Premier épisode de maladie thrombo-embolique veineuse idiopathique chez un jeune marin. Problématique du traitement et de l'aptitude.

N. Paleiron[a], C. Tromeur[b], J.-F. Buchet[a], U. Vinsonneau[c], M. André[a], F. Grassin[a].

a Service des maladies respiratoires, HIA Clermont-Tonnerre, CC 41 – 29240 Brest Cedex.
b Département de médecine interne et pneumologie, EA3878, CIC-INSERM 502, IFR 148, CHU Cavale Blanche, Brest.
c Service de cardiologie, HIA Clermont-Tonnerre, CC 41 – 29240 Brest Cedex.

Résumé

Nous rapportons l'observation d'un jeune militaire, âgé de 29 ans, lieutenant de vaisseau sous-marinier, ayant présenté une embolie pulmonaire idiopathique. Cette observation permet de discuter la durée de traitement anticoagulant après un premier épisode thrombo-embolique chez un adulte jeune, et celle de l'aptitude à l'arrêt du traitement anticoagulant. Cette démarche s'appuie essentiellement sur l'évaluation du risque de récidive thrombo-embolique à l'arrêt du traitement.

Mots-clés : Anticoagulant. Phlébite. Thrombose.

Abstract

FIRST THROMBOEMBOLIC EVENT IN A FRENCH NAVY YOUNG ADULT. DISCUSSION ON TREATMENT AND ABILITY TO SERVE.

We report the case of a 29 years-old soldier, who presented an idiopathic pulmonary embolism. We discuss the optimal duration of anticoagulant treatment and the question of his ability to missions after stopping anticoagulant. This decision needs to evaluate the risk of recurrence after stopping antivitamin K.

Keywords: Anticoagulant. Phlebitis. Thrombosis.

Introduction.

Après un évènement thrombo-embolique (phlébite ou embolie pulmonaire), la principale difficulté est de déterminer la durée optimale du traitement anticoagulant. Cette durée tient compte du risque de récidive à l'arrêt du traitement, comparée au risque hémorragique sous anti-vitamine K. Dans les forces armées, il faut ajouter le problème de la récupération de l'aptitude (OPEX, aptitude à la mer…) à l'arrêt du traitement.

N. PALEIRON, médecin principal. C. TROMEUR, interne. J.-F. BUCHET, interne des HA. U. VINSONNEAU, médecin en chef. M. ANDRÉ, médecin en chef. F. GRASSIN, médecin en chef.
Correspondance : N. Paleiron, service des maladies respiratoires HIA Clermont-Tonnerre, CC 41 – 29240 Brest Cedex.
E-mail : nicolas.paleiron@free.fr

Nous rapportons l'observation d'un jeune militaire, sous-marinier, qui a présenté un premier épisode d'embolie pulmonaire idiopathique.

Observation.

Le lieutenant de vaiseau D., âgé de 29 ans, était affecté sur un sous-marin nucléaire lanceur d'engins (SNLE). Il n'avait pas d'antécédent personnel ni familial de maladie thrombo-embolique veineuse. Il fumait cinq cigarettes par jour et pratiquait une activité physique régulière. Quinze jours après un retour de mission et trois jours après un voyage de 3 heures en avion, il présentait une douleur thoracique gauche brutale, majorée par l'inspiration profonde et non reproduite à la palpation. L'examen clinique ne retrouvait pas de signe de détresse

respiratoire ni d'insuffisance cardiaque droite. Les d-dimères étaient élevés à 1 700 ng/ml. L'échographie doppler veineux des membres inférieurs était normal. L'angioscanner thoracique montrait une embolie pulmonaire bilatérale sous-segmentaire. L'échographie cardiaque n'était pas réalisée étant donnée l'absence de signe clinique d'insuffisance cardiaque droite. Le diagnostic était donc celui d'une embolie pulmonaire bilatérale sans signe de gravité clinique. Le traitement comportait une anticoagulation par fondaparinux 7,5 mg SC par jour pendant 5 jours et un relais par warfarine (INR cible : 2 à 3).

Concernant l'étiologie de cette thrombose, il n'y avait pas d'argument clinique ni biologique pour un cancer sous-jacent. Le patient a bénéficié dans le cadre d'un protocole de recherche clinique d'une tomographie par émission de positons qui s'est avérée normale. L'interrogatoire ne retrouvait pas de chirurgie ou d'alitement de plus de 72 heures dans les trois mois. Il n'y avait pas de mutation du gène du facteur V ni du facteur II. La recherche d'anticorps anti-phospholipides était négative et les dosages de protéines C, S et antithrombine III étaient normaux. Conformément aux recommandations, le dosage du facteur VIII et la recherche d'hyperhomocystéïnémie n'étaient pas réalisés. La mission en sous-marin et le voyage en avion récents n'étaient pas considérés comme des facteurs de risque majeurs de maladie thrombo-embolique veineuse et nous considérions donc qu'il s'agissait d'un évènement thrombo-embolique idiopathique. La durée de traitement proposé était de six mois.

Discussion.

D'après l'Instruction ministérielle 2 100 relative à l'aptitude dans les armées, après un premier épisode d'embolie pulmonaire, à l'issue de six mois de recul après la fin du traitement, le patient peut être classé G2 à 6. Une thrombose veineuse profonde idiopathique engendre un classement G4 à 6 (1). Ici, la démarche clinique s'appuie sur un raisonnement en plusieurs étapes.

L'évènement présenté est-il idiopathique ?

Dans le cas de notre patient, il n'y avait pas de chirurgie, d'alitement de plus de 72 heures, d'immobilisation plâtrée dans les trois mois précédent. Il n'y avait aucun argument pour un cancer sous-jacent et les recherches de thrombophilie biologique étaient négatives. Il est possible que les conditions de vie « confinées » en sous-marin puissent favoriser la stase veineuse et donc la survenue de la maladie thrombo-embolique veineuse, mais ceci n'a jamais été démontré. Cet élément ne peut donc pas influencer la durée de traitement anticoagulant. La notion d'un voyage en avion récent est un facteur de risque mineur de thrombose par rapport à la chirurgie, l'alitement ou l'immobilisation plâtrée. Le rapport de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (projet WRIGHT), publié en 2007, montre que le risque global est très faible (1 voyageur sur 6 000) et que seuls les voyages de plus de 4 heures l'augmentent (2, 3).

Quel est le risque de récidive thrombotique après un premier épisode idiopathique ?

De nombreux essais randomisés (comparant différentes durées de traitement anticoagulant), ainsi que de grandes études de cohorte ont démontré que le principal déterminant du risque de récidive est le caractère idiopathique ou provoqué (par un facteur de risque transitoire) de l'évènement initial (4-14).

Ainsi le risque est évalué à moins de 3 % si la thrombose est provoquée par un alitement, une immobilisation plâtrée ou une chirurgie durant les trois derniers mois, et à 9 % (voire plus) en l'absence de facteur déclenchant transitoire. Ce résultat n'est pas modifié par la présence d'une thrombophilie biologique héréditaire. Il existe deux autres facteurs de risque majeurs :

– la présence d'un cancer sous-jacent, qui multiplie par trois le risque de récidive à l'arrêt du traitement (15, 16). Ces patients sont traités par héparine de bas poids moléculaire pendant au moins six mois et tant que le cancer est actif (17) ;

– l'existence d'un syndrome des anti-phospholipides, pour lequel un traitement anticoagulant à dose curative est recommandé à vie (18).

Les recommandations françaises sont de traiter trois mois un épisode provoqué, et six mois un épisode idiopathique ou lié à un facteur de risque majeur persistant.

À côté de ces facteurs de risque majeurs de récidive, il existe des facteurs modulateurs, incitant à prolonger le traitement anticoagulant :

– présence d'une thrombophilie biologique héréditaire : déficit en inhibiteur de la coagulation (antithrombine, protéine C, protéine S) ou mutation du facteur V ou du facteur II (19) ;

– élévation des d-dimères en fin de traitement (20), séquelles thrombotiques sur l'examen doppler des membres inférieurs ou la scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion. Cependant les données sur ces deux derniers facteurs sont insuffisantes pour pouvoir les prendre en compte en pratique quotidienne.

Quelle serait à priori *la gravité d'une récidive ?*

Le taux de récidive thrombotique après une embolie pulmonaire idiopathique est au moins de 9 % par an. Dans 60 à 80 % des cas, la récidive survient sur le même mode (embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde) que l'épisode initial. La mortalité au décours d'une embolie pulmonaire étant d'environ 15 %, on peut estimer la létalité liée à une récidive à environ 1 % par an (21). À l'inverse la mortalité d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs est de moins de 3 %. La prolongation du traitement anticoagulant devrait concerner plutôt les patients ayant présenté une embolie pulmonaire que ceux ayant présenté une thrombose veineuse profonde isolée.

Quand surviennent les récidives à l'arrêt du traitement ?

Toutes les grandes études prospectives randomisées contrôlées évaluant la durée optimale de traitement anticoagulant ont montré que la récidive survient dans

la grande majorité des cas dans les trois mois suivant l'arrêt des antivitamines K. La courbe a un aspect logarithmique (fig. 1). Les récidives sont rares après la première année sans traitement. Ceci pourrait justifier une période de surveillance après l'arrêt du traitement avant la récupération de l'aptitude (22-25).

Dans quel contexte opérationnel évolue le patient ?

Notre patient travaille à bord d'un sous-marin nucléaire lanceur d'engins. Il s'agit de la mission la plus sensible de la Marine nationale, assurant la dissuasion nucléaire française. Le personnel à bord doit donc être en parfaite condition physique et ne pas présenter de risque de problème médical durant des missions de plus de deux mois.

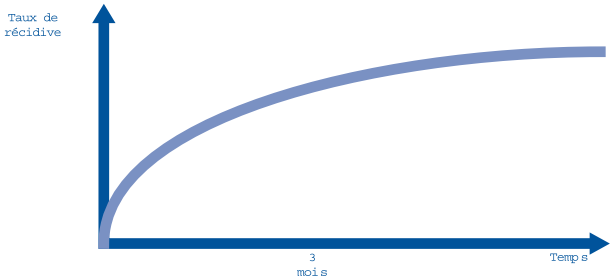


Figure 1. Taux de récidive en fonction du temps. Aspect schématique (22-25).

Proposition de décision d'aptitude.

Compte tenu de ces différents éléments, chez notre patient, nous proposons un traitement anticoagulant de six mois. Pour ce qui est de l'aptitude, étant donnée les contraintes opérationnelles, nous proposons une inaptitude définitive à la navigation sous-marine. En revanche, après une période d'observation de un an après arrêt du traitement anticoagulant, la récupération de l'aptitude à la mer pourra être discutée en l'absence de récidive ou de séquelles sous couvert d'une surveillance adaptée et prolongée et avis de spécialiste hospitalier militaire.

Conclusion.

La décision d'aptitude doit préserver les intérêts du sujet et de la collectivité. Elle s'appuie sur des données scientifiques fiables et nécessairement évolutives. Dans le domaine de la maladie thrombo-embolique veineuse, la progression des connaissances scientifiques grâce aux études en cours nécessitera probablement d'adapter nos normes d'aptitudes.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Instruction ministérielle N° 2100/DEF/DCSSA/AST/AME relative à la détermination de l'aptitude médicale à servir. Bulletin officiel de la République française 620.4.1 du 1er octobre 2003.
2. WHO Research into global hazards of travel (WRIGHT) project. Final report of Phase I. www.who.int/cardiovascular_diseases/wright_project/phase1_report/WRIGHT%20REPORT.pdf.
3. Lannoy L. Maladie veineuse thrombo-embolique et voyage aérien de courte durée : réalités et perspectives. Thèse de médecine soutenue à la faculté de médecine de Créteil le 20 octobre 2008.
4. Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Lancet 1992;340:873-6.
5. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. Thromb Haemost 1995;74:606-11.
6. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. N Engl J Med 1995;332:1661-5.
7. Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. N Engl J Med 1992;327:1128-33.
8. Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T, et al. Low molecular weight heparin versus warfarin the prevention of recurrence after deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1994;72:191-7.
9. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103:2453-60.
10. Baglin T, Luddington L, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. Lancet 2003;362:523-6.
11. Kearon C, Gisnberg JF, Anderson DR, Kovacs MJ, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of 1 month versus 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. JTH 2004;2:743-9.
12. Agnelli G, Prandomi P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. Ann Intern Med 2003;139:19-25.
13. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty S, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. BMJ 2007;334:674.
14. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340:901-7.
15. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. Arch Intern Med. 2000;160:761-8.
16. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002;100:3484-8.

17. Farge D, Bosquet L, Kassab-Chahmi D, Mismetti P, Elalamy I, Meyer G, et al. SOR. 2008 French national guidelines for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: report from the working group. Crit Rev Oncol Hematol, 2010;73:31-46.
18. Mismetti P, Baud JM, Becker F, Belmahdi F, Blanchard P, Constans J, et al. Guidelines for good clinical practice: Prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients. J Mal Vasc. 2010;35:127-36.
19. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, et al. Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse : applications cliniques. Sang Thrombose Vaisseaux 2009;21:5-11.
20. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Lorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. NEJM 2006;355:1780-9.
21. Couturaud F. Durée optimale du traitement anticoagulant au décours d'une embolie pulmonaire. Concensus cardio n°46. Février 2009.
22. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009; 361(24):2342-52.
23. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. N Engl J Med. 1995;332(25):1661-5.
24. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. Thromb Haemost 1995;74(2):606-11.
25. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. Lancet. 1992;340:873-6.

INFORMATION



Dans le cadre de sa mission de veille prospective, le bureau « études et pilotage » de la Direction centrale du Service de santé des armées édite mensuellement depuis plusieurs années sa note de veille prospective dont les éléments sont diffusés à tous les établissements du Service. Ces notes de veille reprennent les principales évolutions du monde de la santé et de défense de nature à avoir des impacts sur la politique générale du Service de santé des armées. Analysées par le bureau « études et pilotage », certaines de ces évolutions peuvent faire l'objet d'orientations stratégiques.

Constatant que ces données de veille dépassent souvent le domaine prospectif stratégique et couvrent également la veille informative, réglementaire, « concurrentielle », le bureau « études et pilotage » a souhaité diffuser plus largement ces masses d'informations. À cet effet, il a développé un BLOG permettant d'atteindre l'ensemble des acteurs du Service. Par ailleurs, l'avantage d'un BLOG permet de recueillir les commentaires des internautes sur certains billets afin d'enrichir le débat d'idées. Ce BLOG n'ayant pas de réel caractère institutionnel, chacun doit se sentir libre de contribuer à alimenter cet espace de réflexion environnementale.

Enregistrant début juin près de 5 000 connexions, plus de 120 abonnés aux flux RSS et près de 30 abonnés à la newsletter, ce BLOG est le vôtre. N'hésitez pas à vous y rendre (http://veilleprosp.wordpress.com) et faire vos propositions d'évolution.