embolism. Recurrent. Blood Coagulations factors. Carcinoma.

### RÉSUMÉ

*Les embolies pulmonaires récidivantes peuvent survenir en présence d'une anomalie de l'hémostase ou d'un cancer. Elles peuvent survenir en l'absence de ces circonstances. Les examens complémentaires rechercheront un déficit en inhibiteurs de la coagulation (antithrombine, protéine C, protéine S) et/ou une mutation du gène codant pour le facteur V (facteur V Leiden), une mutation du gène de la prothrombine, une hyperhomocystéinémie, un anticoagulant lupique, un syndrome des antiphospholipides. Une enquête familiale sera réalisée.*

*Des investigations invasives à la recherche d'un cancer sous*

*jaçant ne sont pas justifiées. Des explorations simples incluant interrogatoire, examen physique, examens biologiques standards et radiographie thoracique guideront les investigations.*

*La survenue d'embolies pulmonaires récidivantes incite à poursuivre le traitement anticoagulant au long cours. Toutefois sa durée optimale reste à préciser.*

*Mots-clés :* Embolie pulmonaire. Récidives. Facteurs de l'hémostase. Cancer.

Les embolies pulmonaires récidivantes mettent en jeu le pronostic vital et peuvent être favorisées par une maladie ou une anomalie de l'hémostase sous-jacentes.

L'unicité de la maladie veineuse thrombo-embolique (MTE) est désormais reconnue et les étiologies des embolies pulmonaires (EP) et des thromboses veineuses profondes (TVP) sont communes. Les études publiées sur le sujet concernent en grande majorité des patients porteurs de thromboses veineuses profondes, les données spécifiques aux embolies pulmonaires récidivantes étant plus rares.

Le caractère récidivant d'un épisode thrombo-embolique veineux augmente la probabilité d'un facteur causal identifiable.

La majorité des récurrences d'embolie pulmonaire surviennent après arrêt des anticoagulants, plus rarement sous traitement anticoagulant efficace.

Les causes d'embolies pulmonaires récidivantes sont dominées par les anomalies constitutionnelles des facteurs de la coagulation et par les cancers. Bien entendu, les circonstances favorisantes classiques de maladie thrombo-

TABLEAU I. — *Maladies à risque de MTE récidivante.*

Cardiopathies (insuffisance cardiaque, stase veineuse)	Echographie cardiaque transœsophagienne
Rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale avec fistule aorto-cave et thrombose cave	Scanner abdominal, angio-IRM
Coagulation intravasculaire disséminée	Produits de dégradation de la fibrine, plaquettes
Thrombopénie induite par l'héparine	Tests d'agrégation plaquettaire, test de libération de sérotonine (ÉLISA), plaquettes
Syndrome myéloprolifératif	Culture des progéniteurs hématopoïétiques
Syndrome néphrotique	Albuminémie, protéinurie des 24 heures
Lupus érythémateux disséminé	Facteurs antinucléaires, anti-DNA
Maladie de Behçet	
Entérocolopathies	Coloscopie
Syndrome de Klippel Trénaunay	

embolique veineuse seront recherchées ainsi que les maladies à risque de thrombose (*tableau I*). C'est la conjonction de plusieurs de ces facteurs qui favorise la survenue d'un tel épisode.

Le propos se limitera aux embolies pulmonaires d'origine fibrinocruorique excluant les embolies gazeuses, de moëlle osseuse, de ciment d'arthroplastie, de liquide amniotique, tumorales et septiques.

### Embolies pulmonaires récidivantes : données épidémiologiques

#### RÉCIDIVE SOUS TRAITEMENT ANTICOAGULANT

La récurrence d'une embolie pulmonaire ou d'une thrombose veineuse sous traitement anticoagulant impose d'abord la vérification de son efficacité biologique. Les épisodes récidivants surviennent en majorité dans les 14 jours suivant l'embolie pulmonaire initiale traitée par héparine de bas poids moléculaire ou par héparine non fractionnée. Dans l'étude Columbus, parmi 271 patients avec embolie pulmonaire symptomatique, 16 (5,9 %) ont eu une récurrence thrombo-embolique dans les 3 mois du suivi dont 11 embolies pulmonaires [1]. La proportion d'embolie pulmonaire parmi les événements thrombo-emboliques succédant à une TVP est moindre. Le risque de récurrence thrombo-embolique est deux fois plus élevé parmi les patients atteints de cancer.

Dans l'étude Thésée, parmi 612 patients avec embolie pulmonaire aiguë suivis 3 mois, 11 récurrences thrombo-emboliques sont survenues dont 8 embolies pulmonaires prouvées, 3 TVP et 26 décès dont 6 par EP dans les 19 jours suivant l'épisode initial [2].

#### RÉCIDIVE APRÈS L'ARRÊT DES ANTICOAGULANTS

Les récurrences d'événements thrombo-emboliques veineux surviennent en majorité après arrêt du traitement anticoagulant ce que confirme Schulman dans une étude comparant l'incidence des récurrences en fonction de la durée de traitement : 8 % entre les 6<sup>e</sup> et 24<sup>e</sup> mois après l'épisode initial [3]. Ces résultats sont complétés par ceux obtenus par Prandoni : 17,6 % après 2 ans, 24,6 % après 5 ans et 30,3 % après 8 ans. La présence d'un déficit en inhibiteurs de la coagulation ou d'un cancer augmente le risque relatif (respectivement 1,72 et 1,44) [4].

Lors des récurrences après 1 ou 2 épisodes thrombo-emboliques, la fréquence d'antécédent familiaux (15 %) ou d'un cancer (6 %) sont comparables [3, 5].

#### Thrombophilie constitutionnelle

La première publication de déficit en antithrombine date de 1965 par Egeberg [6]. Secondairement ont été mis en évidence les déficits en protéine C puis en protéine S [7, 8]. En 1993, Dahlbäck a publié plusieurs cas de MTE familiales associées à une résistance à la protéine C activée (RPCa) et un an plus tard Bertina découvrait la mutation Q 506 du facteur V responsable de la résistance à la protéine C activée [9, 10]. Des travaux récents ont confirmé le rôle de l'hyperhomocystéinémie, facteur favorisant connu d'athérosclérose dans la survenue de la MTE [11] et mis en évidence une mutation dans le gène de la prothrombine [12, 13].

Le coût élevé d'une recherche systématique des anomalies constitutionnelles des facteurs de la coagulation et la fréquence relativement faible de la découverte d'une

TABLEAU II. — Examens d'hémostase à la recherche d'une thrombophilie.

Déficit en inhibiteurs de la coagulation	Antithrombine, protéine C, protéine S
Résistance à la protéine C activée	Mutation Leiden
Mutation G 20210/A	
Hyperhomocystéinémie	
Syndrome des antiphospholipides	TPHA-VDRL, anticoagulant circulant, anticardiolipines, anti-bêta2GP-I

telle anomalie lors d'un premier épisode thrombo-embolique font discuter leur réalisation. Les épisodes récidivants, les antécédents personnels ou familiaux de MTE et l'âge jeune sont des éléments qui augmentent la probabilité de découverte d'un déficit constitutionnel [14] (tableau II).

#### DÉFICIT EN INHIBITEURS DE LA COAGULATION

La prévalence d'un déficit en inhibiteur de la coagulation est estimée à moins de 10 % des patients avec MTE. Elle augmente dans les cas de thrombose idiopathique, récidivante ou d'antécédent familial. La transmission s'effectue sur un mode autosomique dominant. On distingue les déficits quantitatifs caractérisés par la diminution de la concentration plasmatique de la protéine et les déficits qualitatifs avec diminution de l'activité de la protéine.

Le déficit en antithrombine est associé à un risque de thrombose plus élevé (12 % par an) que les déficits en protéine C (2,8 %) et en protéine S (3,3 %) qui sont plus fréquents [15].

Les taux de ces trois inhibiteurs de la coagulation peuvent être modifiés à la phase aiguë de la thrombose. L'héparine standard diminue les taux d'antithrombine et les antivitamines K ceux des protéines C et S. La grossesse et les contraceptifs oraux diminuent les taux de protéine S. Après un premier épisode, l'incidence annuelle des récides en cas de déficit en antithrombine ou en protéine S est comprise entre 13 % et 17 % [16].

Les déficits quantitatifs, les plus fréquents, sont définis par une diminution parallèle de la concentration plasmatique et de l'activité de la protéine. Dans les déficits qualitatifs, la concentration de la protéine est normale mais son activité est diminuée. Les valeurs normales pour l'antithrombine sont supérieures à 80 % et supérieures à 70 % pour la protéine C. Pour la protéine S, les valeurs usuelles sont fonction du sexe et de l'âge (supérieures à 70 % pour les hommes et les femmes de plus de 50 ans, supérieures à 60 % pour les femmes de moins de 50 ans).

#### RÉSISTANCE À LA PROTÉINE C ACTIVÉE

En 1993, Dahlbäck a démontré l'existence d'une résistance à la protéine C activée (RPCa) par un test de coagulation simple, dérivé du temps de céphaline plus activateur (TCA), évaluant la réponse anticoagulante du plasma à l'apport exogène de protéine C purifiée [9].

Une grande prévalence de cette anomalie a été retrouvée chez 20 à 30 % des patients atteints de MTE [17]. La transmission de cette anomalie est autosomique dominante. Une mutation ponctuelle (G1691A) du gène codant pour le facteur V (glutamine substituant une arginine en position 506) entraîne la traduction d'un facteur V anormal appelé facteur V Leiden responsable de la RPCa. La grande majorité des patients ayant une résistance à la protéine C activée sont porteurs du facteur V Leiden.

La population porteuse de la mutation du facteur V Leiden a un risque de survenue d'une MTE multiplié par 5 à 10 par rapport à une population témoin et ce risque atteint 50 à 100 chez les patients homozygotes [18, 19]. La prévalence des mutations à l'état homozygote est estimée entre 0,06 et 0,25 %.

Cette mutation multiplie par 2 à 4 le risque d'embolies pulmonaires récidivantes lors de l'interruption du traitement anticoagulant [20, 21] mais sa prévalence chez les patients avec embolie pulmonaire isolée ne diffère pas de celle d'une population témoin sans qu'une explication rationnelle n'ait été apportée [22].

#### MUTATION G 20210/A DE LA PROTHROMBINE

Récemment, une mutation située dans la région non transcrite en 3' du gène de la prothrombine a été identifiée par Poort et al chez 5 des 28 propositus de familles thrombophiliques sans cause génétique connue de maladie thrombo-embolique. Dans les études publiées, l'allèle A en position 20210 de la prothrombine confère un risque relatif de MTE compris entre 2 et 5,4. La présence de cet allèle est associée à une augmentation du taux plasmatique de prothrombine suggérant son rôle dans la thrombose [12, 13].

## HYPERHOMOCYSTÉINÉMIE

L'hyperhomocystéinémie est la conséquence d'un déficit constitutionnel en cystationine béta synthétase (CBS), en méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR) ou d'un déficit acquis en folates, vitamine B12 ou B6.

Il est désormais établi que l'hyperhomocystéinémie constitue un facteur de risque de MTE avec un risque relatif compris entre 2 et 3 dans la plupart des études [23] et les facteurs génétiques et acquis qui la déterminent sont en cours d'évaluation.

Dans la cohorte de la Physicians'Health Study, Ridker et al ont montré une potentialisation du risque de MTE, multiplié par 20, lors de l'existence concomitante de la mutation du facteur V Leiden et d'une hyperhomocystéinémie [24].

Une augmentation du risque de récurrence thrombo-embolique veineuse a été retrouvée par Fermo et al chez les patients hyperhomocystéinémiques [25], confirmée par Den Heijer *et coll.* et corrélée à l'importance de l'hyperhomocystéinémie [26].

L'homocystinurie est une affection autosomique récessive rare et grave, responsable d'une augmentation majeure de l'homocystéine plasmatique. Elle est secondaire à un déficit enzymatique homozygote en CBS dans 80 % des cas ou plus rarement en MTHFR.

Kluijtmans *et coll.* ont constaté que la survenue d'événements thrombo-emboliques chez des patients hyperhomocystinuriques était indépendante de la présence de la mutation du facteur V Leiden et que dans trois cas sur six, la mutation C 6777 T du gène de la MTHFR, appelé variant thermolabile de la MTHFR, était présente [27]. Le mécanisme par lequel l'hyperhomocystéinémie augmente le risque de maladie thrombo-embolique n'est pas élucidé; l'hypothèse du rôle toxique de l'homocystéine sur l'endothélium vasculaire et sur l'activation de la coagulation a été avancé.

Le caractère récidivant de la MTE conduira au dosage de l'homocystéinémie.

## Syndrome des antiphospholipides

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est caractérisé par la survenue de thromboses artérielles et veineuses associées à des fausses couches spontanées, une thrombopénie périphérique et à la présence d'anticorps antiphospholipides (aPL): anticoagulant circulant de type lupique qui allonge le TCA, anticorps anticardiolipines (aCL), sérologie syphilitique dissociée [VDRL (*veneral disease research laboratory*) positif et TPHA (*Treponema pallidum hemagglutination*) négatif].

Le SAPL est primitif ou associé à certaines maladies inflammatoires en particulier au lupus érythémateux dissé-

miné. La présence de cette anomalie acquise augmente le risque de thrombose veineuse, de fausse couche, d'accident vasculaire cérébral et d'hypertension artérielle pulmonaire [28]. Dans une étude cas-contrôles, la présence d'un anticoagulant circulant lupique est retrouvé dans 8,5 % des patients avec thrombose veineuse et chez aucun témoins [29].

Leur caractère thrombogène nécessiterait un cofacteur, la  $\beta_2$ -glycoprotéine I ( $\beta_2$ GP-I) dont le rôle exact n'est pas élucidé.

Au cours du SAPL, l'association thrombose veineuse et présence d'anti  $\beta_2$ GP-I a été retrouvée [30] et 6 cas de thromboses artérielles et/ou veineuses avec anti  $\beta_2$ GP-I sans anticorps antiphospholipides détectables ont été rapportés [31].

Au cours du SAPL, le taux de récurrences thrombo-emboliques est élevé comme l'attestent les résultats de l'étude d'Asherson *et coll.* avec 34 % de récurrences de TVP et 47 % d'embolies pulmonaires parmi 38 patients étudiés [32]. Ces résultats étaient confirmés dans la cohorte de patientes lupiques rapportées par Alarçon-Segovia *et coll.* qui montre l'association entre thromboses veineuses et aCL, soulignant leur caractère récidivant [33].

Parmi 70 patients avec SAPL, Rosove *et coll.* constatent 54 événements thrombo-emboliques récidivants [34]. Dans l'étude de Derksen, en l'absence de traitement anticoagulant, la probabilité de thromboses veineuses récidivantes est de 50 % à 2 ans et de 78 % à 8 ans [35].

## Thrombose et cancer

### DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La relation entre thrombose et cancer a été illustrée par l'observation de Trousseau en 1868 et confirmée depuis [36-38]. Le mécanisme le plus probable est la sécrétion par les cellules tumorales de facteurs augmentant la coagulabilité sanguine, diminuant l'activité fibrinolytique et altérant les surfaces endothéliales [38-40].

Dans les suites opératoires, l'incidence de la MTE est plus élevée dans le groupe de patients atteints de cancers que dans celui des patients atteints d'autres affections [41, 42].

Bien que quelques études n'aient pas trouvé de différence significative dans l'incidence des cancers survenant dans le suivi d'épisodes thrombo-emboliques par rapport à une population contrôlée, des études plus nombreuses, plus récentes et portant sur de plus grands effectifs suggèrent fortement que la maladie thrombo-embolique constitue un marqueur prédictif d'un cancer sous-jacent [43-49].

Le lien entre thrombose et cancer a été vérifié pour des patients ayant une MTE sans facteurs favorisants appelée thrombose idiopathique comparés à des patients avec fac-

teurs favorisants (alitement prolongé, insuffisance veineuse, insuffisance cardiaque...) [36, 43].

L'incidence de cancers chez les patients atteints d'embolie pulmonaire comparée à celle de patients suspect d'embolie pulmonaire non confirmée par angiographie est augmentée [50] ce que montre Sorensen à propos d'une cohorte de 11 305 atteints d'embolie pulmonaire dans les 6 mois suivant le diagnostic (rapport d'incidence standardisée à 3) [51]. Ce risque diminue progressivement pour atteindre 1 un an après l'épisode thrombo-embolique.

Dans l'étude de Prandoni, parmi les 145 patients avec thrombose veineuse idiopathique suivis pendant 24 mois, 35 ont fait des récidives dont 6 avec un cancer sous jacent (17,1 %). Il est établi que le risque de cancer sous jacent était plus marqué chez les patients avec MTE récidivante que lors d'un premier épisode de thrombose idiopathique [36, 45, 51].

#### EMBOLIE PULMONAIRE RÉCIDIVANTE ET CANCER : QUELS EXAMENS POUR QUEL BÉNÉFICE ?

L'association embolie pulmonaire et cancer étant démontrée, la stratégie des examens à réaliser doit tenir compte de leur agressivité, de leur coût et du bénéfice attendu pour le patient en terme de survie voire de guérison.

La recherche d'un cancer sous jacent fait appel à un examen clinique complet comprenant les touchers pelviens et un examen gynécologique. Les examens biologiques recherchent un syndrome inflammatoire, des anomalies hématologiques ou hépatiques, un pic monoclonal, une augmentation du taux de LDH. Une recherche de sang dans les selles pourra être réalisée. La radiographie thoracique est importante. L'intérêt d'une échographie voire d'un scanner abdominal est discuté [40, 46, 49, 52-54]. Les explorations supplémentaires (endoscopies digestives ou bronchiques) seront guidées par les résultats de ces examens. La réalisation d'une fibroscopie oesogastro-duodénale dans deux des études de Montréal n'a pas conduit à la découverte de cancer [46, 55, 56]. Le dosage des marqueurs tumoraux n'a pas d'intérêt dans le dépistage d'un cancer occulte bien que l'on puisse discuter l'intérêt du dosage de l'antigène spécifique de prostate.

Les cancers découverts sont dans la majorité des cas à un stade avancé de la maladie (dont 40 % à un stade métastatique) ce qui limite les possibilités de guérison.

Dans une population de 541 patients atteints de MTE et cancer, étudiée par Rickles, la localisation la plus fréquente est digestive (49 %) puis pulmonaire (26 %) et urogénitale (13 %) [38]. Des relations étroites étaient notées avec les cancers du pancréas, des ovaires, du foie, du cerveau.

Dans l'étude de Nordström concernant 1 383 patients, 2 auraient pu bénéficier de la découverte à un stade précoce d'un cancer révélé par la MTE [45].

Un récent travail s'appuyant sur une analyse décisionnelle, confirme le bénéfice potentiel en terme d'espérance de vie de la recherche d'un cancer sous jacent à une MTE idiopathique mais avec un bénéfice en terme de coût-efficacité uniquement pour deux localisations chez la femme : colon et sein [57].

Toutefois plusieurs types de cancers peuvent être détectés avec des méthodes non invasives et sont potentiellement curables en particulier chez les patients jeunes [49, 53]. Comme suggéré par Büller et ten Cate, les études à venir devront considérer des sous groupes de patients (âge jeune, thromboses récidivantes, facteurs de risque génétiques ou environnementaux de cancer) pour élargir les indications des examens à réaliser à la recherche d'une néoplasie sous jacente [58].

#### Maladie thrombo-embolique veineuse, grossesse et œstrogènes

##### GROSSESSE

Le risque de MTE augmente significativement à partir de la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse notamment dans les cas d'antécédents de thrombose veineuse ou d'obésité. L'incidence est comprise entre 3 et 6 pour 1 000.

La première cause de mortalité maternelle au cours des grossesses avec naissance d'un enfant vivant est l'embolie pulmonaire. En cas d'antécédent d'embolie pulmonaire et/ou d'une anomalie de la coagulation chez une femme enceinte, un traitement préventif des récidives par héparine de bas poids moléculaire sera discuté au cas par cas [59].

##### CONTRACEPTION ŒSTRO-PROGESTATIVE

L'utilisation d'une telle contraception majore le risque de MTE par diminution de l'activité de l'antithrombine et de l'activation du plasminogène, par augmentation de l'agrégabilité plaquettaire et de la viscosité sanguine.

Les contraceptifs oraux de 2<sup>e</sup> génération contenant norgestrel, levonorgestrel ou norgestrione et des œstrogènes faiblement dosés (moins de 50 µg d'éthinylestradiol par comprimé) sont les plus utilisés et multiplient par trois le risque d'embolie pulmonaire par rapport aux non utilisatrices. Les contraceptifs de 3<sup>e</sup> génération contenant du desogestrel, du gestodène ou du norgestimate sont combinés avec des œstrogènes faiblement dosés et atténuent l'effet androgénique. Le risque thrombo-embolique serait doublé par rapport aux pilules de 2<sup>e</sup> génération [60, 61] mais cette affirmation est controversée. La contraception orale œstro-progestative modifie le métabolisme de l'activation de la coagulation et est responsable d'une résistance

à la protéine C activée indépendamment de la présence de la mutation Leiden. L'association des 2 multiplie par 35 le risque thrombo-embolique [62, 63].

#### HORMONOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE ŒSTRO-PROGESTATIVE

Elle est prescrite au décours de la ménopause et augmente de façon modérée le risque de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire. Lors des situations à risque de thrombose, l'hormonothérapie devra être interrompue. Le risque est plus important au début du traitement qu'à distance [64-66].

#### STIMULATION OVARIENNE AU COURS DES FÉCONDATIONS IN VITRO

Elle s'accompagne d'une augmentation de la synthèse d'œstrogènes endogènes et expose au risque de complications thrombotiques veineuses. Ces événements surviennent plus volontiers lors de circonstances favorisant associées [67].

### Conclusion

Le caractère récidivant d'une embolie pulmonaire met en jeu le pronostic vital et a des conséquences thérapeutiques importantes concernant la durée du traitement anticoagulant.

Les progrès réalisés dans le domaine de l'exploration de l'hémostase, en génétique moléculaire et en immunologie ont permis l'identification de facteurs thrombophiliques constitutionnels et acquis.

Si des explorations approfondies ne sont pas systématiques lors d'un premier épisode thrombo-embolique veineux, elles apparaissent justifiées en cas de récurrence. On recherchera un déficit en inhibiteur de la coagulation, une mutation du gène du facteur V et de la prothrombine, une hyperhomocystéinémie.

Le caractère invasif et traumatisant des examens complémentaires à la recherche d'un cancer et l'absence de bénéfice démontré justifient de s'en tenir à des explorations simples.

La survenue d'embolies pulmonaires récidivantes est due à la conjonction de facteurs de prédisposition génétique et de circonstances favorisantes. La découverte de nouveaux facteurs de coagulation et de gènes candidats réduira le nombre d'embolies pulmonaires récidivantes inexplicables.

Chez le sujet jeune, on s'orientera vers la recherche d'une anomalie de l'hémostase ce qui ne dispense pas d'éliminer un cancer sous jacent notamment présumé curable.

Chez le sujet âgé, le risque de cancer est plus élevé et un déficit en inhibiteur de la coagulation jusqu'alors

asymptomatique est moins probable mais sera néanmoins recherché.

L'existence de circonstances favorisantes (suites chirurgicales, grossesse...) n'exclut pas une anomalie sous-jacente compte tenu du caractère multifactoriel de la maladie thrombo-embolique.

L'objectif de telles explorations est de déterminer, au mieux par des études prospectives, les sous-groupes à haut risque d'embolies pulmonaires récidivantes qui bénéficieront d'une anticoagulation prolongée en tenant compte du rapport bénéfice-risque d'un tel traitement. Actuellement, il apparaît raisonnable de maintenir une anticoagulation efficace prolongée lors d'embolies pulmonaires récidivantes d'autant qu'un facteur causal a été identifié mais les problèmes posés par un cancer sous jacent diffèrent de ceux en rapport avec une anomalie de l'hémostase. Leur hétérogénéité vis-à-vis du risque thrombo-embolique complique les recommandations thérapeutiques qui seront précisées par les études à venir.

### Références

1. THE COLUMBUS INVESTIGATORS : Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;337:657-62.
2. SIMONNEAU G, SORS H, CHARBONNIER B *et al.* : A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997;337:663-9.
3. SCHULMAN S, RHEDIN AS, LINDMARKER P *et al.* : A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulation therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.
4. PRANDONI P, LENSING AWA, COGO A *et al.* : The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
5. SCHULMAN S, GRANQVIST S, HOLMSTRÖM M *et al.* : The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;336:393-8.
6. EGEBERG O : Inherited antithrombin III deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965;13:516-30.
7. GRIFFIN JH, EVATT B, ZIMMERMAN TS, KLEISS AJ, WIDEMAN C : Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981;68:1370-3.
8. COMP PC, ESMON CT : Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med* 1984;311:1525-8.
9. DAHLBÄCK B, CARLSSON M, SVENSSON PJ : Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C : prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1004-8.
10. BERTINA RM, KOELEMAN BPC, KOSTER T *et al.* : Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-7.
11. D'ANGELO A, SELHUB J : Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997;90:1-11.
12. POORT SR, ROSENDAAL FR, REISTMA PH, BERTINA RM : A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma pro-

- thrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-03.
13. BROWN K, LUDDINGTON R, WILLIAMSON D, BAKER P, BAGLIN T : Risk of venous thromboembolism associated with a G to A transition at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene. *Br J Haematol* 1997;98:907-9.
  14. HEIJBOER H, BRANDJES DPM, BÜLLER HR, STURK A, TEN CATE JW : Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990;323:1512-6.
  15. FINAZZI G, BARBUI T : Different incidence of venous thrombosis in patients with inherited deficiencies of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 1994;71:15-8.
  16. VAN DEN BELT AGM, SANSON BL, SIMIONI P *et al.* : Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia. *Arch Intern Med* 1997;157:2227-32.
  17. SVENSON PJ, DAHLBÄCK B : Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994;330:517-22 :
  18. DAHLBÄCK B : Resistance to activated protein C as risk factor for thrombosis: molecular mechanisms, laboratory investigation, and clinical management. *Semin Haematol* 1997;34:217-34.
  19. EMMERICH J, ALHENC-GÉLAS M, AIACH M, FIESSINGER JN : La résistance à l'action de la protéine C activée: rôle dans la thrombose veineuse et artérielle. *Arch Mal Cœur* 1996;89:741-5.
  20. SIMIONI P, PRANDONI P, LENSING AWA *et al.* : The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506 Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997;336:399-03.
  21. RIDKER PM, MILETICH JP, STAMPFER MJ, GOLDBERGER SZ, LINDPAINNER K, HENNEKENS CH : Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation* 1995;92:2800-2.
  22. MARTINELLI I, CATANEO M, PANZERI D, MANUCCI PM : Low prevalence of factor V:Q<sup>506</sup> in 41 patients with isolated pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1997;77:440-3.
  23. DEN HEIJER M, KOSTER T, BLOM HJ *et al.* : Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-62.
  24. RIDKER PM, HENNEKENS CH, SELHUB J *et al.* : Interrelation of homocysteinemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997;95:1749-51.
  25. FERMO I, VIGANO'D'ANGELO S, PARONI R *et al.* : Prevalence of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early-onset venous and arterial occlusive disease. *Ann Intern Med* 1995;123:747-53.
  26. DEN HEIJER MD, BLOM HJ, GERRITS WBJ *et al.* : Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis ? *Lancet* 1995;345:882-5.
  27. KLUIJTMANS LA, BOERS GH, VERBRUGGEN B, TRIJBELS FJ, NOVAKOVA IR, BLOM HJ : Homozygous cystathionine beta-synthase deficiency, combined with factor V Leiden or thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in the risk of venous thrombosis. *Blood* 1998;91:2015-8.
  28. HUGHES GRV : The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993;342:341-4.
  29. SIMIONI P, PRANDONI P, ZANON E *et al.* : Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant: a case-control study. *Thromb Haemost* 1996;76:187-9.
  30. MARTINUZZO ME, FORASTIERO RR, CARRERAS LO : Anti beta 2 glycoprotein I antibodies : detection and association with thrombosis. *Br J Haematol* 1995;89:397-02.
  31. CABRAL AR, AMIGO MC, CABIEDES J, ALARÇON-SEGOVIA D : The antiphospholipid/cofactor syndromes : a primary variant with antibodies to beta2-glycoprotein-I but no antibodies detectable in standard antiphospholipid assays. *Am J Med* 1996;101:472-81.
  32. ASHERSON RA, KHAMASHTA MA, ORDI-ROS J *et al.* : The primary antiphospholipid syndrom : major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989;68:366-74.
  33. ALARÇON-SEGOVIA D, DELEZE M, ORIA CV *et al.* : Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrom in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 1989;68:353-65.
  34. ROSOVE MH, BREWER PMC : Antiphospholipid thrombosis : clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992;117:303-8.
  35. DERKSEN RHWM, DE GROOT PG, KATER L, NIEUWENHUIS HK : Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long-term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993;52:689-92.
  36. PRANDONI P, LENSING AWA, BÜLLER HR *et al.* : Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1128-33.
  37. LEVINE M, HIRSH J : The diagnosis and treatment of thrombosis in the cancer patient. *Semin Oncol* 1990;17:160-71.
  38. RICKLES FR, EDWARDS RL : Activation of blood coagulation in cancer. Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983;62:14-31.
  39. PICCIOLI A, PRANDONI P, EWENSTEIN BM, GOLDBERGER SZ : Cancer and venous thromboembolism. *Am Heart J* 1996;132:850-5.
  40. SILVERSTEIN RL, NACHMAN RL : Cancer and clotting Trousseau's warning. *N Engl J Med* 1992;327:1163-4.
  41. WALSH JJ, BONNAR J, WRIGHT FW : A study of pulmonary embolism and deep vein thrombosis after major gynaecological surgery using labeled fibrinogen-plebography and lung scanning. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974;81:311-6.
  42. 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.
  43. ADERKA D, BROWN A, ZELIKOVSKI A, PINKHAS J : Idiopathic deep vein thrombosis in an apparently healthy patient as a premonitory sign of occult cancer. *Cancer* 1986;57:1846-9.
  44. GOLDBERG RJ, SENEFF M, GORE JM *et al.* : Occult malignant neoplasm in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1987;147:251-3.
  45. NORDSTRÖM M, LINDBLAD B, ANDERSON H, BERGQVIST D, KJELLSTRÖM T : Deep vein thrombosis and occult malignancy; an epidemiological study. *Br J Med* 1994;308:891-4.
  46. MONREAL M, LAFOZ E, CASALS *et al.* : Occult cancer in patients with deep venous thrombosis. A systematic approach. *Cancer* 1991;67:541-5.
  47. CARSON JL, KELLEY MA, DUFF A *et al.* : The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
  48. GRIFFIN MR, STANSON AW, BROWN ML, HAUSER MF, O'FALLON WM, ANDERSON HM *et al.* : Deep venous throm-

- bosis and pulmonary embolism. Risk of subsequent malignant neoplasms. *Arch Intern Med* 1987;147:1907-11.
49. CORNUZ J, PEARSON SD, CREAGER MA, COOK EF, GOLDMAN L : Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:785-93.
  50. 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.
  51. SORENSEN HT, MELLEMKJAER L, STEFFENSEN FH, OLSEN JH, NIELSEN GL : The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338:1169-73.
  52. PRANDONI P : Deep vein thrombosis and occult cancer. *Ann Med* 1993;25:447-50.
  53. PRINS MH, LENSING AW, HIRSH J : Idiopathic deep venous thrombosis. Is a search for malignant disease justified ? *Arch Intern Med* 1994;154:1310-2.
  54. RANCE A, EMMERICH J, OGER E, FIESSINGER JN : Maladie thrombo-embolique veineuse et cancers occultes : quel bilan réaliser ? *Arch Mal Cœur* 1997;90:209-14.
  55. MONREAL M, CASALS A, BOIX J, OLAZABAL A, MONT-SERRAT E, RIBAS MUNDO M : Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. A prospective study. *Chest* 1993;103:816-9.
  56. SANELLA NA, O'CONNOR DJ : « Idiopathic » deep venous thrombosis. The value of routine abdominal and pelvic computed tomographic scanning. *Ann Vasc Surg* 1991;5:218-22.
  57. BAROSI G, MARCHETTI M, DAZZI L, QUAGLINI S : Testing for occult cancer in patients with idiopathic deep vein thrombosis-a decision analysis. *Thromb Haemost* 1997;78:1319-26.
  58. BÜLLER H, TEN CATE JW : Primary venous thromboembolism and cancer screening. *N Engl J Med* 1998;338:1221-2.
  59. GREER IA : Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999;353:1258-65.
  60. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception : Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995;346:1575-82.
  61. JICK H, JICK SS, GUREWICH V, MYERS MW, VASILAKIS C : Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995;346:1589-93.
  62. OLIVIERI O, FRISO S, MANTAZO F *et al.* : Resistance to activated protein C in healthy women taking oral contraceptives. *Br J Haematol* 1995;91:465-70.
  63. VANDENBROUCKE JP, KOSTER T, BRIET E, REITSMA PH, BERTINA RM, ROSENDAAL FR : Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-7.
  64. GRADY D, SAWAYA G : Postmenopausal hormone therapy increases risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Med* 1998;105:41-3.
  65. DALY E, VESSEY MP, HAWKINS MM, CARSON JL, GOUGH P, MARSH S : Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977-80.
  66. GRODSTEIN F, STAMPFER MJ, GOLDBERGER SZ *et al.* : Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996;348:983-7.
  67. AUROUSSEAU MH, SAMAMA MM, BELHASSEN A, HERVE F, HUGUES JN : Risk of thromboembolism in relation to an in-vitro fertilization programme: three case reports. *Hum Reprod* 1995;10:94-7.