

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE

Année 2005

N°48

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Médecine Générale

Par

Jérôme BOURDIN

Né le 20 juillet 1974 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 13 Décembre 2005

**Le syndrome inflammatoire au cours de la thrombose veineuse
profonde :**

Cause ou conséquence ? Revue de la littérature.

Etude rétrospective à propos de 54 patients.

Président : Monsieur le Professeur Bernard PLANCHON

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Pierre POTTIER

PLAN

INTRODUCTION	11
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	13
1- Rappels sur le syndrome inflammatoire :	14
<u>1.1- La réaction inflammatoire locale :</u>	14
<u>1.2- La réaction inflammatoire systémique :</u>	15
1.2.1- La phase d'initiation :	16
1.2.2- La phase d'amplification :	16
1.2.3- La phase de stabilisation :	17
<u>1.3- Les différents paramètres de l'inflammation :</u>	17
1.3.1- Les protéines de l'inflammation :	17
1.3.2- Les autres paramètres de l'inflammation :	22
2- Inflammation et thrombogénèse:	24
<u>2.1- l'inflammation : un facteur prédisposant de la coagulation ?</u>	24
<u>2.2- la TVP à l'origine d'un syndrome inflammatoire :</u>	27
2.2.1- Syndrome inflammatoire basal :	27
2.2.2- Cinétique du syndrome inflammatoire :	31
2.2.3- Corrélation clinico-biologique entre la TVP et la CRP :	34
2.2.4- Mise en évidence expérimentale de la réaction inflammatoire induite lors de la formation du thrombus :	35
2.2.4.1- <u>Evénements cellulaires :</u>	38
2.2.4.2- <u>Interaction entre les leucocytes et la paroi veineuse :</u>	41
2.2.4.3- <u>Rôle des cytokines et des chemokines :</u>	43

DEUXIEME PARTIE : REALISATION D'UNE ETUDE RETROSPECTIVE	46
1-Materiel et méthode	47
<u>1.1- Les objectifs :</u>	47
<u>1.2- Population de l'étude :</u>	47
1.2.1- Mode de sélection de la population de l'étude :	47
1.2.1.1- Critères d'inclusion :	47
1.2.1.2- Critères d'exclusion :	48
1.2.2-Description de la population :	48
<u>1.3-Critère de jugement, protocole d'étude :</u>	49
1.3.1-Critères de jugement :	49
1.3.2- Répartition des groupes :	49
1.3.3- Protocole d'étude, recueil des données :	50
<u>1.4- Méthodologie statistique :</u>	52
2-Résultats :	53
<u>2.1-Répartition des groupes :</u>	53
<u>2.2- Le syndrome inflammatoire basal lors des TVP:</u>	54
2.2.1-Fréquence de l'élévation de la CRP initiale lors des TVP :	54
2.2.2-Valeur de la CRP lors des TVP :	55
<u>2.3-Cinétique, sous anticoagulants, du syndrome inflammatoire lors des TVP accompagnées d'une élévation de la CRP initiale :</u>	56
2.3.1-Cinétique de la CRP sous anticoagulants dans le groupe 2 :	56
2.3.2- Cinétique de la CRP sous anticoagulants dans le groupe 3 :	56

2.4-Corrélation entre les caractéristiques cliniques (symptômes, type et signes échographiques) de la TVP; et l'élévation de la CRP initiale: 58

2.4.1- Corrélation entre les symptômes de la TVP et l'élévation de la CRP initiale : 58

2.4.1.1-Œdème du membre inférieur : 60

2.4.1.2- Elévation de la température cutanée : 60

2.4.1.3- Douleur dans le membre inférieur : 60

2.4.1.4-Erythème du membre inférieur : 61

2.4.1.5-Circulation veineuse collatérale : 61

2.4.1.6-Température axillaire >36,6° : 61

2.4.2-Corrélation entre le type de la TVP et l'élévation de la CRP initiale: 62

2.4.2.1- Siège (distale ou proximale) de la TVP : 64

2.4.2.2- Extension de la TVP : 66

2.4.2.3- Existence d'une EP : 69

2.4.2.4- Extension de l'EP : 71

2.4.3-Corrélation entre les signes échographiques de la TVP et l'élévation de la CRP initiale: 74

2.4.3.1-thrombus adhérent ou flottant : 76

2.4.3.2- Obstructivité du thrombus : 76

3- discussion : 78

3.1- Syndrome inflammatoire basal lors des TVP : 78

3.1.1- fréquence de l'élévation de la CRP initiale lors des TVP : 78

3.1.2- Valeur moyenne de la CRP initiale lors des TVP : 80

<u>3.2-Cinétique de la CRP sous anticoagulants lors des TVP accompagnées d'une élévation de la CRP :</u>	81
3.2.1- Cinétique de la CRP sous anticoagulants lors des TVP dans le groupe 3 :	81
3.2.2- Cinétique de la CRP sous anticoagulants lors des TVP dans le groupe 2 :	81
<u>3.3-Corrélation des caractéristiques cliniques de la TVP (symptômes, type, signes échographiques) avec l'élévation de la CRP :</u>	83
3.3.1-Corrélation des symptômes de la TVP avec l'élévation de la CRP initiale :	83
3.3.2- Corrélations du type de la TVP avec l'élévation de la CRP :	85
3.3.2.1- <u>Aspect proximal ou distal de la TVP :</u>	85
3.3.2.2- <u>Extension de la TVP :</u>	87
3.3.2.3- <u>Existence d'une EP :</u>	87
3.3.2.4- <u>Extension de l'EP :</u>	88
3.3.3-Corrélation des signes échographiques de la TVP avec l'élévation de la CRP :	89
3.3.3.1- <u>Adhérence du thrombus :</u>	89
3.3.3.2- <u>Obstructivité du thrombus :</u>	91
 CONCLUSION	 92
 BIBLIOGRAPHIE	 96
 ANNEXES	 103

INTRODUCTION

Le syndrome inflammatoire est fréquemment observé au cours des thromboses veineuses profondes (TVP). Cependant, la relation entre l'inflammation et la maladie thromboembolique (MTE) est un phénomène encore mal compris.

Selon différents auteurs, 51 à 100 % des thromboses veineuses profondes étaient accompagnées d'un syndrome inflammatoire. Sans que l'on puisse préciser si cette inflammation était la cause ou la conséquence de la maladie thromboembolique.

Certaines études incriminaient l'inflammation, source d'hypercoagulabilité, d'être un facteur favorisant de TVP [1,2]. Toutefois Il semble que l'inflammation seule ne soit pas un facteur suffisant pour induire une thrombose. En effet l'élévation de la fréquence des TVP n'était observée que si l'inflammation était associée à une stase veineuse (ou à un facteur favorisant les thromboses veineuses) [3,4].

A contrario, d'autres équipes ont constaté que la formation d'un thrombus était, elle-même, source d'inflammation. L'induction d'une thrombose veineuse profonde chez des rats, des félins, ou des babouins, était à l'origine d'une réaction inflammatoire importante dont le point de départ était la paroi veineuse [5,6,7,8,9,10,11]. De même chez l'homme, il a été observé une réaction inflammatoire systémique attribuée à la formation du thrombus [12,13].

Les objectifs de notre étude étaient de définir la fréquence du syndrome inflammatoire (quantifiée par la CRP) lors des thromboses veineuses profondes ; puis dans un second temps, de décrire la cinétique de la CRP lorsque celle-ci est augmentée, sous traitement anticoagulant, sur une durée de 7 jours ; et enfin, d'identifier les caractéristiques cliniques de la thrombose veineuse profonde (symptômes, types, signes échographiques) corrélés à l'élévation de la CRP.

PREMIERE PARTIE :
REVUE DE LA LITTERATURE

1- Rappels sur le syndrome inflammatoire :

La réaction inflammatoire est un mécanisme de défense et d'adaptation de l'organisme contre une agression tissulaire non spécifique : infectieuse (bactérienne, virale, parasitaire), tumorale, traumatique (chirurgie, blessure), physique (brûlure, irradiation), nécrotique (infarctus), ou immunologique (maladie auto immune, rejet de greffe).

1.1- La réaction inflammatoire locale :

A la phase aiguë de la réaction inflammatoire, les macrophages activés sécrètent des cytokines (médiateurs de nature protéique) : les principales cytokines sont l'Inter Leukine-1 (l'IL-1), l'Inter Leukine-6 (l'IL-6) et, le Tumor Nécrosis Factor alfa (TNF α).

Localement ces cytokines favorisent l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales. Ces molécules d'adhésion interagissent avec les sélectines puis les intégrines des Poly Morpho Nucléaires (PMN), facilitant ainsi leur ralentissement dans le sang et leur migration au sein du foyer inflammatoire.

Les signes cliniques de la réaction inflammatoire locale sont l'érythème, l'élévation de la température locale, la douleur, et l'œdème. Ces symptômes sont secondaire à la vasodilatation veineuse locale ainsi qu'à une série de processus cellulaires et biochimiques complexes. Les principaux mécanismes sont : l'afflux leucocytaire, plaquettaire et macrophagique ; la libération de dérivés de l'acide arachidonique (les prostaglandines et tout particulièrement la prostaglandine E2 (PGE2), le thromboxane A2, et les leucotriènes) ; la libération

de Platelets Activating Factor acéther (PAF), d'hémoglobine ainsi que des amines vasodilatatrices telles que la sérotonine, l'histamine et les quinines. Des enzymes protéolytiques sont également libérées par les phagocytes mono ou polynucléés, de même que par les cellules conjonctives lésées. Ces protéases (les élastases, les collagénases, les cathepsines G, H et, L) jouent un rôle très important par leur action de dégradation, et d'entretien du syndrome inflammatoire. Enfin les ions super oxydes O_2^- , dont l'action est germicide, mais aussi très toxiques pour les cellules, sont synthétisés en grande quantité.

1.2- La réaction inflammatoire systémique :

Libérées dans la circulation, l'IL-1, l'IL-6 et, le TNF sont responsables de la réaction inflammatoire systémique. Ils sont à l'origine de la fièvre, de l'hyperleucocytose, de la sécrétion d'Adrenocorticotropie hormone (ACTH), du cortisol, et de l'augmentation de la concentration plasmatique de protéines d'origine hépatique appelées protéines de la réaction inflammatoire positive (l'Orosomucoïde, l'Haptoglobine, la C-Reactive Protein (CRP), le Fibrinogène (Fg), le Sérum Amyloïde A (SAA), la Céruloplasmine (Cp), l'Alfa 1 antitrypsine et, l'Alfa 1 antichymotrypsine). D'autres protéines d'origine hépatique, appelées protéines de la réaction inflammatoire négative (l'Albumine, la Pré albumine, le Rétinol Binding Protein (RBP), la Transferrine, l'Apo lipoprotéine A1 et, le Corticostéroïde Binding Globulin), voient leur concentration plasmatique diminuer.

La réaction inflammatoire systémique se déroule en trois temps :

1.2.1- La phase d'initiation :

L'activation des cellules endothéliales a lieu en deux temps :

Une première phase précoce et courte (quelques minutes) impliquant entre autres la thrombine, et l'histamine.

Puis une seconde phase plus lente médiée par les cytokines pro-inflammatoires (l'IL-1, le TNF), ou d'origine lymphocytaire (l'Interféron γ , l'IL-4).

La cellule endothéliale activée augmente son activité pro coagulante, multiplie ses molécules d'adhésion, et synthétise à son tour des cytokines (l'IL1, l'IL6, l'IL8, le Macrophage chémoattractant protein-1 (MCP-1) et le GM-CSF (Granulocyte Macrophage - Colony Stimulating Factor) actifs sur les leucocytes du compartiment vasculaire.

1.2.2- La phase d'amplification :

Les hépatocytes, sous l'effet des cytokines pro-inflammatoires, sécrètent les protéines positives de l'inflammation [14]. On note une augmentation des facteurs du complément (C3), des facteurs de la coagulation (fibrinogène, facteur VIII), des facteurs de la fibrinolyse (plasminogène), d'inhibiteurs enzymatiques (α -1 antitrypsine, ferritine, céruloplasmine) ou de la CRP. Certaines cytokines à effets hématopoïétique sont également produites, avec deux types d'effets : à distance, elles stimulent la production de cellules de différentes lignées par la moelle osseuse (l'IL6, l'IL1, et la thrombopoïétine

stimulent la production de mégacaryocytes) ; localement, elles activent les leucocytes (GM-CSF), indispensable à l'activation des macrophages.

1.2.3- La phase de stabilisation :

Il existe un processus d'autolimitation du phénomène inflammatoire sous l'influence :

-D'inhibiteurs naturels des cytokines produits par les macrophages activés ;

-Des cytokines à effet désactivateur du macrophage et de l'immunité à médiation cellulaire (IL10, TNF- β) ;

-Des glucocorticoïdes naturels, inhibiteurs de la production des cytokines. Leur production est augmentée par l'action des cytokines pro-inflammatoire sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

L'Hyperthermie est le principal signe de l'inflammation systémique : L'IL-1, et à un moindre degré l'IL-6 agissent sur les neurones du centre thermique de l'hypothalamus. L'IL-1 induit la libération, par les cellules cérébrales, de la PGE2 qui déclenche un arc réflexe à l'origine de l'augmentation de la production de chaleur, en particulier par l'intermédiaire de l'oxydation des graisses.

1.3- Les différents paramètres de l'inflammation :

1.3.1- Les protéines de l'inflammation :

La vitesse de sédimentation (VS) : elle représente la distance parcourue en une heure par les hématies en sédimentation. C'est un examen sensible, mais peu spécifique, qui varie avec l'âge et le sexe (augmentation de 0,8 mm/h tous

les 5 ans après 50 ans et est à âge égal plus élevée chez la femme). Sa valeur normale est inférieure à 10mm à la 1^{ère} heure. Elle est le reflet de l'agrégabilité globulaire, dans laquelle interviennent le fibrinogène et l'hématocrite. Les causes d'augmentation sont diverses : l'inflammation, les gammopathies, la grossesse, l'anémie, l'obésité, la contraception orale, l'hypercholestérolémie majeure. Il existe des fausses élévations par erreur technique (tube non vertical), par chaleur ambiante excessive ou suite à la coagulation du prélèvement. Plusieurs causes peuvent également masquer ou minimiser une augmentation de la VS : la corticothérapie ou un traitement par anti-inflammatoire, la polyglobulie, l'hémolyse, la drépanocytose, la microcytose, l'hyper leucocytose (supérieure à 50.000/mm³), l'hyper viscosité plasmatique, l'hypo fibrinogénémie primitive ou acquise (insuffisance hépato-cellulaire, fibrinolyse, CIVD...). Sa cinétique est lente : la VS s'élève à partir de la 30^{ème} heure, et peut rester pathologique plusieurs mois après la disparition d'une inflammation. Elle n'est pas influencée par la température corporelle, ni par la prise alimentaire.

La CRP : Il s'agit d'une protéine de synthèse essentiellement hépatique, de cinétique rapide, sensible, précoce, spécifique au syndrome inflammatoire et, dont il n'existe pas de déficit congénital connu. Son élévation peut être très importante. Sa cinétique est rapide: son pic plasmatique est atteint en 6 heures ; sa demi-vie est de 8 à 12 heures; sa normalisation est rapide : 3 à 4 jours.

Dans certaines situations et en particulier lors des viroses ou lors de certaines connectivites, la CRP ne s'élève pas.

La CRP est une opsonine non spécifique : elle adhère aux membranes cellulaires lésées et fixe la fraction C1q du complément, activant ainsi la voie classique.

La société française de biologie clinique, pour définir la meilleure protéine de l'inflammation, recommande 5 critères [15] : une cinétique rapide, une augmentation significative (sensibilité), une indépendance de l'étiologie

clinique, une dépendance exclusive de la réaction inflammatoire, et un dosage précis et rapide ; la CRP, qui n'est prise en défaut que par le 3^{ème} item, est le meilleur marqueur de l'inflammation.

Le seuil de normalité de la CRP retenu pour notre étude est 10mg/l.

L'haptoglobine : c'est une glycoprotéine plasmatique, synthétisée par le foie, appartenant au groupe des alfa globulines. Elle se combine fortement à l'hémoglobine libérée par la lyse érythrocytaire et permet ainsi de conserver le fer. L'haptoglobulinémie normale est comprise entre 0,95 et 2,53g/l. Une diminution témoigne le plus souvent d'un phénomène hémolytique pouvant s'inclure soit dans le cadre d'une hémolyse acquise (mécanique, infectieuse, toxique, immunoallergique, auto-immune) ou congénitale (drépanocytose, thalassémie, déficit en Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase (G6PD)). De même, les œstrogènes en diminuent la synthèse. Elle s'élève au cours des infections et des affections d'origine inflammatoire et de ce fait peut être normale lors d'une hémolyse dans un contexte d'inflammation. Elle stimule la croissance des fibroblastes, et se fixe sur le collagène. Elle est à l'origine de la matrice de la fibrine servant d'ancrage à de nombreux supports biochimiques. Elle est l'un des principaux acteurs de l'élévation de la VS. Cette protéine est particulièrement intéressante pour le dosage de l'inflammation lors des maladies inflammatoires chroniques (en particulier les vascularites).

Sa cinétique est d'évolution lente : son pic plasmatique est atteint en 3 à 4 jours ; sa demi-vie est de 3 à 5 jours ; elle se normalise en 10 à 15 jours.

L'orosomucoïde : Cette protéine de l'inflammation, de synthèse hépatique, aussi appelée alpha-1-glycoprotéine acide, a une fonction physiologique imparfaitement connue. Elle inactive semble-t-il la cathepsine, l'héparine, et inhibe l'agrégation plaquettaire. Elle exerce un rôle

immunomodulateur en inhibant la prolifération lymphocytaire, et favorise la croissance fibroblastique en se fixant sur le collagène.

L'orosomucoidémie normale est comprise entre 0,56 et 1,20 g/l. Elle voit son taux s'accroître au cours des syndromes inflammatoires ainsi que lors de l'insuffisance rénale. Ce taux peut également s'abaisser lors d'une imprégnation oestrogénique, lors d'une insuffisance hépatique, lors de dénutrition ou lors de cancers évolués. Le plus souvent, son taux évolue parallèlement à l'haptoglobine sauf en cas d'atteinte glomérulaire (où la filtration en est accrue).

Cette protéine est particulièrement intéressante pour le dosage de l'inflammation lors des maladies inflammatoires chroniques en période d'hémolyse (car l'haptoglobine est ininterprétable dans ce contexte).

Sa cinétique est d'évolution lente : son pic plasmatique est atteint en 3 à 4 jours ; sa demi-vie est de 3 jours ; elle se normalise en 10 à 15 jours.

Le fibrinogène (aussi appelé facteur I de la coagulation) : il s'agit d'une protéine plasmatique soluble synthétisée par le foie, qui sert de substrat à l'action de la thrombine qui le transforme en fibrine. La normo fibrinogénémie est comprise entre 2 et 4 g/l. L'élévation de son taux sanguin reflète le plus souvent l'existence d'un syndrome inflammatoire, mais cette protéine peut également voir son taux augmenter lors d'un syndrome néphrotique, d'une entéropathie exsudative, d'un infarctus du myocarde, d'une infection bactérienne. A contrario, l'hypo fibrinogénémie, outre celle d'origine congénitale (autosomique récessive), peut être le témoin d'une insuffisance hépatocellulaire grave, d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), d'une septicémie ou d'un état de choc. Elle est le principal acteur de l'élévation de la VS.

Sa cinétique est d'évolution lente : son pic plasmatique est atteint en 3 à 4 jours ; sa demi-vie est de 5 jours ; elle se normalise en 10 à 15 jours.

L'interleukine-1 (IL-1) : elle est produite par les macrophages après un stimulus pro inflammatoire.

Il existe deux types d'interleukine 1, une forme alfa essentiellement membranaire et une forme bêta circulante. Cette cytokine va agir sur plusieurs organes ou cellules cibles:

- sur l'hypothalamus par le biais d'intermédiaires, elle va être responsable d'une augmentation de la production de prostaglandine E2 (PGE2) et de l'apparition d'une fièvre,

- sur le système immunitaire, par l'activation des lymphocytes B et T elle va initier la réponse immunitaire cellulaire,

- sur les fibroblastes, par leur stimulation elle va entraîner la production de l'interleukine 6, du PGE2 et des collagénases,

- et surtout, par l'activation hépatocytaire, l'interleukine 1 est responsable de la production d'IL-6 elle-même inductrice des protéines de la phase aiguë de l'inflammation.

L'interleukine-6 (IL-6) : C'est un marqueur pré hépatique, directement témoin de l'activité des macrophages activés. Apparaissant plus tardivement dans la réponse immunitaire, l'IL-6 produit ses effets en accentuant la production des précurseurs plaquettaires, en agissant comme un cofacteur de la stimulation de l'hématopoïèse, et surtout l'IL-6 est responsable de la production par les hépatocytes des protéines de la phase aiguë de l'inflammation. Parmi ces facteurs, elle stimule la synthèse de la CRP, de l'haptoglobine et de l'orosomucoïde. La cinétique d'évolution de sa concentration plasmatique est plus rapide que celle de la CRP. Son pic plasmatique est atteint en 3 à 4 heures après une infection bactérienne et en 20 à 24 heures après une chirurgie. Sa demi-vie est brève : 10 minutes. Son élévation plasmatique est très importante lors de la réaction inflammatoire.

L'interleukine-10 (IL-10) : c'est une cytokine inhibitrice de l'inflammation. Elle inhibe les macrophages ainsi que l'immunité cellulaire. Or le taux d'Il-10 est élevé dans la paroi vasculaire au cours de la thrombose, et son inactivation accroît l'inflammation. De même, le poids du thrombus est diminué de manière importante lors de la réactivation de l'Il-10 [16].

1.3.2-Les autres paramètres de l'inflammation :

Les autres paramètres pouvant influencer les résultats des dosages des protéines inflammatoires ou mettre en évidence l'existence d'un processus pouvant être responsable d'une réponse inflammatoire systémique sont la ferritine, le fer sérique, le coefficient de saturation de la sidérophiline, la capacité totale de fixation de la transferrine, la NFS (Numération Formule Sanguine) et le taux de plaquettes.

La ferritine, le fer sérique, le coefficient de saturation de la sidérophiline et la capacité totale de fixation de la transferrine :

Le fer sérique : L'hypersidérémie est un signe biologique classique, quoique inconstant, de l'hémochromatose, mais elle s'observe aussi lors des hémolyses chroniques (congénitales ou acquises), la maladie de Biermer, le saturnisme, l'intoxication au CO, la cytolysé hépatique (médicaments ...) et les transfusions. L'hyposidérémie doit quant à elle être interprété en fonction du taux de la ferritine, et en fonction de l'existence de saignement chronique, ou de l'existence d'un syndrome de malabsorption (maladie cœliaque, gastrite chronique auto-immune, pathomimies). La valeur normale du fer sérique est de 8,8 à 32,4 $\mu\text{mol/l}$.

La ferritine : Elle permet le stockage du fer essentiellement dans le foie, la rate, la moelle osseuse. Elle est formée par l'association du fer et de l'apoferritine. Les valeurs normales de la ferritinémie sont de 30 à 300 µg/l pour l'homme, et de 30 à 150 µg/l pour la femme. Ces valeurs sont inférieures à la normale en cas d'anémie hypochrome, de carence martiale, d'exercice physique intense, de grossesse, de paludisme avec hémolyse et d'alimentation végétarienne. A contrario, elles sont supérieures à la normale en cas d'hémochromatose, de syndrome inflammatoire, de néoplasie (foie, pancréas, poumon, rein), de cytolysé hépatique, d'hyperthyroïdie, d'apport en fer (traitement, transfusion) de prise de contraceptif, de leucémie aiguë ou de maladie de hodgkin, de thalassémie, de saturnisme, de syndrome d'activation macrophagique.

Lors d'une hémorragie à bas bruit, la ferritine est diminuée, le fer sérique est diminué, le coefficient de saturation de la sidérophiline est diminué et la capacité totale de fixation de la transferrine est augmentée.

Lors d'un syndrome inflammatoire, la ferritine est augmentée, le fer sérique est diminué, le coefficient de saturation de la sidérophiline est normal (ou augmenté) et la capacité totale de fixation de la transferrine est diminuée.

La coexistence d'une hémorragie à bas bruit et d'un syndrome inflammatoire chronique est évocatrice d'une néoplasie (essentiellement digestive ou gynécologique).

La NFS et le taux de plaquettes :

Les plaquettes sont des éléments anucléées du sang circulant, jouant un rôle dans l'hémostase primaire et la coagulation plasmatique. Les valeurs normales sont de 150.000 à 400.000 / mm³. Ces valeurs augmentent volontiers lors des hémopathies ou des syndromes inflammatoires, ainsi que dans les hyposidérémies.

Les polynucléaires neutrophiles : La présence de plus de 7500 polynucléaires neutrophiles par mm³ dans le sang veineux définit la neutrophilie. Les hyperneutrophilies font aisément évoquer des étiologies infectieuses, virales ou bactériennes. Elles se rencontrent également au cours des angéites, des collagénoses, des dermatoses neutrophiliques, de maladies métaboliques ou endocriniennes (maladie de Cushing, phéochromocytome, insuffisance rénale, goutte, ...), des cancers ou des hémopathies malignes, des accidents vasculaires cérébraux (AVC)... La neutropénie (taux inférieur à 1800/mm³) se voit quant à elle lors des aplasies myéloïdes et des hémopathies malignes, mais également au cours de maladies infectieuses (typhoïde, brucellose, virose...), d'affections hématologiques (maladie de Biermer, anémie hypochrome hyposidérémique, maladie de Hodgkin...), lors de prises médicamenteuse (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), également lors du lupus érythémateux disséminé et dans la race noire.

Ainsi la NFS oriente vers une pathologie infectieuse (augmentation des polynucléaires) ; une hémopathie (lymphome, leucémie, polyglobulie, ...) ; une hémorragie à bas bruit évocatrice d'une néoplasie digestive ou gynécologique (anémie microcytaire, hypochrome arégénérative) ou une inflammation (anémie microcytaire, thrombocytose).

2- Inflammation et thrombogénèse:

2.1- l'inflammation : un facteur prédisposant de la coagulation ?

POTTIER et al. [17] avaient démontrés, chez des rats, que l'hypercoagulabilité induite par un activateur de la coagulation, le facteur tissulaire, induisait une thrombose veineuse en présence d'une stase veineuse. Par contre si l'hypercoagulabilité était utilisée comme seul facteur déclenchant, aucune thrombose veineuse profonde (TVP) n'était recensée.

L'inflammation étant reconnue comme un facteur d'hypercoagulabilité (par l'intermédiaire de l'augmentation du taux de fibrinogène), on pouvait imaginer qu'un syndrome inflammatoire contemporain d'une stase veineuse pouvait favoriser la genèse d'une TVP.

-Chez des patients non traités préventivement :

En démontrant que les cancers et les infections représentaient des situations à risque élevé de TVP (risque relatif à 2,6 et 2,9 respectivement) [1,2], certains auteurs avaient suspecté l'inflammation d'être un facteur de risque de TVP.

Dans l'étude MEDENOX [3], l'incidence clinique d'une TVP chez 288 patients était de 0,7% (et de 15% lors de dépistage échographique systématique) sans traitement en milieu médical. 60% de ces patients non traités préventivement avaient une pathologie inflammatoire aiguë (infectieuse, rhumatismale ou digestive) associée à au moins un autre facteur de risque (FDR) de TVP ; les autres patients avaient une insuffisance cardiaque ou respiratoire décompensée.

POTTIER et al., lors d'une étude prospective sur 3 ans (1995 à 1997) [4], ont constaté que parmi les 5 patients sur les 4866 ayant thrombosé sans héparine de bas poids moléculaire (HBPM) en milieu médical, 1/973 avait une CRP>50 mg/l et 4/3892 avaient une CRP<50 mg/l, soit des incidences équivalentes de 1 pour mille dans chaque groupe. Ces résultats laissaient penser que l'inflammation n'était pas à elle seule un facteur de risque suffisant de thrombose veineuse.

TSAI et al. [18] observaient que l'élévation du fibrinogène et de la CRP dosés systématiquement sans contexte inflammatoire chez plus de 19000 patients ne constituaient pas un risque de TVP sur un suivi de 7,8 ans. De même, RIDKER et al. [19] publiaient que l'élévation de la CRP, dosée systématiquement chez 1086 patients sans contexte de maladie inflammatoire, sur une durée de 8 ans, n'était pas corrélée à l'augmentation du risque de maladie thromboembolique. Toutefois, dans cette dernière étude, le nombre de patients inclus était trop faible pour donner des résultats significatifs.

Au contraire, l'augmentation de la CRP, chez des patients n'ayant pas de pathologies inflammatoires, était un facteur de risque de maladie cardiovasculaire (risque d'infarctus du myocarde (IDM) multiplié par 3, risque d'accident vasculaire cérébrale (AVC) multiplié par 2) [19,20,21,22].

Lors d'une étude « cas témoins », réalisée dans le service de Médecine Interne du CHU de Nantes [23], à propos de 150 TVP, le risque relatif de TVP lié à l'inflammation (définie par un taux de CRP > 100 mg/l) était de 1,09 (p=0.69).

-Chez des patients traités préventivement :

Deux études réalisées dans le service de Médecine Interne du C.H.U. de Nantes semblaient incriminer l'inflammation comme facteur d'échec du traitement préventif par H.B.P.M (Héparine de Bas Poids Moléculaire) :

La première étude prospective [4], constatait 53 événements thromboemboliques en cours d'hospitalisation dont 28 sous H.B.P.M. prescrite à juste titre à visée préventive.

Chez ces 28 patients, le taux moyen de CRP (139 mg/l +/- 126), dosé avant la survenue de la thrombose, était significativement plus élevé ($p=0,04$) que celui d'un groupe contrôle de 113 patients sous H.B.P.M. qui n'avaient pas thrombosé (83 mg/l +/-93) alors que les autres FDR se répartissaient de façon identique dans ces deux groupes.

Dans la seconde étude prospective à propos de 947 patients [24], seuls 2 avaient eu un événement thromboembolique en cours d'hospitalisation. Ces 2 patients avaient des FDR permanents associés à des FDR transitoires, et étaient traités par H.B.P.M. à juste titre. Leur taux de CRP à l'entrée (soit avant la survenue de l'épisode thrombotique) était de 303 mg/l et de 75 mg/l (soit un taux moyen de CRP de 189 mg/l +/-161), 472 autres patients (présentant un taux moyen de CRP de 72 mg/l +/-83, $p=0,13$) étaient été traités préventivement avec succès.

Ainsi le syndrome inflammatoire semblait favoriser l'apparition des TVP, mais seulement en présence d'autres facteurs de risque de maladie thromboembolique.

2.2- la TVP à l'origine d'un syndrome inflammatoire :

2.2.1-Syndrome inflammatoire basal :

La maladie thromboembolique étant fréquemment accompagnée d'un syndrome inflammatoire, le dosage de la CRP a été proposé comme test de dépistage de TVP par plusieurs auteurs :

THOMAS et al. [25] constataient une sensibilité de 100% et une spécificité de 52% lors de ce test de dépistage pour 47 patients qui avaient une suspicion clinique de TVP. Cependant les 16 patients parmi les 18 qui avaient une TVP, avaient une autre explication possible à la présence du syndrome inflammatoire.

De moins bons résultats étaient rapportés par WONG et al. [26] qui décrivaient pour ce test de dépistage une sensibilité de 84% et une spécificité de 62%. L'étude comptait 150 patients suspects de TVP. Cependant, il n'était pas précisé si une autre cause possible à l'élévation de la CRP avait été recherchée.

Parmi les patients ayant une CRP normale (<10mg/l), 9 patients avaient une TVP (7 distales et 2 proximales). En ce qui concerne ces 9 patients, l'absence d'inflammation pouvait s'expliquer : 6 d'entre eux s'étaient présentés plus de 56 heures après le début des symptômes ; 4 patients avaient pris des AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) avant la mesure de la CRP ; Enfin, 7 patients avaient reçu une héparinothérapie avant la mesure de la CRP (l'héparine ayant une activité anti-inflammatoire) [27,28,29,30,31]. La répartition des TVP proximales et distales n'était pas précisée chez les patients dont la CRP était élevée.

MASKELL et al. [32] décrivaient pour ce test, au cours d'une étude à propos de 132 patients, une sensibilité de 60%, une spécificité de 70%, une VPP (Valeur Prédictive Positive) de 46%, et une VPN (Valeur Prédictive Négative) de 80%. Parmi les 16 patients atteints d'une TVP sans élévation de la CRP, 7 avaient une TVP distale et 9 avaient une TVP proximale. La répartition des TVP proximales et distales n'était pas précisée chez les patients dont la CRP était élevée.

SYRJALA et al. [33] décrivaient une sensibilité de 73,33% lors de ce test. Le seuil de l'élévation de la CRP était dans cette étude de 5mg/l. Ces patients n'avaient pas d'autre explication que la phlébite au syndrome inflammatoire. L'étude comptait 45 patients ayant une TVP (19 TVP ilio fémorales et 26 TVP poplités surales), Ce test avait une sensibilité de 72% lors d'une TVP proximale et de 32% lors d'une TVP distale. Par ailleurs, la CRP était plus élevée lors des TVP proximales (35mg/l en moyenne) que lors des TVP distales (15mg/l en moyenne).

Enfin, BUCEK et al. [34], constataient des résultats comparables à l'étude précédente pour ce test : la sensibilité était de 75% et la spécificité était de 69%. En cas de TVP distale, la sensibilité du test était de 63%. L'étude comptait 233 patients. Parmi eux, les 73 patients qui avaient une TVP avaient une CRP, en moyenne, de 25 mg/l. La présence d'une TVP ($b=0,34$; $p>0,001$), la présence d'une néoplasie connue ($b=0,26$; $p<0,001$), et la présence d'une maladie inflammatoire ($b=0,15$; $p=0,009$) étaient significativement corrélés avec la valeur de la CRP, contrairement à la durée des symptômes, au sexe et à l'âge. Les patients sous anti-inflammatoires, sous anticoagulants ou en cours de grossesse, avaient été exclus de l'étude.

Ces différents résultats s'expliquent par :

- le caractère hétérogène des populations étudiées,
- le petit nombre de patients inclus dans certaines études [25,33],
- le seuil de l'élévation de la CRP n'était pas toujours le même : il était 10 mg/l dans toutes les études [25,26,32,34] sauf une ; celle de SYRJALA et al. [33] qui avaient choisi un seuil très faible à 5 mg/l.

La CRP était mesurée au moment du diagnostic de TVP confirmé par écho doppler veineux ou par phlébographie dans 2 études (THOMAS et al. [25], WONG et al. [26]), les autres études [29,32,33] ne précisait pas quand la CRP était dosée.

Seules 2 études, BUCEK et al. [34] et WONG et al. [26], prenaient en considération le délai depuis l'apparition des premiers symptômes de la TVP.

L'existence de maladies inflammatoires intercurrentes n'était prise en considération que dans 2 études (SYRJALA et al. [33], ROBERT et al. [34]) parmi les 5.

Il faut ajouter que parmi toutes ces études, la suspicion clinique de TVP était basée sur l'appréciation du clinicien, sans utilisation de score clinique de probabilité.

REITER et al. [12] constataient, chez 37 patients (sans néoplasie) malades d'une TVP, que la lésion de la paroi veineuse et la formation du thrombus induisent une réaction inflammatoire systémique traduite par :

- une élévation significative ($p < 0,001$) de la CRP (en moyenne de 25 mg/l +/- 3,2mg/l) par rapport aux 63 témoins (10 +/- 2,5mg/l),

- une élévation significative ($p = 0,01$) du taux de leucocytes (en moyenne de 9900 / μ l +/- 4300/ μ l) par rapport aux 63 témoins (8300 / μ l +/- 2100 / μ l).

La mesure de la CRP et de la NFS, était réalisée au moment du diagnostic, et du traitement. Le seuil de l'élévation de la CRP était de 10 mg/l.

L'élévation de la CRP et le taux de leucocytes étaient significativement corrélés entre eux lors des TVP ($r = 0,38$ $p = 0,01$) mais ils n'étaient pas corrélés à la durée des symptômes ni à l'extension du thrombus.

La valeur de la CRP (contrairement au taux de leucocytes) était corrélée à la présence d'une pathologie inflammatoire au cours d'une TVP.

Les résultats de cette étude étaient restés inchangés après avoir secondairement éliminé les 7 patients souffrant d'une pathologie inflammatoire chronique.

De même, WONG et al. [26] et BUCEK et al. [34] ne retrouvaient pas de corrélation entre l'élévation de la CRP et la durée des symptômes.

Par contre, SYRJALA et al. [33] ne constataient pas d'élévation du taux de leucocytes chez les patients atteints d'une TVP : seulement 3 patients parmi les 45 qui avaient une TVP avaient un taux de leucocytes supérieur à 11000/ μ l (1 patient sur les 19 ayant une TVP proximale et 2 patients sur les 26 ayant une TVP distale).

2.2.2-Cinétique du syndrome inflammatoire :

ROUMEN-KLAPE et al. [13] ont observé l'évolution du syndrome inflammatoire sous héparine (en intra veineuse) chez 40 patients qui avaient une TVP :

En ce qui concernait la CRP :

-La CRP était augmentée dès J0 chez 51 % des patients ; La valeur moyenne de la CRP était de 37,5mg/l (comprise entre <7mg/l et 164mg/l),

-Puis la CRP augmentait pour atteindre son pic à J2. La valeur moyenne de la CRP était de 51mg/l.

-Enfin, la CRP diminuait progressivement jusqu'à J5. Elle était, alors, augmentée chez 39% des patients, sa valeur moyenne était de 21,5mg/l.

En ce qui concernait l'IL-6 :

-L'IL-6 était augmentée dès J0 chez 64 % des patients ; La valeur moyenne de l'IL-6 était de 7pg/ml (comprise entre 3 et 76pg/ml),

- Puis l'IL-6 diminuait progressivement jusqu'à J5. Elle était, alors, augmentée chez 35% des patients, sa valeur moyenne était de 5,5pg/ml.

En ce qui concernait l'IL-8 :

-L'IL-8 était augmentée dès J0 chez 39 % des patients ; La valeur moyenne de l'IL-8 était de 15pg/ml (comprise entre 3 et 70pg/ml),

- Puis, l'IL-8 restait stable jusqu'à J5. Elle était, alors, augmentée chez 41% des patients.

5 patients avaient une néoplasie. Cependant, cette étude ne tenait pas compte de l'existence possible d'une autre pathologie à caractère inflammatoire (maladie de système, arthrite, infection). Il n'y avait pas de différence pour les valeurs de la CRP, de l'IL-8 et de l'IL-6 entre les patients qui avaient un cancer et ceux qui n'en avaient pas.

KRIEGER et al. [35] ont décrit un syndrome inflammatoire persistant 28 mois (+/-19 mois) après un épisode de TVP chez 43 patients caractérisé par :

- une CRP à 6,11 mg/l, comparée à 3 mg/l chez les 39 témoins (p<0, 01).

- un Fibrinogène à 3,39 g/l comparé à 2,93 g/l chez les 39 témoins (p<0,01).

- un taux de leucocytes à 6560/ μ l comparé à un taux à 5260/ μ l chez les témoins (p<0,01).

- un taux de plaquettes à 224500/ μ l comparé à un taux de 293000/ μ l chez les témoins (la différence était non significative).

Par ailleurs ils constataient une corrélation à 28 mois (+/-19 mois) entre :

-La CRP et le VCSS (Venous Clinical Severity Score) (r= 0,42 p<0,01).

Ce score, décrit par RHUTERFORD et al. [36] a été proposé par le Commmity of the Américan Venous Forum comme une mesure quantitative pour définir cliniquement la sévérité de l'insuffisance veineuse.

-La CRP, la VCCS et, le VSDS (Venous Segmental Disease Score). Le VSDS, décrit par RUTHERFORD et al.[36] est calculé en fonction de critères anatomiques et physiologiques. Sur la base de l'imagerie (écho doppler veineux,

phlébographie), 11 segments veineux sont gradés selon la présence d'un reflux ou d'une obstruction. Le score maximal pathologique est de 10. La CRP et le VSDS étaient corrélés ($r= 0,26$ $p=0,05$). Le VCSS et le VSDS étaient corrélés ($r= 0,26$ $p=0,09$).

Par contre, il n'y avait pas de corrélation entre la valeur de la CRP (à 28mois (+/-19)) et :

- la taille initiale du thrombus,
- le siège (proximale ou distale) initiale du thrombus,
- l'existence de récurrence(s),
- l'étendue de la reperméabilisation veineuse.

Malgré une inflammation persistante et un état pro coagulant persistant, le doppler veineux montrait dans plus de 2/3 des cas une reperméabilisation complète.

Les analyses multi variées et régressives montraient que la CRP et la VCSS étaient corrélés ($p=0,02$) indépendamment : des autres variables biologiques étudiées (D Dimères, plaquettes, leucocytes, fibrinogène), de l'âge, de la taille initiale du thrombus, de la durée du traitement par anticoagulation, de la durée du traitement par contention, des récurrences de TVP, de la reperméabilisation veineuse et de la présence de comorbidité.

La CRP n'était pas différente chez les patients sans comorbidité (CRP=5,2mg/l) de chez les patients avec comorbidité (CRP=8,6mg/l) ($p=0,17$).

Donc la CRP à 28 mois (+/-19 mois) est corrélée à la sévérité de l'insuffisance veineuse chronique (traduite par le VCSS). Cela indépendamment d'une maladie à caractère inflammatoire. Cependant, cette étude portait sur un petit échantillon de 43 patients.

2.2.3-Corrélation clinico-biologique entre la TVP et la CRP :

A ce jour, aucune étude n'a tentée de corréler les signes cliniques de TVP avec le syndrome inflammatoire biologique.

Certes, certaines études [26,33,35] constataient une élévation de la CRP plus importante et plus fréquente lors des phlébites proximales par rapport aux TVP distales, mais là encore ces études ne permettaient pas de conclure si cette inflammation était due au siège de la TVP ou à la cause de la phlébite. En effet, les cancers, source de syndrome inflammatoire biologique, sont plutôt à l'origine de TVP proximales [37,38].

ROUMEN-KLAPE et al. [13] ont observé dans leur étude, une CRP plus importante chez les 36 patients qui avaient une TVP proximale (la CRP était en moyenne de 53,2 mg/l) que parmi les 4 patients qui avaient une TVP distale (la CRP moyenne était de 6mg/l).

Par ailleurs, SYRJALA et al. [33] ne constataient pas d'élévation de la température axillaire chez des patients atteints d'une TVP par rapport aux témoins : en effet, sur 45 patients qui avaient une TVP, 4 avaient une température axillaire supérieure à 37 (1 patient parmi les 19 ayant une TVP proximale et 3 patients parmi les 26 ayant une TVP distale). Il n'y avait chez ces patients aucune cause à l'élévation de la CRP autre que la TVP. L'âge ne semblait pas non plus expliquer la différence de l'élévation de la CRP entre les TVP proximales et distales.

Une récurrence de TVP sous traitement par anticoagulants bien conduit, une TVP étendue au système cave ou une TVP de siège inhabituel sont fortement évocatrices de néoplasie [39,40,41]. Cependant aucune étude ne précise si ces TVP sont accompagnées, ou non, d'une inflammation.

La présence d'une embolie pulmonaire (EP) ne semblait pas non plus augmenter la fréquence de la CRP lors des TVP. En effet, AUJESKY et al. [42] constataient, parmi 76 patients ayant une EP, que 65 patients (84,41%) avaient une CRP > 5mg/l. Ceci correspondait à la fréquence de l'élévation de la CRP constatée au cours des TVP [26,33,34].

Cette étude ne tenait pas compte ni de la présence ni de la localisation des TVP.

Cependant, dans cette étude les patients sous AINS (anti inflammatoires non stéroïdiens) sous corticoïdes ou, atteints d'une pathologie à caractère inflammatoire (34 cancers, 27 traumatismes ou chirurgies récentes) n'étaient pas exclus. Les patients sous anticoagulants au long cours étaient, par contre, exclus de l'étude.

2.2.4-Mise en évidence expérimentale de la réaction inflammatoire induite lors de la formation du thrombus :

L'importance des cytokines dans l'interaction entre l'inflammation et la thrombose était montrée dans une étude qui traitait d'un modèle d'induction de TVP chez des primates. La phlébite était induite par la création d'une stase veineuse, par la présence pendant une courte période d'un KT (cathéter) et, par l'administration de TNF (Tumor Necrosis Factor) et d'Ac (Anti corps) anti protéine C par ce KT [5]. Les IL-6, IL-8, MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein-1), RNA-78 (Epithelial Neutrophil activating protein-78) et MIP-1alpha (Macrophage Inflammatory Protein-1 alfa) étaient retrouvées dans la paroi

veineuse par la méthode ELISA [6]. La production d'IL-8, de MCP-1 par les cellules endothéliales exposées à la formation initiale du thrombus et aux médiateurs de l'inflammation, suggérait une association importante entre l'inflammation et la thrombogénèse ainsi que leur contrôle au niveau de la paroi veineuse.

WAKEFIELD et al. [7] ont décrit chez des rats une inflammation secondaire à la formation d'un thrombus ; dans cette étude, les cytokines n'étaient augmentées qu'en présence d'une TVP. Après l'induction d'une TVP dans la veine cave inférieure (ligature de la veine cave inférieure sous la veine rénale gauche) on observait tout d'abord l'élévation du TNF, qui est la cytokine exprimée la plus précocement, et qui entraînait :

- Dès la première heure (H1) : l'alignement des poly nucléaires neutrophiles (PNN) le long de la paroi veineuse face au thrombus,
- plus tard, le 1^{er} jour : l'extravasation des PNN dans la paroi veineuse,
- puis au 3^{ème} jour : l'infiltration de la paroi veineuse par les monocytes, les macrophages et, les lymphocytes, secondaire à la sécrétion de la MIP-1alpha et du JE/MCP-1 (JE/Monocyte Chemo Attractant Protein-1). De même, l'ENA-78 (Epithelial Neutrophil Activating Protein-78) et L'IL-6 s'élèvent à partir du 3^{ème} jour.
- Enfin, au 6^{ème} jour : les monocytes, les macrophages et, les lymphocytes étaient les leucocytes majoritaires dans la paroi veineuse secondairement à l'élévation de l'ICAM-1 (Intercellular Adhésion Molécule-1).

Dans un autre groupe, les rats étaient passivement immunisés, avant l'induction de la TVP, par des Ac (anticorps) dirigés contre les différentes cytokines étudiées dans cette étude :

L'Ac qui diminuait le plus activement l'influx précoce des neutrophiles dans la paroi veineuse était l'Ac anti TNF. Le TNF semblait avoir un rôle pivot

dans l'initiation de l'inflammation. En effet, c'était la première cytokine exprimée, et l'administration d'Ac anti TNF diminuait considérablement la réponse inflammatoire.

Les Ac qui diminuaient le plus activement l'influx des monocytes et des macrophages dans la paroi veineuse étaient principalement l'Ac anti ICAM-1 puis l'Ac anti TNF.

Ainsi, nous pouvons en déduire l'importance du TNF comme médiateur précoce de la réponse inflammatoire de la paroi veineuse à la fois pour les neutrophiles, les monocytes et pour les lymphocytes.

Par ailleurs le TNF (par ses propriétés de down régulation sur les protéines C, les protéines S et, sur la fibrinolyse ; ainsi que par sa propriété d'induction de l'expression des facteurs de la coagulation sur la surface de l'endothélium vasculaire) entretenait la thrombogénèse.

De plus, WAKEFIELD et al. [8], au cours d'une autre étude sur l'induction de TVP sur la veine cave inférieure chez des rats (par ligature de la veine cave inférieure sous la veine rénale gauche), constataient que l'association de l'administration d'Ac anti TNF associée à l'administration d'Ac anti P-selectin (1^{ère} sélectine « up régulée »), diminuait encore plus la réponse inflammatoire générée lors de la formation de la thrombose veineuse, que lors de l'administration d'AC anti TNF seuls :

- le taux de neutrophiles et le taux de cellules inflammatoires dans la paroi veineuse de la veine cave inférieure recensés à 2 jours et 6 jours après l'induction de la thrombose étaient encore plus abaissés que lors de l'administration d'Ac anti TNF seul,

- le taux de neutrophiles et de monocytes à J13 après l'induction de la thrombose étaient encore plus diminués qu'avec l'administration d'Ac anti TNF seul.

Enfin, WAKEFIELD et al. [9] constataient que l'administration d'Ac anti P-Selectin (protéine pour l'adhésion pour les leucocytes, exprimée à la surface des plaquettes et de l'endothélium vasculaire) sur des babouins, avant l'induction d'une TVP sur la veine cave inférieure, à J2 et à J4, diminuait significativement l'inflammation au niveau de la paroi veineuse (diminution importante du nombre des neutrophiles, des monocytes, des macrophages), et diminuait la production des cytokines par rapport aux sujets témoins aux 2^{ème}, 6^{ème} et 13^{ème} jours. ($p < 0,05$).

2.2.4.1-Evénements cellulaires

La phlébite génère une réponse inflammatoire dans la paroi veineuse responsable de la destruction des valvules veineuses. Le dysfonctionnement de ces valves est à l'origine de la maladie post phlébitique et de l'insuffisance veineuse chronique.

Stewart et al. [43] ont décrit un modèle en 4 phases pour expliquer ce phénomène :

-1^{ère} phase : le thrombus (stimulus initial de l'inflammation) se formait sur une zone de confluence veineuse ou au niveau des poches sous les valves veineuses ; consécutivement à un événement pro coagulant local et à une lésion de la paroi endothéliale. Ce thrombus initial était à l'origine de l'activation des neutrophiles et des plaquettes.

-2^{ème} phase : puis, l'on assistait à une activation supplémentaire des neutrophiles et des plaquettes dans la paroi veineuse face au thrombus. Ils généraient ainsi des médiateurs pro inflammatoires et pro coagulants qui amplifiaient encore le processus.

-3^{ème} phase : plus tard survenait l'activation de la coagulation. Des complexes de formation sur les phospholipides à la surface des plaquettes

induisaient rapidement la formation de la thrombine et de la fibrine. La thrombine était le médiateur central lors de cette étape.

-4^{ème} phase : enfin, une autre couche de leucocytes (neutrophiles, monocytes) et de plaquettes se formait au sommet du thrombus, ceci augmentait encore le processus thrombotique et inflammatoire et conduisait ainsi à amplifier encore la formation du thrombus. C'est l'équilibre entre la thrombolyse et la thrombogénèse qui stoppait la progression de ce processus.

Ces 4 étapes étaient accompagnées de la diapédèse et de l'extravasation des leucocytes activés dans la paroi veineuse à la fois depuis l'adventice et depuis la lumière veineuse.

Le point central de la relation reliant l'inflammation à la thrombogénèse semblait être le polynucléaire neutrophile.

Depuis quelques années les recherches effectuées sur les implications physiopathologiques des valvules veineuses ont abouties à la conclusion que les structures de ces valvules créaient des zones de stagnation au niveau des sinus valvulaires. Il en résultait un hébergement leucocytaire associé à une activation de l'endothélium par le biais d'une hypoxie locale [44]. Les études réalisées au microscope électronique, ont mis en évidence au niveau de ces zones de stagnation, une adhésion pariétale des plaquettes et des leucocytes sur l'endothélium activé [45].

L'intervention des leucocytes conduit à une amplification de la formation du thrombus par l'intermédiaire par exemple de l'élaboration de facteur tissulaire à la surface des monocytes, ainsi qu'à la sécrétion par les neutrophiles activés de cathepsine G, rompant la barrière endothéliale et exposant le sous endothélium [46].

Sur le plan clinique, l'activation locale de leucocytes responsables de la sécrétion dans la paroi vasculaire de protéases et de radicaux libres, est susceptible d'expliquer l'apparition de douleurs.

L'importance de l'implication initial des leucocytes a été montée expérimentalement [10]. Lors d'une thrombose veineuse (secondaire à l'induction d'une stase) dans la veine jugulaire chez des félins, on constatait que les PNN sont les premières cellules qui adhèrent à l'endothélium veineux. Ils dépouillaient la paroi veineuse de ses cellules endothéliales, exposant ainsi la membrane basale favorisant, plus tard, la formation de la thrombose. De plus la formation initiale de la fibrine était associée à l'adhésion des neutrophiles et, n'était pas inhibée malgré l'administration d'héparine à pleine dose dans un autre modèle d'induction de stase veineuse jugulaire chez des félins [11]. En effet, dans ce modèle, l'héparine prévenait grossièrement la formation du thrombus, mais pas les remaniements locaux de fibrine au niveau de la paroi veineuse, secondaire à la migration des neutrophiles et à l'adhésion des plaquettes. L'extravasation, l'activation et la migration des leucocytes dans la paroi veineuse étaient secondaires à un gradient de chémokines et de cytokines dans la paroi veineuse.

D'une manière générale, l'agrégation cellulaire est accrue par l'intermédiaire de facteurs solubles sécrétés par les neutrophiles ou les plaquettes, de même que par un contact direct entre ces deux types de cellules. Par exemple, la relation entre polynucléaires et plaquettes activées permet la sécrétion de NAP2 (Neutrophil Activating peptide 2). Les neutrophiles activés produisent de la cathepsine G, tandis que les plaquettes activées quant à elles sécrètent à partir de leurs granules alpha de la BTG (β -thromboglobuline). Or la cathepsine G est capable par l'hydrolyse de la BTG de donner du NAP-2, ce dernier étant à son tour capable d'induire la production de cathepsine G [47]. La cytotoxicité des neutrophiles, la production d'oxydants et de lysozyme sont donc accrus, de même que les neutrophiles activés accroissent la mobilisation du calcium et la production de thromboxane B2 par les plaquettes exposées au PAF (facteur d'activation plaquettaire) [48]. Ces boucles d'amplification locale

permettent donc la progression du thrombus et l'activation de la réponse inflammatoire systémique.

2.2.4.2-Interaction entre les leucocytes et la paroi veineuse :

La stase veineuse est à l'origine de l'altération de la paroi veineuse : la dilatation veineuse perturbe la barrière endothéliale engendrant des traumatismes de la paroi veineuse ce qui induit la production de thrombine [46].

Ainsi survient l'adhésion des plaquettes, au niveau de la lésion de la paroi veineuse, au fibrinogène (en utilisant leurs récepteurs aux glycoprotéines IIb/IIIa) ou au Von Willerbrand Factor (par l'intermédiaire de leurs récepteurs au glycoprotéines Ib-alfa) ce qui aboutit à la formation d'un caillot plaquettaire.

En quelques minutes, les leucocytes (tout d'abord les neutrophiles) interagissent à la fois avec l'endothélium et les plaquettes via les sélectines (P, L et E-selectins) [46]. Les P et E-Selectins sont « up régulées par l'histamine, par le TNF, par la thrombine et par les cytokines. La sécrétion des P-Selectins provient des réserves au niveau des cellules endothéliales. Cette phase d'interaction initiale entre les neutrophiles et l'endothélium, nommée «rolling », entraîne le ralentissement des leucocytes au niveau de la veine inflammée. Il en est de même pour les plaquettes (qui interagissent également avec les P-Selectins d'origine endothéliale).

Les neutrophiles activés (par le TNF, le PF4 (Platelet Factor 4), l'IL-8 et, la thrombine) libèrent des L-Selectins (ainsi que des P et des E-Sélectines) nouvellement synthétisées et expriment à leur surface les B2 intégrines.

L'élévation de l'expression des B2 intégrines sur les neutrophiles, de même que l'expression des récepteurs de la super famille des immunoglobulines sur la paroi de l'endothélium vasculaire (tel que l'ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molécule-1) pour la B2 Intégrin MAC-1 CD11b/CD18), sont

nécessaire pour favoriser l'adhésion des neutrophiles sur l'endothélium, et pour favoriser l'extravasation des neutrophiles dans la paroi veineuse.

L'élévation de l'expression de l'ICAM-1 est secondaire à la sécrétion de l'IL-1, du TNF, et de l'Interféron gamma. L'ICAM-1 est régulé dès le niveau de sa transcription par le TNF et l'IL-1, d'où leur importance lors de la réponse inflammatoire précoce.

Les neutrophiles utilisent également la B2 Intégrine LAF-1 (CD11a/CD18).

L'adhésion étant désormais stable et forte, l'extravasation des neutrophiles dans le vaisseau nécessite non seulement la poursuite de l'expression des B2 intégrines mais aussi l'action de chimio attracteurs pour les neutrophiles comme les CXC chémokines. L'expression de la PECAM-1 (Platelet-Endothélial Cell Adhesion Molecule-1) favorise également l'extravasation des neutrophiles. Finalement, il s'ensuit une réponse inflammatoire significative secondaire à l'action des neutrophiles activés dans la paroi veineuse, et la génération locale de cytokines.

Bien que la description ci-dessus traite principalement des leucocytes, une suite d'événements similaires survient pour les monocytes et les macrophages.

Pour les monocytes et les macrophages, la B1 Intégrine VLA-4 (Very Late Antigen-4), exprimée sur les monocytes, et la VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) exprimée sur les cellules endothéliales sont aussi augmentées. Le TNF (surtout mais aussi l'IL-1 et l'IL-4) est, ici aussi, important pour la « up régulation » à la fois des VLA-4 et des VCAM-1, et l'expression de l'ARN messenger. Les chimio attracteurs pour les monocytes et les macrophages sont des CC Chémokines.

Les lymphocytes sont activés par la B2 intégrine LAF-1 (CD11a/CD18) surtout, mais aussi l'ICAM-1 et l'ICAM-2.

2.2.4.3-Rôle des cytokines et des chemokines :

Un gradient de chémokines active les leucocytes et favorise leur circulation dans la paroi veineuse. Deux familles de cytokines chémo attractantes et, ayant une activité pro inflammatoire et une activité réparatrice sont impliquées :

-La première famille est la famille des cytokines CXC :

Ce sont des cytokines dont les principales fonctions sont le chimiotactisme sur les neutrophiles. Les principales cytokines sont : l'IL-8, le PF4, l'ENA-78, le GRO alfa (Growth Related Oncogene alfa), le GRO bêta et le GRO gamma.

-La deuxième famille est la famille des cytokines CC :

Ce sont des cytokines dont les principales fonctions sont le chimiotactisme sur les cellules mononuclées (ainsi que l'activation des basophiles, des mastocytes, et des éosinophiles). Les principales cytokines sont : le JE/MCP-1, le MCP-2, le MCP3, le MCP4, le MIP-1 alfa (Macrophage Inflammatory Protéin-1 alfa), le MIP-1 bêta, l'exotoxine et le RANTES (Regulated upon Activation Normal T cell Expressed and presumably Secreted).

Les cytokines et les chémokines les plus impliquées dans la création d'un gradient dans la paroi veineuse sont : le TNF alfa (le plus précoce), puis les l'IL-8, l'ENA-78, le PF4, les GRO (alfa, bêta et, gamma), le JE/MCP-1, les MIP-1 alfa et bêta, et le RANTES.

Le TNF alfa possède à fois une activité pro inflammatoire et, indirectement, une activité pro coagulante :

- il stimule la production des chémokines des familles CXC et CC,
- il favorise l'internalisation de la protéine S,
- il « down régule » la thrombomoduline,
- il induit l'expression du facteur tissulaire sur les cellules endothéliales et,

-il inhibe la fibrinolyse (par la suppression de la libération du tPA (tissue Plasminogen Activator), par induction de la PAI-1 et, par la « down régulation » de l'activation de la protéine C).

L'IL-8 est synthétisée par les fibroblastes, les neutrophiles, les monocytes et, par les cellules musculaires lisses de la paroi veineuse. Elle active les neutrophiles, a une activité chimio attractive sur les neutrophiles, favorise leur dégranulation, leur adhérence et, l'expression de leurs intégrines ; elle est de plus impliquée dans la transmigration des PNN et dans leur migration à travers la paroi veineuse ; elle stimule l'angiogenèse ; et elle est convertie en une forme plus active par la génération de thrombine et de plasmine par l'endothélium vasculaire. Enfin, l'IL-8 active indirectement les neutrophiles à travers la production autocrine de facteurs additionnels comme le PAF ou le LT (leucotriene B4). Le LTB4, lui-même, stimule plus tard l'adhésion des neutrophiles et la libération d'IL-8.

L'ENA-78 présente une structure et une activité comparable à l'IL-8.

Le GRO alfa a des propriétés de chimio attraction, d'activation et d'infiltration des neutrophiles.

Le JE/MCP-1 est produit par les lymphocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les monocytes et, les macrophages. Ses propriétés sur les monocytes sont une chimio attraction (spécifique) et la dégranulation. Il présente aussi une activité sur les lymphocytes et les basophiles.

Le MIP1-alfa est produit par les cellules inflammatoires. Il a une activité chimiotactique sur les monocytes et les macrophages et sur les neutrophiles; il stimule la production d'IL-6 et de TNF par les macrophages.

Le RANTES a une activité chémo attractive sur les lymphocytes T et les monocytes. Il n'a pas d'action sur les neutrophiles.

DEUXIEME PARTIE :
REALISATION D'UNE ETUDE RETROSPECTIVE

1-Materiel et méthode

1.1- Les objectifs :

Les objectifs de cette étude étaient d'identifier :

- 1- la fréquence du syndrome inflammatoire lors des TVP,
- 2- la cinétique de la CRP sous anticoagulants sur 7 jours, lors des TVP accompagnées d'une élévation de la CRP,
- 3- les caractéristiques cliniques de la TVP (symptômes, types, signes échographiques) corrélés à l'élévation de la CRP initiale.

1.2- Population de l'étude :

1.2.1- Mode de sélection de la population de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant des patients qui étaient hospitalisés dans le service de médecine interne du C.H.U. de Nantes durant la période de novembre 1998 à août 2005 ; ou dans le service de médecine du C.H. de Luçon durant la période de mai 1998 à octobre 1998.

1.2.1.1- Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans cette étude tous les patients qui avaient une thrombose veineuse profonde du membre inférieur documentée par une échographie (couplée à un doppler veineux) des membres inférieurs.

1.2.1.2- Critères d'exclusion :

Ont été exclu de l'étude:

- tout patient qui était traité par anticoagulants à dose curative (AVK (Anti Vitamine K), HNF (Héparine Non Fractionnée), HBPM) au long cours (avant l'épisode de la TVP),

- tout patient qui était traité par anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS), par corticoïdes (CTD) ou, sous immunosuppresseurs au long cours (avant l'épisode de TVP),

- tout patient qui avait une pathologie responsable d'un syndrome inflammatoire traitée (ou devant recevoir un traitement dans les 15 jours après son admission). Les pathologies responsables d'un syndrome inflammatoire retenues étaient : les maladies infectieuses, les maladies inflammatoires actives (maladie de système, arthrite) ou les cancers actifs.

1.2.2-Description de la population :

54 patients (21 hommes et 33 femmes) ont été inclus dans cette étude.

L'âge moyen était de 68,2 ans (variance = 330,22 ; écart type = 18,172) compris entre 18 ans et 93 ans.

39 patients n'avaient pas d'ATCD de TVP. 15 patients avaient fait au moins une TVP (12 patients avaient fait 1 TVP, 2 patients avaient fait 2 TVP et 1 avait fait 5 TVP) ; 2 patients, parmi les 15, avaient fait une TVP dans l'année.

Le délai d'apparition des symptômes était compris entre 0 jours et 60 jours et, était en moyenne de 8,7 jours. Le délai d'apparition des symptômes n'était pas précisé pour 6 patients.

1.3-Critère de jugement, protocole d'étude :

1.3.1-Critères de jugement :

Nous avons cherché à évaluer le syndrome inflammatoire, et plus particulièrement la CRP, lors de TVP.

Le critère principal de jugement est la valeur de la CRP évaluée à J0 (1^{er} jour du traitement par HBPM), par héparine non fractionnée, par thrombectomie par fibrinolyse ou, par AVK.

Le seuil de normalité de la CRP, dans notre étude, était fixé à 10mg/l.

La CRP initiale était la CRP mesurée entre J-2 et J3.

La CRP finale était la CRP mesurée 7 jours (plus ou moins 3 jours) après la CRP initiale.

La CRP était prélevée sur le sang veineux dans un tube citraté. Le prélèvement avait lieu aux urgences (à l'arrivée du patient) ou dans le service de médecine interne le matin (entre 6h00 et 8h00).

1.3.2- Répartition des groupes :

4 groupes ont été constitués selon la valeur de la CRP initiale :

Groupe 1 : TVP sans élévation de la CRP initiale (CRP mesurée entre J-2 et J3 ; et inférieure à 10mg/l),

Groupe 2 : TVP accompagnée d'une élévation de la CRP initiale (CRP mesurée entre J-2 et J3 ; et supérieure ou égale à 10mg/l) ; l'élévation de la CRP initiale ne s'expliquait que par la phlébite,

Groupe 3 : TVP accompagnée d'une élévation de la CRP initiale (CRP mesurée entre J-2 et J3 ; et supérieure ou égale à 10mg/l) et dont l'inflammation était expliquée par une autre cause possible que la phlébite. Cette autre cause possible au syndrome inflammatoire (néoplasie, maladie inflammatoire (arthrite, maladie de système) ou, maladie infectieuse) n'était pas traitée durant les 15 premiers jours de l'étude.

Groupe 4 : TVP qui n'étaient pas incluses dans les 3 autres groupes, la CRP initiale étant mesurée tardivement (après J3).

1.3.3- Protocole d'étude, recueil des données :

Protocole d'étude : voir **ANNEXE 2**.

Le protocole d'étude était conforme aux bonnes pratiques en urgence.

L'anamnèse recherchait l'âge en années, le sexe, le motif de l'hospitalisation, le symptôme révélateur de la TVP, le délai depuis le 1^{er} symptôme de la MTE, le nombre d'ATCD personnels de TVP, le nombre d'ATCD personnels de TVP (compliquée ou non d'EP) depuis 1 an.

L'examen clinique recherchait la température axillaire qui était la plus élevée pendant les trois 1^{ers} jours d'hospitalisation en médecine interne, les signes cliniques de TVP (la douleur du membre, l'œdème du membre inférieur, l'élévation de la température cutanée, la circulation veineuse collatérale et, l'érythème) et d'embolie pulmonaire (douleur thoracique, dyspnée).

Les examens complémentaires biologiques : La CRP était mesurés à 2 reprises (en début et en fin d'hospitalisation)

Les examens complémentaires morphologiques :

Une première échographie couplée, au doppler veineux des membres inférieurs, était réalisée au moment du diagnostic. Le thrombus était décrit selon son siège, son extension, son caractère obstructif ou non, son adhérence, et son échogénicité.

Puis une deuxième échographie, couplée au doppler veineux des membres inférieurs, était réalisée (entre 7 jours et un an), afin d'évaluer l'évolution de la TVP sous anticoagulants.

Lors d'une suspicion clinique d'embolie pulmonaire, chaque patient bénéficiait d'une scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion ou d'un scanner thoracique spiralé, précisant l'existence ou non d'une embolie pulmonaire, son siège et son importance.

A la lecture des antécédents, de l'examen clinique complet et des examens complémentaires, nous précisions s'il existait une explication à l'élévation de la CRP, autre que la TVP (une néoplasie, une maladie inflammatoire ou, une pathologie infectieuse).

Chaque patient a bénéficié d'un traitement, dès le diagnostic de MTE : par héparine non fractionnée (héparinate de calcium ou héparinate de sodium), HBPM, fibrinolyse, thrombectomie ou, par AVK. La durée du traitement était évaluée au cas par cas.

Le recueil de données était effectué sur un fichier type EXCEL.

1.4- Méthodologie statistique :

Pour l'analyse des variables qualitatives, en fonction de l'importance des effectifs : les tableaux de contingences avec le test du Chi² (avec ou sans correction de YATES) ont été utilisés.

Pour les comparaisons de moyennes, en fonction des caractéristiques et de la taille des populations : le test de Student, ou le test non paramétrique de WILCOXON-MANN-WHITNEY (apparié ou non) ont été utilisés.

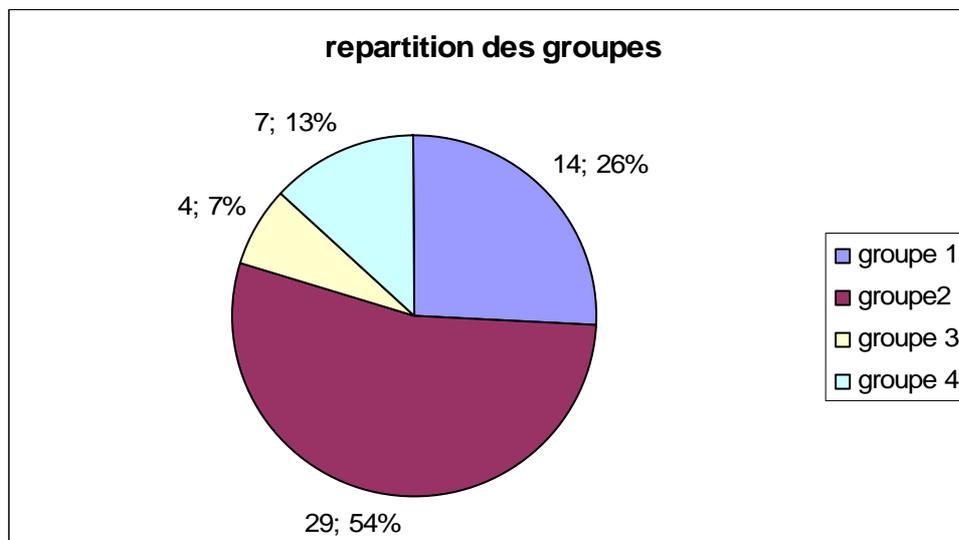
2-Résultats

2.1-Répartition des groupes :

Les groupes étaient répartis de la façon suivante:

- groupe 1 :14 patients,
- groupe 2 : 29 patients,
- groupe 3 :4 patients,
- groupe 4 :7 patients.

Figure 1:



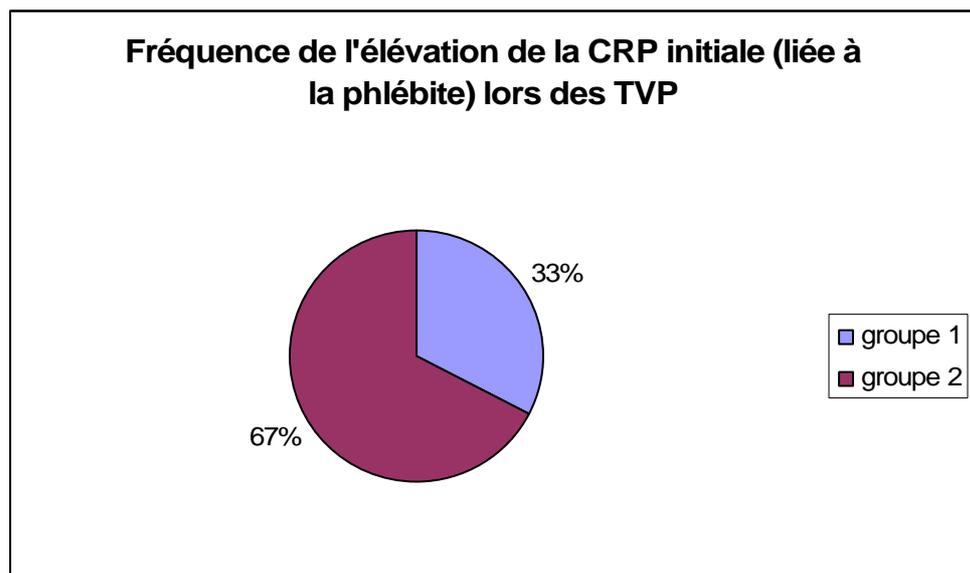
2.2- Le syndrome inflammatoire basal lors des TVP:

2.2.1-Fréquence de l'élévation de la CRP initiale lors des TVP :

La fréquence de l'élévation de la CRP initiale lors des TVP était de 67,44%.

Cette fréquence était constatée après exclusion des patients ayant une autre explication possible au syndrome inflammatoire.

Figure 2

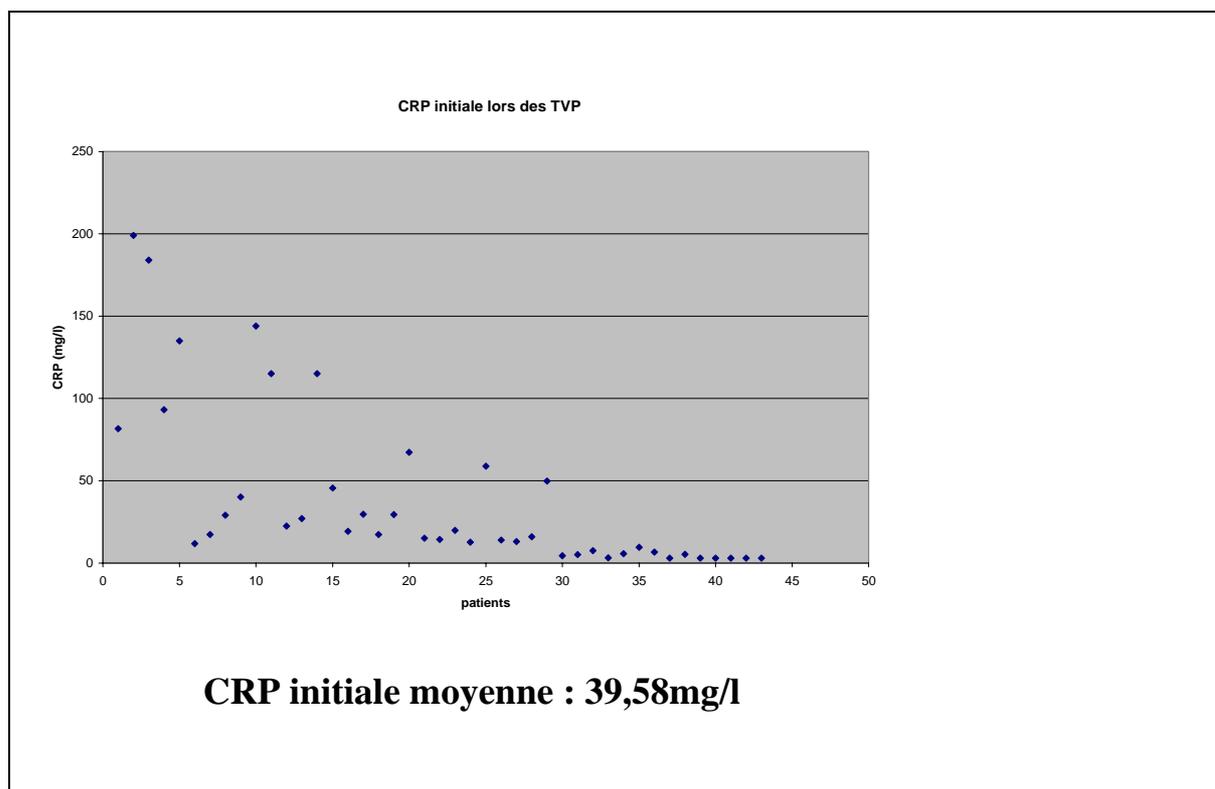


2.2.2-Valeur de la CRP lors des TVP :

La valeur de la CRP initiale, lors des TVP, était en moyenne de 39,58 mg/l (minimale : 3 mg/L ; maximale : 199 mg/l ; écart type : 50,68 ; variance : 2569,46728 ; médiane : 17,2).

Cette valeur était obtenue après exclusion des patients ayant une autre explication possible au syndrome inflammatoire.

Figure 3



2.3-Cinétique, sous anticoagulants, du syndrome inflammatoire lors des TVP accompagnées d'une élévation de la CRP initiale :

2.3.1-Cinétique de la CRP sous anticoagulants dans le groupe 2 :

L'évolution de la CRP dans le groupe 2 est rapportée dans le tableau 1 ci-dessous.

La cinétique de la CRP et le seuil de significativité de la différence entre la CRP initiale et la CRP finale (test de Wilcoxon apparié) dans le groupe 2 sont rapportés dans le tableau 2.

2.3.2- Cinétique de la CRP sous anticoagulants dans le groupe 3 :

L'évolution de la CRP dans le groupe 3 est rapportée dans le tableau 1 :

La cinétique de la CRP et le seuil de significativité de la différence entre la CRP initiale et la CRP finale (test de Wilcoxon apparié) dans le groupe 3 sont rapportés dans le tableau 2.

Tableau 1 : évolution de la CRP, sous anticoagulant, dans les groupes 2 et 3 :

	Nombre de patients étudiés	patients dont la CRP diminuait	patients dont la CRP augmentait	patients dont la CRP stagnait
Groupe 2	19	17	2	0
Groupe 3	2	1	0	1

Tableau 2 : cinétique de la CRP, sous anticoagulant, dans les groupes 2 et 3 :

	Nombre de patients étudiés	Délais entre la CRP initiale et la CRP finale	Valeur de la CRP initiale (mg/l)	Valeur de la CRP finale (mg/l)	Diminution (%) entre la CRP initiale et la CRP finale	Seuil de significativité de la différence entre la CRP initiale et la CRP finale (Wilcoxon apparié)
Groupe 2	19	5,8	64,79	27,4	57,71	p=0,0001
Groupe 3	2	4	33,2	13,5	59,34	Non calculé

2.4-Corrélation entre les caractéristiques cliniques (symptômes, type et signes échographiques) de la TVP; et l'élévation de la CRP initiale:

2.4.1- Corrélation entre les symptômes de la TVP et l'élévation de la CRP initiale :

Figure 5: fréquence des symptômes de la TVP :

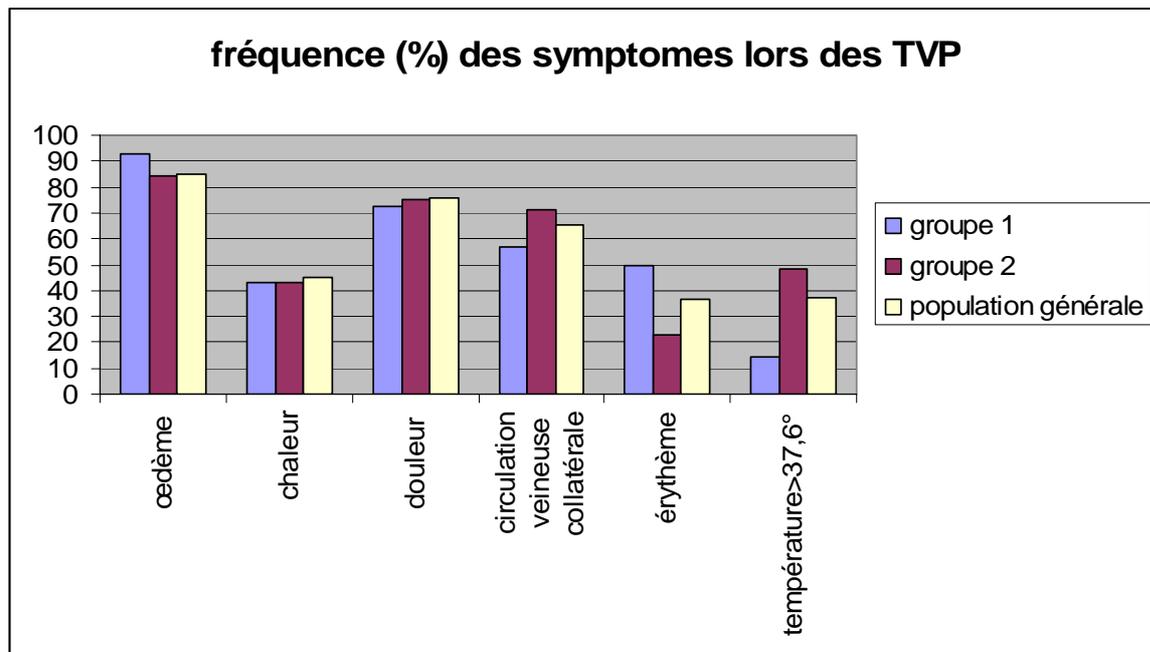


Tableau 3: fréquence des symptômes lors des TVP dans le groupe 2 :

Symptôme de la TVP	Fréquence (%)	Nombre de patients étudiés	Seuil de significativité lors de la comparaison avec les patients des groupe 1 au Chi2
Œdème	84	25	p=0,431
chaleur	42,86	14	p=1 (nombre de patients insuffisants <30)
douleur	75	24	p=0,132
Erythème	23,08	13	p=0,2387 (nombre de patients insuffisants <30)
CVC	71,43	14	p=0,5202 (nombre de patients insuffisants <30)
Température >37,6	48,28	29	p=0,029

Tableau 4: Fréquence des symptômes lors des TVP dans la population générale

Symptôme de la TVP	Fréquence (%)	Nombre de patients étudiés
Œdème	85,10	47
chaleur	44,83	29
douleur	75,55	45
Erythème	36,36	22
CVC	65,21	23
Température >37,6 °	37,03	54

Tableau 5: fréquence des symptômes lors des TVP dans le groupe 1

Symptôme de la TVP	Fréquence (%)	Nombre de patients étudiés
Œdème	92,85	14
chaleur	42,86	7
douleur	72,72	11
Erythème	50	6
CVC	57,14	7
Température > 37,6°	14,29	14

2.4.1.1- Œdème du membre inférieur :

La fréquence de l'œdème dans le groupe 2 est rapportée dans le tableau 3 et la figure 5.

Le seuil de significativité de la comparaison (par un test du Chi2) de la fréquence de l'œdème entre les groupes 1 et 2 est rapporté dans le tableau 3.

2.4.1.2- Elévation de la température cutanée :

La fréquence de l'élévation de la température cutanée dans le groupe 2 est rapportée dans le tableau 3 et la figure 5.

Le seuil de significativité de la comparaison (par un test du Chi2) de la fréquence de l'élévation de la température cutanée entre les groupes 1 et 2 est rapporté dans le tableau 3.

2.4.1.3- Douleur dans le membre inférieur :

La fréquence de la douleur dans le groupe 2 est rapportée dans le tableau 3 et la figure 5.

Le seuil de significativité de la comparaison (par un test du Chi2) de la fréquence de la douleur entre les groupes 1 et 2 est rapporté dans le tableau 3.

2.4.1.4-Erythème du membre inférieur :

La fréquence de l'érythème dans le groupe 2 est rapportée dans le tableau 3 et la figure 5.

Le seuil de significativité de la comparaison (par un test du Chi2) de la fréquence de l'érythème entre les groupes 1 et 2 est rapporté dans le tableau 3.

2.4.1.5-Circulation veineuse collatérale :

La fréquence de la CVC dans le groupe 2 est rapportée dans le tableau 3 et la figure 5.

Le seuil de significativité de la comparaison (par un test du Chi2) de la fréquence de la CVC entre les groupes 1 et 2 est rapporté dans le tableau 3.

2.4.1.6-Température axillaire >36,6° :

La fréquence de la température axillaire >36,6° dans le groupe 2 est rapportée dans le tableau 3 et la figure 5.

Le seuil de significativité de la comparaison (par un test du Chi2) de la fréquence de la température axillaire >36,6° entre les groupes 1 et 2 est rapporté dans le tableau 3.

2.4.2-Corrélation entre le type de la TVP et l'élévation de la CRP initiale:

Figure 6:

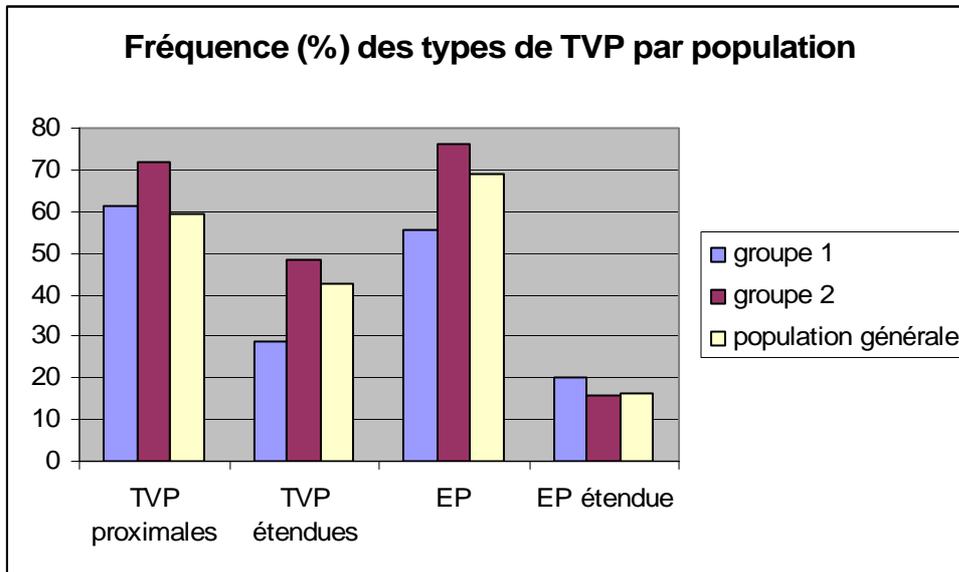


Tableau 6: fréquence du type de la TVP dans le groupe 2 :

	Nombre de patients étudiés	Fréquence (%)	Seuil de significativité Lors de la comparaison avec les patients des groupe 1 au Chi2
TVP proximales	29	72	0,4586
TVP étendues	29	48,28	0,219
Présence d'une EP	25	76	0,246
EP étendue	19	15,78	0,82 (nombre de patients insuffisants <30)

	Nombre de patients étudiés	Fréquence (%)	Seuil de significativité Lors de la comparaison avec les patients des groupe 1 au Chi2
TVP proximales	29	62,07	0,4586
TVP distales	14	50	0,4586
TVP étendues	18	77,77	0,219
TVP + EP	24	79,16	0,246
TVP sans EP	10	60	0,246
EP étendue	4	75	0,82 (nombre de patients insuffisants <30)

Tableau 7 : Fréquence de l'élévation de la CRP initiale par type de TVP.

Tableau 8: type de la TVP dans la population générale :

	Nombre de patients étudiés	Fréquence (%)
TVP proximales	54	59,26
TVP étendues	54	42,59
Présence d'une EP	45	68,88
EP étendue	31	16,13

Tableau 9: type de la TVP dans le groupe 1 :

	Nombre de patients étudiés	Fréquence (%)
TVP proximales	14	61,11
TVP étendues	14	28,57
Présence d'une EP	9	55,56
EP étendue	5	20

2.4.2.1-Siège (distale ou proximale) de la TVP :

La fréquence de l'élévation de la CRP initiale lors des TVP proximales est rapportée dans le tableau 7:

La fréquence des TVP proximales dans le groupe 2 est rapportée dans le tableau 6 et la figure 6.

La fréquence des TVP proximales dans le groupe 1 est rapportée dans le tableau 9 et la figure 6.

La fréquence des TVP proximales dans la population générale est rapportée dans le tableau 8 et la figure 6.

Le seuil de significativité de la comparaison (par un test du Chi²) de la fréquence des TVP proximales entre les groupes 1 et 2 est rapporté dans le tableau 7.

La moyenne de la CRP initiale lors des TVP proximales était de 47,612 mg/l. La répartition des CRP initiale chez ces patients est représentée dans la figure 7.

La moyenne de la CRP initiale lors des TVP distales était de 28,42 mg/l. La répartition des CRP initiale chez ces patients est représentée dans la figure 8.

La comparaison des CRP initiales moyenne entre les TVP proximales et les TVP distales est rapportée dans le tableau 10.

Figure 7:

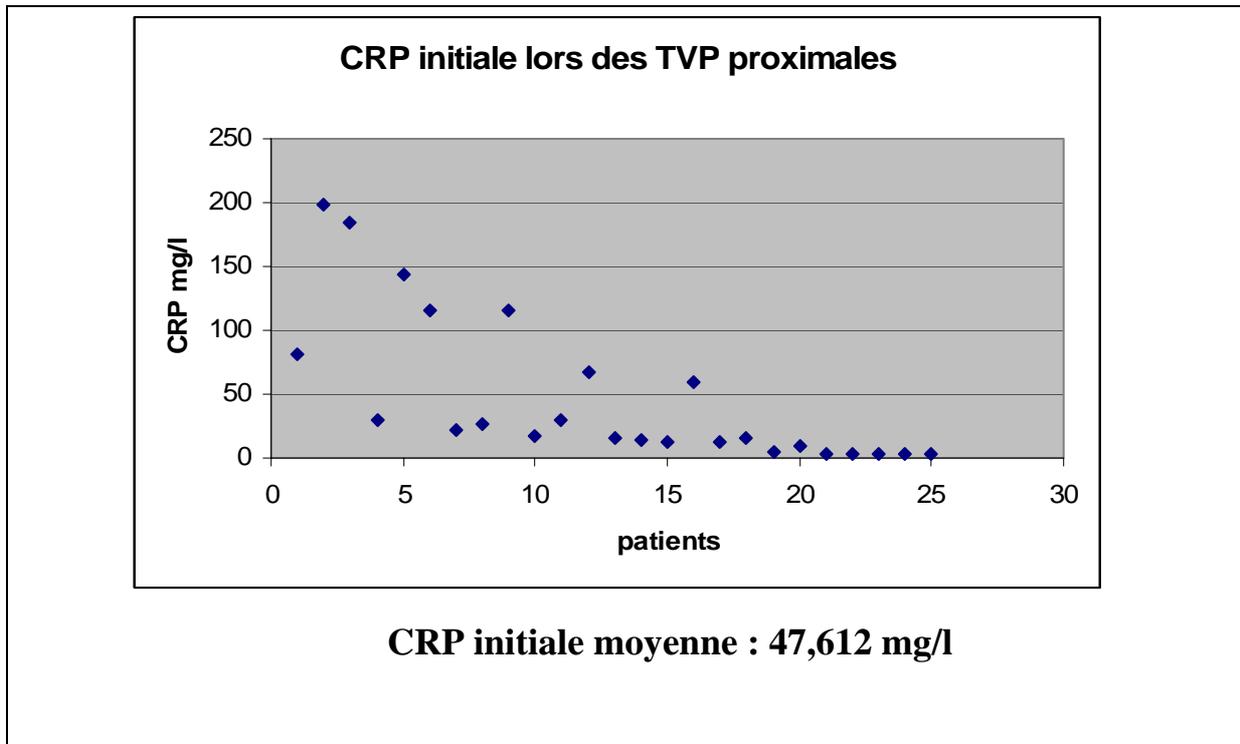


Figure 8:

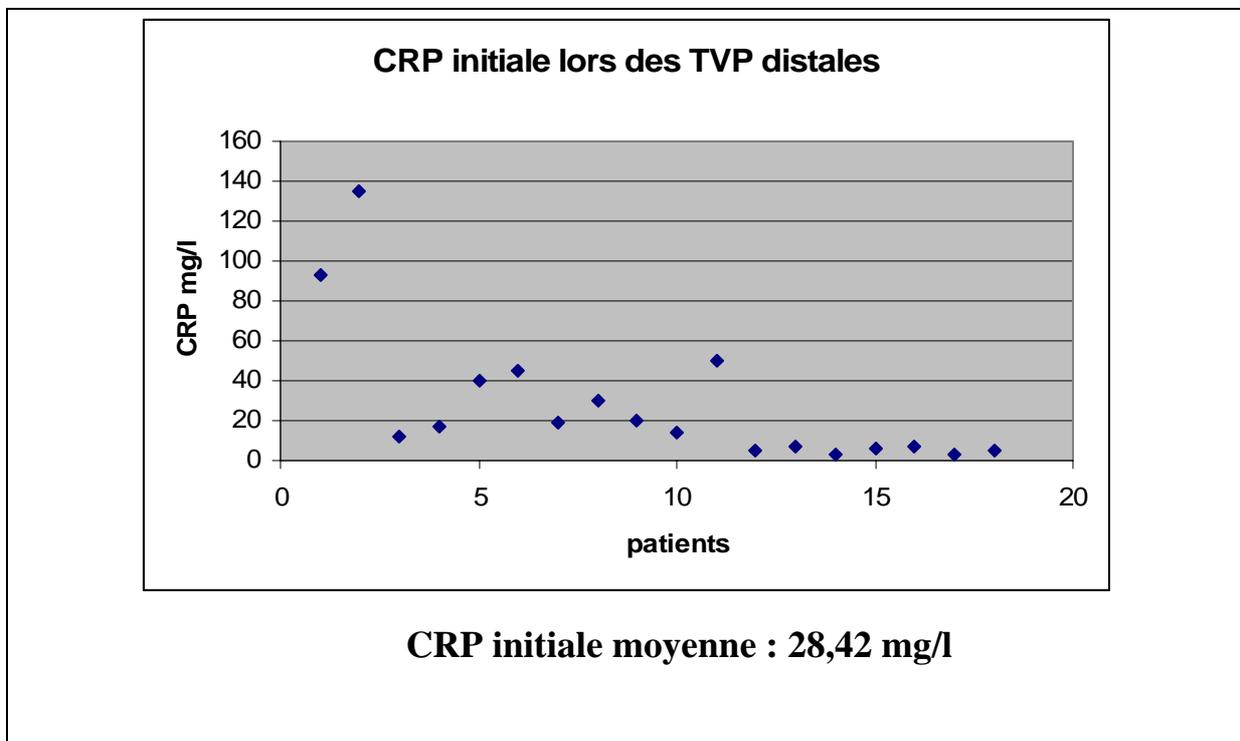


Tableau 10: CRP initiale moyenne dans les TVP proximales et distales

	TVP proximales	TVP distale	Seuil de significativité de la comparaison des CRP initiales moyenne entre les TVP proximales et les TVP distales (Wilcoxon)
CRP initiale moyenne	47,612	28,42	p=0,5713
Nombre de patients étudiés	25	18	

2.4.2.2-Extension de la TVP :

La fréquence de l'élévation de la CRP initiale lors des TVP étendues est rapportée dans le tableau 7:

La fréquence des TVP étendues dans le groupe 2 est rapportée dans le tableau 6 et la figure 6.

La fréquence des TVP étendues dans le groupe 1 est rapportée dans le tableau 9 et la figure 6.

La fréquence des TVP étendues dans la population générale est rapportée dans le tableau 8 et la figure 6.

Le seuil de significativité de la comparaison (par un test du Chi²) de la fréquence des TVP étendues entre les groupes 1 et 2 est rapporté dans le tableau 7.

La moyenne de la CRP initiale lors des TVP étendues était de 50,67 mg/l. La répartition des CRP initiale chez ces patients est représentée dans la figure 9.

La moyenne de la CRP initiale lors des TVP non étendues était de 31,59 mg/l. La répartition des CRP initiale chez ces patients est représentée dans la figure 10.

La comparaison des CRP initiales moyenne entre les TVP étendues et les TVP non étendues est rapportée dans le tableau 11.

Tableau 11 :CRP initiale moyenne lors des TVP étendues et non étendues.

	TVP étendues	TVP non étendues	Seuil de significativité de la comparaison des CRP initiales moyenne entre les TVP étendues et les TVP non étendues (Wilcoxon)
CRP initiale moyenne	50,67	31,59	p=0,4166
Nombre de patients étudiés	25	18	

Figure 9:

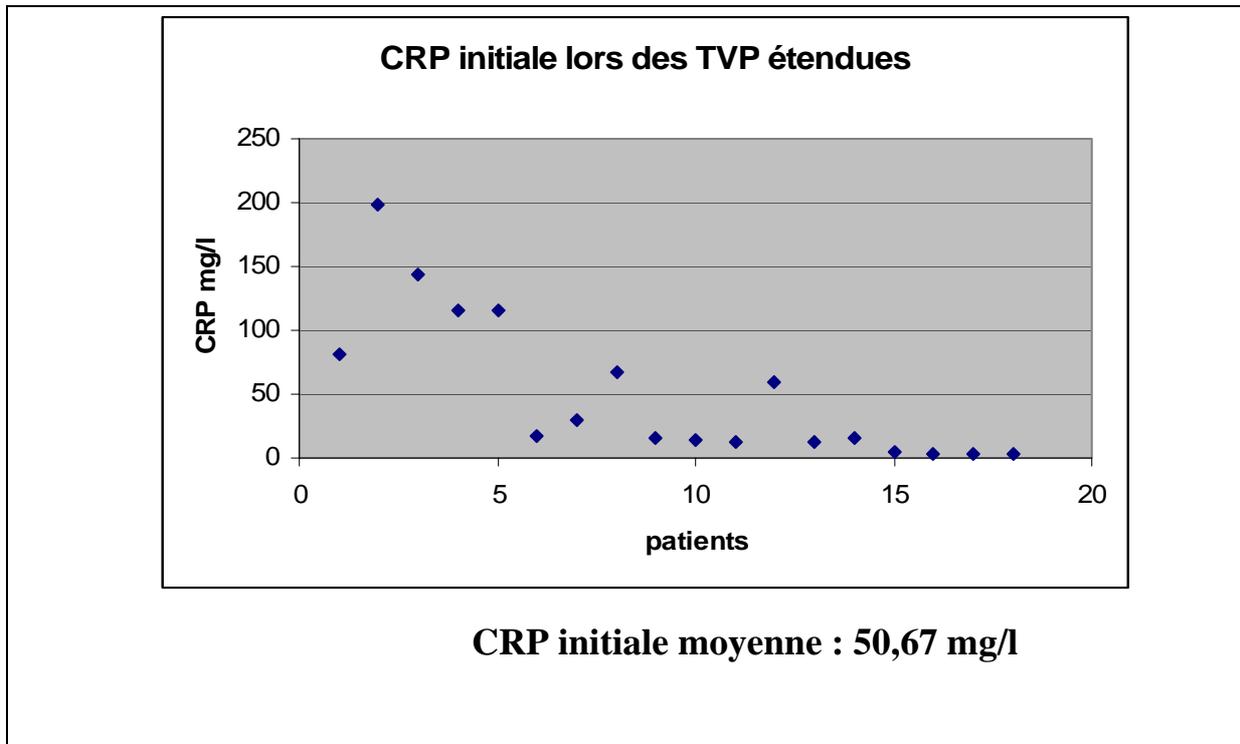
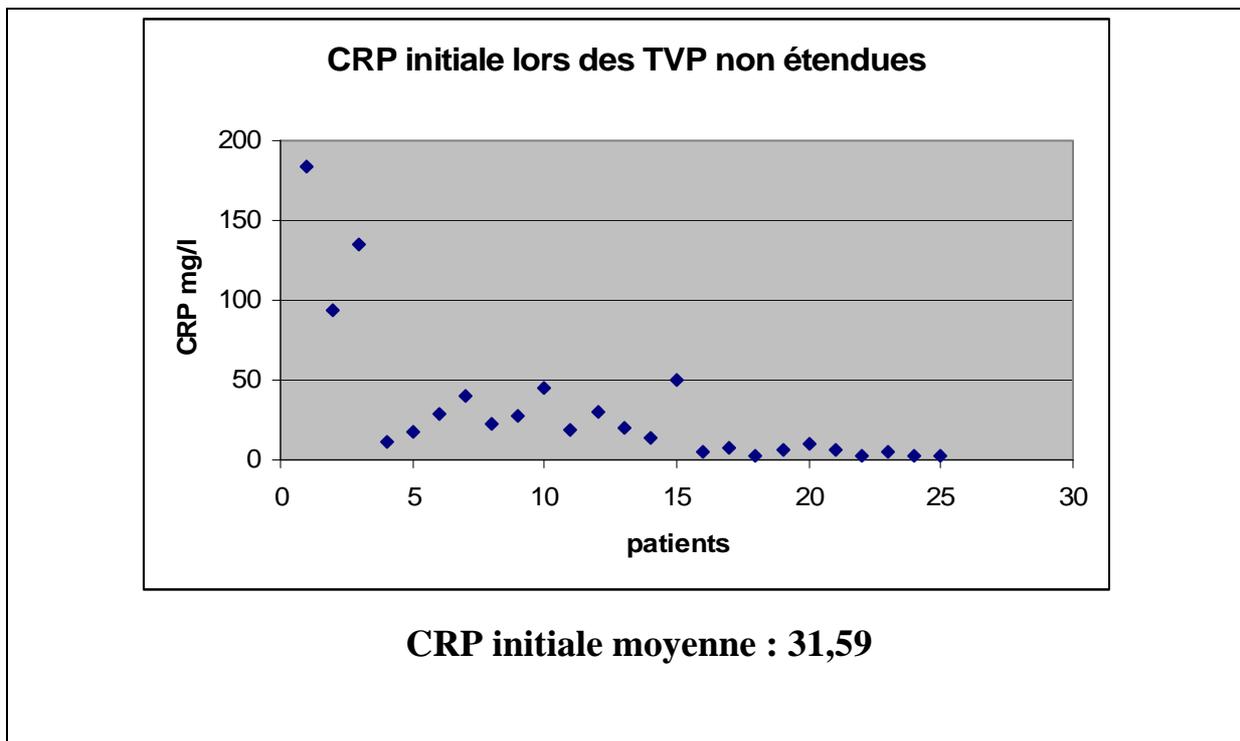


Figure 10:



2.4.2.3-Existence d'une EP :

La fréquence de l'élévation de la CRP initiale lors des TVP compliquées d'EP est rapportée dans le tableau 7:

La fréquence des TVP compliquées d'EP dans le groupe 2 est rapportée dans le tableau 6 et la figure 6.

La fréquence des TVP compliquées d'EP dans le groupe 1 est rapportée dans le tableau 9 et la figure 6.

La fréquence des TVP compliquées d'EP dans la population générale est rapportée dans le tableau 8 et la figure 6.

Le seuil de significativité de la comparaison (par un test du Chi²) de la fréquence des TVP compliquées d'EP entre les groupes 1 et 2 est rapporté dans le tableau 7.

La moyenne de la CRP initiale lors des TVP compliquées d'EP était de 43,6 mg/l. La répartition des CRP initiale chez ces patients est représentée dans la figure 11.

La moyenne de la CRP initiale lors des TVP sans EP était de 19,94 mg/l. La répartition des CRP initiale chez ces patients est représentée dans la figure 12.

La comparaison des CRP initiales moyenne entre les TVP compliquées d'EP et les TVP sans EP est rapportée dans le tableau 12.

Figure 11 :

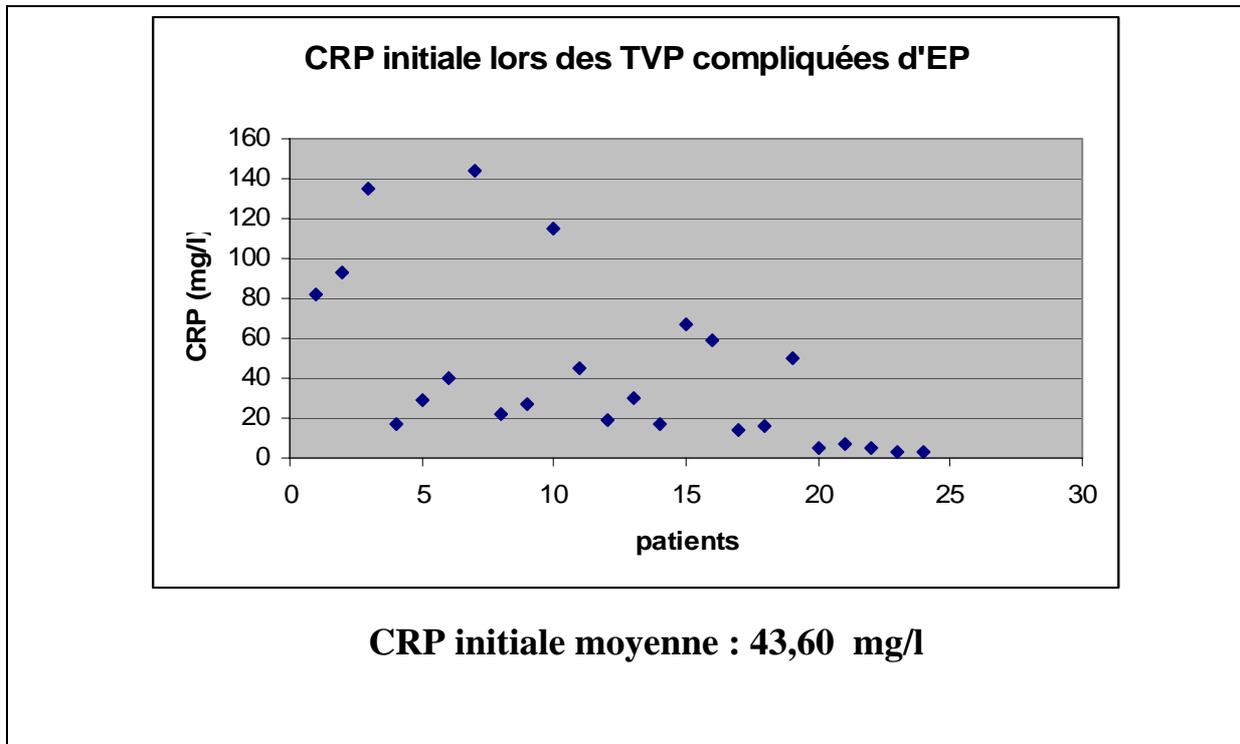


Figure 12 :

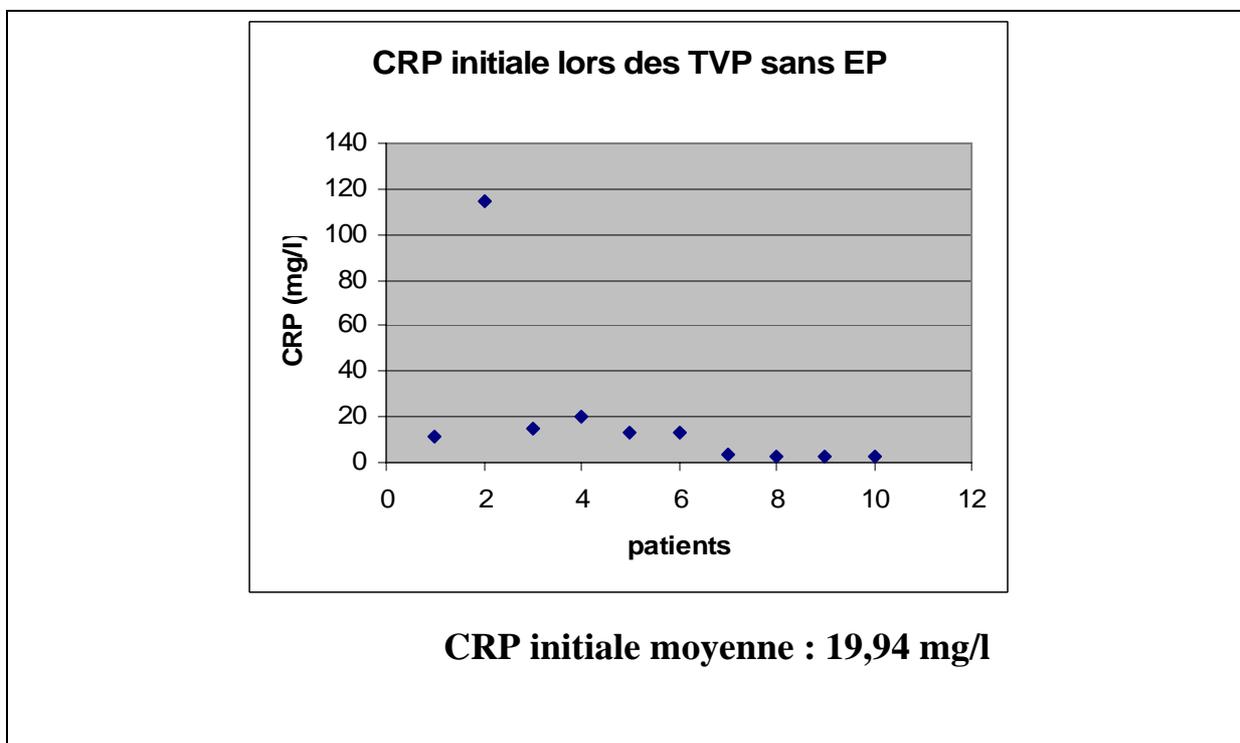


Tableau 12 : CRP initiale moyenne lors des TVP compliquées ou non d'EP.

	TVP + EP	TVP sans EP	Seuil de significativité de la comparaison des CRP initiales moyenne entre les TVP compliquées d'EP et les TVP sans EP
CRP initiale moyenne	43,6	19,94	p=0,1252
Nombre de patients étudiés	24	10	

2.4.2.4-Extension de l'EP :

La fréquence de l'élévation de la CRP initiale lors des TVP compliquées d'EP étendues est rapportée dans le tableau 7:

La fréquence des TVP compliquées d'EP étendues dans le groupe 2 est rapportée dans le tableau 6 et la figure 6.

La fréquence des TVP compliquées d'EP étendues dans le groupe 1 est rapportée dans le tableau 9 et la figure 6.

La fréquence des TVP compliquées d'EP étendues dans la population générale est rapportée dans le tableau 8 et la figure 6.

Le seuil de significativité de la comparaison (par un test du Chi²) de la fréquence des TVP compliquées d'EP étendues entre les groupes 1 et 2 est rapporté dans le tableau 7.

La moyenne de la CRP initiale lors des TVP compliquées d'EP étendues était de 39,95 mg/l. La répartition des CRP initiale chez ces patients est représentée dans la figure 13.

La moyenne de la CRP initiale lors des TVP compliquées d'EP modérées était de 44,33 mg/l. La répartition des CRP initiale chez ces patients est représentée dans la figure 14.

La comparaison des CRP initiales moyenne entre les TVP compliquées d'EP étendues et les TVP compliquées d'EP modérées est rapportée dans le tableau 13.

Figure 13 :

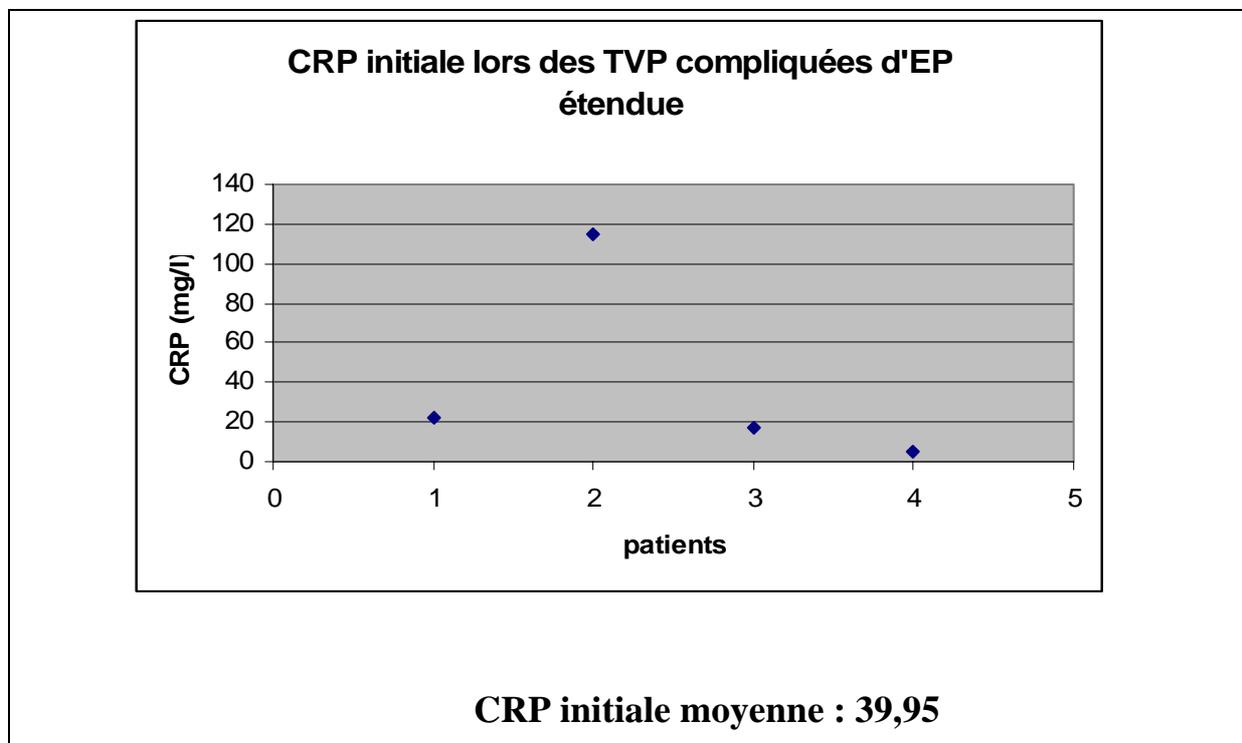


Figure 14 :

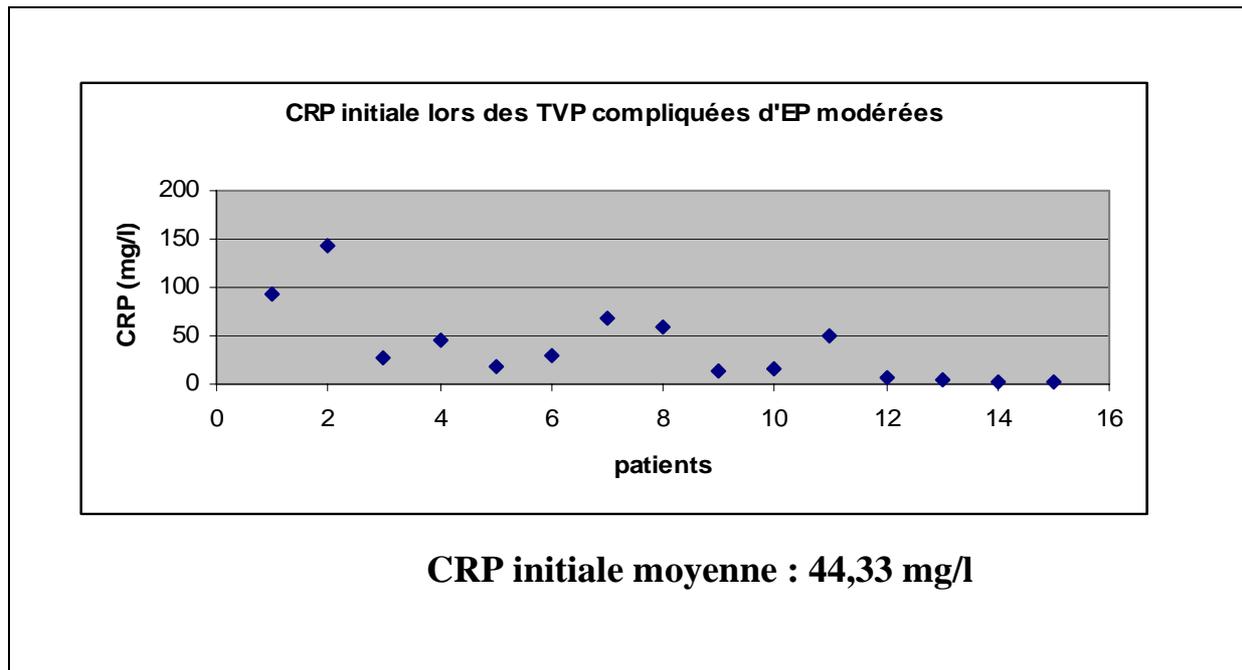


Tableau 13 : CRP initiale moyenne lors des TVP compliquées d’EP modérée ou étendue.

	TVP + EP étendue	TVP + EP modérée	Seuil de significativité de la comparaison des CRP initiales moyenne entre les TVP compliquées d’EP étendue et les TVP compliquées d’EP modérée
CRP initiale moyenne	39,95	44,33	p=0,4166
Nombre de patients étudiés	4	20	

2.4.3-Corrélation entre les signes échographiques de la TVP et l'élévation de la CRP initiale:

Tableau 14: fréquence des signes échographiques de la TVP dans le groupe 2

signes échographiques de la TVP	Fréquence (%)	Nombre de patients étudiés	Seuil de significativité Lors de la comparaison avec les patients des groupe 1 au Chi2
Thrombus flottant	21,42	14	Non réalisé
Thrombus obstructif	90,9	11	Non réalisé

Tableau 15: fréquence des signes échographiques de la TVP dans le groupe 1

signes échographiques de la TVP	Fréquence (%)	Nombre de patients étudiés
flottant	100	3
obstructif	X	0

Tableau 16: fréquence des signes échographiques de la TVP dans la population générale

signes échographiques de la TVP	Fréquence (%)	Nombre de patients étudiés
flottant	38,09	21
obstructif	92,85	14

Tableau 17: évolution de la CRP selon les signes échographiques de la TVP dans le groupe 2

signes échographiques de la TVP	Nombre de patients étudiés	patients dont la CRP diminuait	patients dont la CRP augmentait	patients dont la CRP stagnait	Seuil de significativité
Thrombus flottant	2	1	1	0	Non calculé
Thrombus adhérent	9	8	1	0	Non calculé
Thrombus obstructif	8	7	1	0	Non calculé
Thrombus non obstructif	1	0	1	0	Non calculé

Tableau 18: évolution de la CRP lors des thrombus flottants dans le groupe 1

signes échographiques de la TVP	Nombre de patients étudiés	patients dont la CRP restait normale	patients dont la CRP augmentait	Seuil de significativité
Thrombus flottant	3	1	2	Non calculé
Thrombus adhérent	0	0	0	Non calculé

2.4.3.1-thrombus adhérent ou flottant :

La fréquence des TVP dont le thrombus est flottant, dans le groupe 2 est rapportée dans le tableau 14.

La fréquence des TVP dont le thrombus est flottant, dans le groupe 1 est rapportée dans le tableau 15.

La fréquence des TVP dont le thrombus est flottant, dans la population générale est rapportée dans le tableau 16.

Le seuil de significativité de la comparaison (par un test du Chi²) de la fréquence des TVP dont le thrombus est flottant, entre les groupes 1 et 2 est rapporté dans le tableau 14.

L'évolution de la CRP lors des TVP dont le thrombus est flottant dans le groupe 2 est rapportée dans le tableau 17.

L'évolution de la CRP lors des TVP dont le thrombus est flottant dans le groupe 1 est rapportée dans le tableau 18.

Parmi les 5 patients qui avaient un thrombus flottant : 3 patients ont eu un écho doppler veineux de contrôle à J7. Pour les 2 patients dont le thrombus régressait à l'écho doppler veineux à J7, la CRP finale était inférieure à la CRP initiale (ou restait < à 10 mg/l). Le patient dont le thrombus était stable à l'écho doppler veineux à J7, avait une la CRP finale supérieure à la CRP initiale.

2.4.3.2-Obstructivité du thrombus :

La fréquence des TVP dont le thrombus est obstructif, dans le groupe 2 est rapportée dans le tableau 14.

La fréquence des TVP dont le thrombus est obstructif, dans le groupe 1 est rapportée dans le tableau 15.

La fréquence des TVP dont le thrombus est obstructif, dans la population générale est rapportée dans le tableau 16.

Le seuil de significativité de la comparaison (par un test du Chi2) de la fréquence des TVP dont le thrombus est obstructif, entre les groupes 1 et 2 est rapporté dans le tableau 14.

L'évolution de la CRP lors des TVP dont le thrombus est obstructif dans le groupe 2 est rapportée dans le tableau 17.

3- discussion :

Au cours de notre étude, nous avons pu répondre à nos 2 premiers objectifs, et partiellement à notre 3^{ème} objectif.

3.1- Syndrome inflammatoire basal lors des TVP.

3.1.1- fréquence de l'élévation de la CRP initiale lors des TVP :

Dans notre étude, la fréquence de l'élévation de la CRP lors des TVP est de 67,44%.

Ce résultat est obtenu après exclusion des patients qui ont une autre explication possible à l'inflammation que la phlébite.

Nous avons choisi, pour cette question, comme paramètre principal pour caractériser l'inflammation une CRP initiale mesurée entre J-2 et J3 (inclus).

Il était difficile, dans cette étude rétrospective, de recenser un nombre suffisant de patients qui avaient eu une mesure de la CRP à J0. Ainsi la demi vie de la CRP étant de 8 à 12 heures, il est possible que la fréquence de l'élévation de la CRP lors des TVP soit minorée.

Néanmoins, ROUMEN-KLAPPE et al [13] observent que, sous héparine, la CRP augmente de J0 à J2 puis diminue progressivement jusqu'à J5. Ainsi, notre choix de la CRP initiale reste quand même acceptable.

Le seuil d'élévation de la CRP retenu, est de 10mg/l. C'est la valeur seuil utilisée dans la plupart des études qui tentent de corréler l'inflammation et de la MTE.

Nos résultats sont comparables aux études de SYRJALA et al [33], de MASKELL et al [32] de BUCEK et al [34]. Tableau 19.

ROUMEN-KLAPE et al [13], constatent une fréquence de l'élévation de la CRP moins importante à 51%. La population étudiée est plus jeune avec une moyenne d'âge à 55,7 ans (pour mémoire, notre moyenne d'âge est de 68,24

ans). La fréquence des TVP proximales (90%) est plus importante que dans notre étude (90% contre 62,07%). La durée depuis le premier symptôme (8 jours) est la même dans cette étude que dans la notre.

Tableau 19 : Fréquence et valeur de l'élévation de la CRP initiale dans 7 études

	Nombre de patients qui avaient une TVP	Fréquence (%) de l'élévation de la CRP initiale	Exclusion des patients qui avaient une autre explication possible à l'inflammation que la CRP	Seuil d'élévation de la CRP (mg/l)	Valeur de la CRP initiale (mg/l)
THOMAS et al	18	100	non	10	X
WONG et al	56	84	non	10	X
SYRJALA et al	45	72	oui	5	23,44
MASKELL et al	40	60	non	10	25
BUCEK et al	73	75,4	oui	10	25
ROUMEN-KLAPPE et al	40	51	non	10	37,5
Notre étude	43 (gr.1 et 2)	67,44	oui	10	39,58

Deux études [25,26] observent une élévation de la CRP plus fréquente lors des TVP que dans la notre.

Cependant, la première étude (THOMAS et al [25]) porte sur un petit échantillon (population de 18 personnes atteintes d'une TVP). Parmi eux, 16 patients ont une autre explication possible à l'élévation de la CRP. Enfin aucune autre information sur la population de l'étude n'est communiquée.

Dans la 2^{ème} étude (WONG et al [26]), les patients qui ont une autre cause possible à l'élévation de la CRP n'ont pas été recherché ni exclus de l'étude. Cela peut majorer la fréquence du syndrome inflammatoire chez ces patients.

3.1.2- Valeur moyenne de la CRP initiale lors des TVP

La valeur moyenne, dans notre étude, de la CRP initiale lors des TVP (après exclusion des patients qui ont une autre explication possible à l'inflammation que la phlébite), est de 39,58mg/l.

Cette valeur est comparable à celle constatée lors de l'étude de ROUMEN-KLAPPE et al [13]. Tableau 19.

Par contre, elle est plus élevée que celles constatées lors des l'études de BUCEK et al [34], de SYRJALA et al [33] (Tableau 19) et de REITER et al [12]. Ce dernier rapporte une CRP initiale de 25mg/l.

Dans ces 3 études les échantillons comparés sont comparable au notre hormis la durée depuis l'apparition du premier symptôme qui est plus courte (5 à 6 jours).

3.2-Cinétique de la CRP sous anticoagulants lors des TVP accompagnées d'une élévation de la CRP :

3.2.1- Cinétique de la CRP sous anticoagulants lors des TVP dans le groupe 3 :

Dans le groupe 3, la cinétique de l'inflammation observée sur deux patients (sous anticoagulants) est comparable aux patients du groupe 2. En effet, la CRP régresse de 59,34% sur 4 jours.

L'un des patients voit sa CRP régresser totalement sous anticoagulants. On peut soit attribuer l'élévation de sa CRP initiale à son escarre au talon et à sa chirurgie de prothèse totale de hanche réalisée à J-20 ; Soit à sa maladie thromboembolique. Le fait que la CRP régresse totalement sur 4 jours, oriente plutôt vers un syndrome inflammatoire secondaire à la maladie thromboembolique.

L'évolution de la CRP du deuxième patient est stationnaire. Cette persistance de l'inflammation peut s'expliquer aussi par l'existence concomitante d'une infection urinaire non traitée (E. Coli à l'Examen Cytobactériologique des Urines) durant l'hospitalisation.

3.2.2- Cinétique de la CRP sous anticoagulants lors des TVP dans le groupe 2 :

Notre objectif est d'observer l'évolution de la CRP sous anticoagulants, lors des TVP, sur 7 jours. Cependant, il a été difficile de recenser, rétrospectivement, des patients dont la CRP avait été dosée à J0 et J6. Car la CRP était rarement dosée à ces jours fixes.

Pour observer la cinétique de la CRP (sous anticoagulants) la plus proche possible de la réalité, et sur le maximum de patients, nous avons choisis comme

CRP initiale : la CRP mesurée entre J-2 et J3 ; et la CRP finale était mesurée 7 jours (+/- 3 jours) après la CRP initiale.

Chez les patients du groupe 2, on constate une régression de la CRP en moyenne de 57,71%, parmi 19 patients et sur une durée moyenne de 5,8 jours sous anticoagulants. Cette différence est significative (Wilcoxon apparié : $P=0,0001$). Parmi ces 19 patients, 17 ont une CRP qui régresse et 2 patients ont une CRP qui augmente.

La persistance de l'inflammation chez le premier patient peut s'expliquer par l'existence d'un thrombus flottant qui restait stable à l'écho doppler veineux de contrôle à 7 jours.

Le 2^{ème} patient n'a pas bénéficié d'un l'écho doppler veineux de contrôle à 7 jours, il nous est donc impossible de vérifier si l'inflammation est secondaire à l'aggravation (ou à la persistance) du thrombus.

La régression de la CRP est plus importante dans notre étude que dans celle de ROUMEN-KLAPE et al [13] qui observent une diminution de la CRP, sous héparine, sur 6 jours (entre J0 et J5), de 42,66%.

Cette différence peut s'expliquer parfaitement : dans cette étude on retrouve une autre cause possible à l'élévation de la CRP (5 patients ont une néoplasie) que la maladie thromboembolique et ceux-ci n'avaient pas été exclus. La CRP régresse probablement moins du fait de la persistance de l'inflammation secondaire à une pathologie inflammatoire intercurrente de la TVP.

De plus, ROUMEN-KLAPE et al [13] observent la cinétique de la CRP chez les patients qui ont une CRP élevée à J0 mais aussi chez les patients dont la CRP à J0 est normale ; cette CRP normale à J0 ne peut donc pas régresser.

3.3-Corrélation des caractéristiques cliniques de la TVP (symptômes, type, signes échographiques) avec l'élévation de la CRP :

3.3.1-Corrélation des symptômes de la TVP avec l'élévation de la CRP initiale :

La fréquence de l'œdème ou de la douleur du membre inférieur lors des TVP n'est pas corrélée à l'élévation de la CRP initiale.

C'est la réaction inflammatoire locale dans la paroi veineuse, secondaire à la genèse de la thrombose ou la stase veineuse, qui est probablement à l'origine des symptômes locaux de la TVP.

L'existence d'une inflammation systémique secondaire à la TVP n'influence pas leur fréquence.

Par contre la fréquence d'une température axillaire $>$ à $37,6^{\circ}$ (qui est un signe d'inflammation systémique) lors des TVP est corrélée à l'élévation de la CRP initiale. (Chi2 : $p=0,029$). Tableau 3.

L'œdème des membres inférieurs est un signe quasi constant lors des TVP. Il est plutôt induit par la stase veineuse que par la vasodilatation secondaire à la l'inflammation.

La douleur est un signe d'inflammation locale expliqué par la sécrétion dans la paroi vasculaire de protéases et de radicaux libres par les leucocytes. L'œdème et la douleur ne sont pas des symptômes de l'inflammation systémique lors des TVP.

Nous ne pouvons pas comparer la fréquence de la CVC, de l'érythème ou, de l'élévation de la température cutané du membre inférieur, entre le groupe 1 et le groupe 2 parce que la recherche de ces items n'a pas été réalisée sur un

nombre suffisant de patients. Néanmoins, sur le test du Chi², il ne semble pas exister de corrélation entre la fréquence de chacun de ces symptômes lors des TVP et l'élévation de la CRP initiale.

La CVC est plutôt un signe de stase veineuse, ce n'est pas un symptôme d'inflammation locale.

Il serait intéressant de connaître la fréquence de l'élévation de la température cutanée ou, de l'érythème du membre inférieur dans les groupes 1 et 2 et de les comparer car ce sont des symptômes d'inflammation locale (via la vasodilatation).

Il n'est pas possible de comparer la fréquence de l'inflammation (liée à la TVP) entre les patients symptomatiques et les patients asymptomatiques. Certains symptômes n'étant pas recherchés chez plus de 50% de patients.

Pour la même raison il n'est pas non plus possible de comparer la fréquence de l'inflammation (liée à la TVP) entre les patients modérément symptomatiques (0 à 2 symptômes) et les patients très symptomatiques (3 à 5 symptômes).

3.3.2- Corrélation du type de la TVP avec l'élévation de la CRP :

3.3.2.1-Aspect proximal ou distal de la TVP :

Le caractère proximal des TVP n'est pas corrélé à l'élévation de la CRP initiale :

La fréquence des TVP proximales est plus importante dans le groupe 2 que dans le groupe 1. Cependant la différence n'est pas significative, le test du Chi2 manque probablement de puissance, du fait d'un nombre de patients trop faible.

La fréquence et la valeur de l'élévation de la CRP initiale, lors des TVP proximale sont plus importantes que lors des TVP distales. Cependant ces différences ne sont pas significatives probablement à cause d'un manque de puissance du test du Chi2 et du test de Wilcoxon, du à un nombre de patients trop faible. Tableau 20.

2 études observent également cette tendance :

SYRJALA et al [33] et BUCEK et al [34] rapportent une élévation de la CRP plus fréquente dans les TVP ilio fémorales que dans les TVP suro poplitées. Mais ces différence n'étaient pas significatives ($p=0,32$) dans la première étude [33]. Dans la seconde [34], on ne peut pas calculer le seuil de significativité.

SYRJALA et al [33] constatent également une élévation de la valeur de CRP plus importante dans les TVP proximales que dans les TVP distales à J0.

Tableau 20 : Fréquence et valeur de la CRP initiale selon le siège de la TVP.

	Nombre de patients étudiés	Fréquence (%) de l'élévation de la CRP initiale lors des TVP proximales	Fréquence (%) de l'élévation de la CRP initiale lors des TVP distales	Seuil de l'élévation de la CRP	Valeur de la CRP initiale (mg/l) lors des TVP proximales	Valeur de la CRP initiale (mg/l) lors des TVP distales	Seuil de significativité de la différence de la fréquence de l'élévation de la CRP initiale entre les TVP proximales et distales (Chi2)
SYRJALA et al	45	84	65	>5mg/l	35	15	P=0,32
BUCEK et al	73	82,60	63	>10mg/l	Non mesuré	Non mesuré	Non mesuré
Notre étude	43	62,07	50	>10mg/l	47,612	28,42	0,4586

3.3.2.2-Extension de la TVP :

Le caractère étendu des TVP n'est pas corrélé à l'élévation de la CRP initiale :

La fréquence des TVP étendues dans le groupe 2 est de 48,28%. Elle n'est pas significativement plus élevée (Chi 2 : 0,219) que dans le groupe 1 (28,57%). Cependant, elle tend à être plus importante. Encore une fois, test manque probablement de puissance à cause d'un nombre de patients trop faible.

La fréquence des TVP compliquées d'EP est plus importante dans le groupe 2 que dans le groupe 1. Cependant la différence n'est pas significative, le test du Chi2 manque probablement de puissance, du fait d'un nombre de patients trop faible.

Nous ne pouvons confronter nos résultats parce qu'aucune étude n'avait essayé de corréler l'extension de la TVP et l'existence d'une inflammation.

3.3.2.3-Existence d'une EP :

La complication d'une EP lors des TVP n'est pas corrélée à l'élévation de la CRP initiale :

La fréquence et la valeur de l'élévation de la CRP initiale lors des TVP compliquées d'EP étaient plus importantes que lors des TVP sans EP. Cependant ces différences ne sont pas significatives probablement à cause d'un manque de puissance du test du Chi2 et du test de Student, le nombre de patients étant trop faible.

La fréquence de l'EP dans le groupe 2 est plus importante que dans le groupe 1. Cependant la différence n'est pas significative, le test du Chi2 manque probablement de puissance, du fait d'un nombre de patients trop faible.

AUJESKY et al [42] rapportent une fréquence de l'élévation de la CRP à J0 similaire à la notre : 84,41%.

Elle est légèrement plus importante, dans cette étude, car le seuil de l'élévation de la CRP est plus bas (5mg/l), et car d'autres causes possibles à l'inflammation sont présentes (34 patients ont un cancer et 27 patients ont eu une chirurgie récente, ou un traumatisme important récent).

3.3.2.4-Extension de l'EP :

Le caractère étendu des EP compliquant la TVP n'est pas corrélé à l'élévation de la CRP initiale :

Il n'y a pas de différence significative concernant la fréquence des EP étendue lors des TVP entre les groupes 1 et 2 (Chi2 : 0,82).

De même, la fréquence et la valeur de l'élévation de la CRP initiale, lors des TVP compliquées d'EP étendue, n'est pas différente significativement de l'élévation de la CRP initiale, lors des TVP compliquées d'EP non étendues.

Nous ne pouvons pas comparer nos résultats parce qu'aucune étude n'a évalué la corrélation entre l'élévation de la CRP et l'importance de l'EP compliquant une TVP.

La fréquence des EP a tendance à être plus importante dans le groupe 2 que dans le groupe 1. 2 hypothèses peuvent expliquer ce phénomène :

- Les TVP accompagnées d'un syndrome inflammatoire sont peut être plus emboligènes que les TVP sans syndrome inflammatoire. En effet, dans la littérature, la formation du thrombus est à l'origine d'une réaction inflammatoire locale importante [5, 7, 8, 9, 10]. Lors d'une lésion endothéliale (consécutives, par exemple, à une stase veineuse importante) l'interaction entre les polynucléaires neutrophiles, les plaquettes et l'endothélium veineux induit une réaction inflammatoire locale. Cette inflammation semble agir comme un facteur de stabilisation et de consolidation du thrombus pour éviter son extension [43, 46, 49]. Ainsi on peut supposer que tant que le thrombus est instable et évolutif, l'inflammation persiste.

-Où alors l'élévation plus fréquente et plus importante de la CRP initiale lors des TVP compliquées d'EP est peut-être consécutive à l'association d'une inflammation secondaire à l'infarctus pulmonaire et de l'inflammation liée à la TVP. Cependant cette 2^{ème} hypothèse est moins satisfaisante parce que l'importance de l'amputation perfusionnelle n'influence pas la valeur et la fréquence de l'élévation de la CRP initiale ce qui devrait être le cas dans cette hypothèse.

3.3.3-Corrélation des signes échographiques de la TVP avec l'élévation de la CRP :

3.3.3.1-Adhérence du thrombus :

La fréquence des thrombus flottants dans le groupe 2 est de 21,42%. On ne peut pas la comparer avec la fréquence des thrombus flottants dans le groupe 1 car cet item n'est recherché que chez 3 patients dans ce groupe.

L'observation de la cinétique de la CRP réalisée sur 5 patients qui ont un thrombus flottant révèle une tendance à l'aggravation de l'inflammation.

En effet, 3 patients ont une CRP finale plus importante que la CRP initiale.

Parmi ces 5 patients, 3 patients seulement ont eu un écho doppler veineux de contrôle durant leur hospitalisation. Pour les 2 patients dont le thrombus régresse à l'écho doppler veineux, la CRP régresse également (ou reste normale). Au contraire, le patient dont le thrombus est stable à l'écho doppler veineux, a une la CRP qui continue de s'élever (sans que l'on ne trouve d'autre explication que l'extension du thrombus à cette inflammation persistante).

Par contre lors des thrombus adhérent, la CRP régresse chez la majorité des patients (8 patients parmi les 9 enregistrent une régression de la CRP sous anticoagulant).

L'inflammation semble persister (voire s'amplifier) tant que le thrombus n'est pas fixé. Cependant le nombre de patient dans cet échantillon est trop faible pour tirer des conclusions.

Le syndrome inflammatoire apparaît, là encore, comme un facteur de stabilisation du thrombus : tant que le thrombus s'amplifie, la paroi veineuse génère une inflammation locale dont l'objectif est la stabilisation de la thrombose.

Dans notre étude, il est précisé pour peu de patients si le thrombus est adhérent ou flottant de plus peu de patients ont bénéficié d'un écho doppler veineux de contrôle au moment de la mesure de la CRP finale. Il nous est donc impossible de comparer rigoureusement l'évolution de la phlébite et l'évolution de la CRP.

3.3.3.2-Obstructivité du thrombus :

Il est impossible de comparer la fréquence des thrombus obstructif entre les patients des groupes 1 et 2 car dans le groupe 1, cet item n'est pas précisé dans les dossiers médicaux.

CONCLUSION

L'inflammation est soupçonnée d'être un facteur favorisant de phlébite, néanmoins, la TVP génère son propre syndrome inflammatoire.

L'étude de la fréquence et de la valeur de l'élévation de la CRP (entre J-2 et J3) ; de sa cinétique sous anticoagulants ; et la recherche de sa corrélation entre les caractéristiques cliniques (les symptômes, le type, et les signes échographiques) de la TVP établit une base de données qualitative et quantitative.

Ces données permettent de comparer 2 populations de TVP : les TVP accompagnées d'un syndrome inflammatoire et les TVP sans syndrome inflammatoire.

Nous pouvons observer, dans notre étude, que l'inflammation est présente dans 67,44% des TVP, et lorsqu'elle est présente, la CRP régresse en moyenne de 57,71% sur une durée médiane de 5,8 jours.

L'inflammation n'est pas corrélée aux symptômes de la phlébite (oedème, douleur, augmentation de la température cutanée, CVC, érythème du membre inférieur) qui sont des signes d'inflammation locale ; mais elle est corrélée à l'élévation de la température axillaire qui est un signe d'inflammation systémique.

Les TVP inflammatoires semblent être plus souvent proximales et surtout plus souvent étendues ; de plus elles semblent être plus emboligènes que les TVP sans syndrome inflammatoire.

Enfin, nous avons constaté la présence d'un thrombus flottant, lors de l'absence de régression (voire l'augmentation) de la CRP sous anticoagulants dans certaines phlébites.

Nous pouvons ainsi supposer que :

-le syndrome inflammatoire, initialement constaté, est le plus souvent une conséquence de la TVP (plutôt qu'une cause). Il agit comme un facteur de stabilisation du thrombus : le syndrome inflammatoire persiste (voire s'amplifie) tant que la thrombose est évolutive (et continue de s'étendre) ou tant que le thrombus n'est pas fixé à la paroi veineuse. Ainsi la fréquence des EP plus importante lors des TVP accompagnées d'un syndrome inflammatoire serait due à un thrombus évolutif, non encore stabilisé par l'inflammation, et donc plus emboligène.

Il serait intéressant de vérifier cette hypothèse au cours d'une étude prospective sur un échantillon plus important pour préciser :

- si les TVP, accompagnées d'un syndrome inflammatoire, et dont la CRP ne régresse pas (si elle augmente ou stagne) ont un thrombus évolutif. Pour cela il faudrait dans un premier temps mesurer la CRP au moment du diagnostic de la TVP par écho doppler veineux des membres inférieurs ; puis il faudrait, dans un second temps, réaliser 8 jours plus tard une deuxième mesure de la CRP et un écho doppler veineux des membres inférieurs afin de corréler l'évolution du thrombus et la cinétique de la CRP,

-si les TVP inflammatoires sont plus emboligènes que les TVP non inflammatoires,

-si l'EP génère son propre syndrome inflammatoire (en comparant la fréquence et la valeur de l'élévation de la CRP entre les patients ayant une TVP associée à une EP, et les patients ayant une EP sans TVP),

-si la fréquence des TVP étendues est significativement plus importante lors des TVP accompagnées d'un syndrome inflammatoire.

Nous pouvons aussi supposer que c'est l'inflammation, facteur d'hypercoagulabilité, qui entretient la thrombogénèse, et tant que le syndrome inflammatoire persiste, la thrombose s'étend. Cependant, cette hypothèse est moins probable car chez la plupart des patients, la CRP régresse sous anticoagulants donc c'est le traitement de la TVP qui fait diminuer l'inflammation.

Enfin, il serait aussi intéressant de vérifier si il existe une corrélation entre l'inflammation et les symptômes de la phlébite sur un échantillon plus important, ainsi il serait aussi possible de comparer l'élévation du syndrome inflammatoire entre les TVP asymptomatiques, peu symptomatiques et très symptomatiques.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Darjinoff JJ. Les facteurs de risque de la thrombose veineuse profonde chez les patients opérés. Méta analyse des études épidémiologiques. Thèse Médecine Lyon 1992.
- 2- Trousseau A. Phlegmatia alba dolens. Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris volume 3. Paris :JB BALLIERE et fils;1865. p.654-712.
- 3- Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardin SL, Eldor A, Janbon C et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (Etude MEDENOX). N Engl J Med 1999;341:793-800.
- 4- Pottier P, Planchon B, Truchaud F, Pistorius MA, Furic I, Grolleau JY. Rationalisation des facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse en milieu médical polyvalent hospitalier : une étude prospective. J Mal Vasc 2000;25:241-9.
- 5- Wakefield TW, Wroblewski SK, Sarpa MS, Taylor FB Jr, Esmon CT, Cheng A, Greenfield LJ. Deep venous thrombosis in the baboon: an experimental model. J Vasc Surg 1991;14(5):588-98.
- 6- Palabrica T, Lobb R, Furie B, Aronovitz M, Benjamin C, Yen-Ming Hsu YM. Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets Nature 1992;359:848-51.
- 7- Wakefield T W, Strieter R M, Wilke C A, Kadell A M, Wroblewski S K, Burdick MD, Schmidt R, Kunkel S L, Greenfield LJ. Venous thrombosis–associated inflammation and attenuation with neutralizing antibodies to cytokines and adhesion molecules . Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 1995;15:258-68.
- 8- Wakefield TW, Strieter RM, Downing LJ, Kadell AM, Wilke CA, Burdick MD, Wroblewski SK, Phillips ML, Paulson JC, Anderson DC, Greenfield LJ. P-selectin and TNF inhibition reduce venous thrombosis inflammation. J Surg Res 1996;64(1):26-31.

- 9- Downing LJ, Wakefield TW, Strieter RM, Prince MR, Londy FJ, Fowlkes JB, Hulin MS, Kadell AM, Wilke CA, Brown SL, Wroblewski SK, Burdick MD, Anderson DC, Greenfield LJ. Anti-P-selectin antibody decreases inflammation and thrombus formation in venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1997;25(5):816-27;discussion 828.
- 10-Schaub RG, Simmons CA, Koets MH, Romano PJ 2nd, Stewart GJ. Early events in the formation of a venous thrombus following local trauma and stasis. *Lab Invest* 1984;51(2):218-24.
- 11-Simmons CA, Burdick MD, Schaub RG. Heparin inhibits fibrin, but not leukocytes, in a model of deep-vein thrombosis. *J Surg Res* 1987;43(5):468-75.
- 12-Reiter M, Bucek RA, Koca N, Dirisamer A, Minar E. Deep vein thrombosis and systemic inflammatory response: a pilot trial. *Wien Klin Wochenschr* 2003;115(3-4):111-4.
- 13-Roumen-Klappe EM, Den heijer M, Van Uum SH, Van Der Ven-Jongekrijg J, Van Der Graaf F, Wollersheim H. Inflammatory response in the acute phase of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2002;35(4):701-6.
- 14-Degand P. Eléments de régulation de la biosynthèse des protéines de l'inflammation. *Rev Med Interne* 1989;10:197-9.
- 15-Engler R, Bienvenu J, Chopin N. Recommandations de la commission des protéines sur le choix et l'intérêt respectif du dosage des protéines de la réaction inflammatoire. *Inf Scientif Biol* 1982;3:71-174.
- 16-Downing LJ, Strieter RM, Kadell AM, Wilke CA, Austin JC, Hare BD, Burdick MD, Greenfield LJ, Wakefield TW. IL-10 regulates thrombus-induced vein wall inflammation and thrombosis. *J Immunol* 1998;161(3):1471-6.
- 17-Pottier P, Planchon B, Truchaud F, Leftheriotis G, Herbert JM, Bressollette L et al. Development of an experimental model of pre-

- thrombosis in rats based on Wessler's principle using a calibrated venous stasis. *Blood Coag Fib* 2003;14:3-9.
- 18-Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Tracy RP, Aleksic N et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism : the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *Am J Med* 2002;113:636-42.
- 19-Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336(14):973-9. Erratum in: *N Engl J Med* 1997;337(5):356.
- 20-Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, Sakkinen P, Popper JS, Yano K et al. C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men. *Circulation* 2003;107:2016-20.
- 21-Ridker P M, Cushman M, Stampfer M J, Tracy, R P, Hennekens CH. Plasma Concentration of C-Reactive Protein and Risk of Developing Peripheral Vascular Disease *Circulation* 1998;97:425-8.
- 22-Blake G J, Ridker P M. Novel Clinical Markers of Vascular Wall Inflammation. *Circulation Research* 2001;89:763-71.
- 23-Pottier P, Planchon B, Pistorius MA, Grolleau JY. Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse chez des malades hospitalisés en médecine interne : une enquête cas-témoins sur 150 patients. *Rev Med Interne* 2002;23:910-8.
- 24-Pottier P, Planchon B, Pistorius MA, Grolleau JY. Facteurs de risque et incidence de la maladie thromboembolique veineuse en médecine interne : une étude descriptive prospective sur 947 patients hospitalisés. *Rev Med Interne* 2001;22:348-59.
- 25-Thomas EA, Cobby MJ, Rhys Davies E, Jeans WD, Whicher JT. Liquid crystal thermography and C reactive protein in the detection of deep venous thrombosis. *BMJ* 1989;299(6705):951-2.

- 26-Wong NA, Laitt RD, Goddard PR, Virjee J. Serum C reactive protein does not reliably exclude lower limb deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1996;76(5):816-7.
- 27-Downing LJ, Strieter RM, Kadell AM, Wilke CA, Greenfield LJ, Wakefield TW. Low-dose low-molecular-weight heparin is anti-inflammatory during venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1998;28(5):848-54.
- 28-Ekre HP, Naparstek Y, Lider O, Hyden P, Hagermark O, Nilsson T, Vlodavsky I, Cohen I. Anti-inflammatory effects of heparin and its derivatives: inhibition of complement and of lymphocyte migration. *Adv Exp Med Biol* 1992;313:329-40.
- 29-Dawes J. Interactions of heparins in the vascular environment. *Haemostasis* 1993;23(Suppl 1):212-9.
- 30-Rao AK, Niewiarowski S, James P, Holt JC, Harris M, Elfenbein B and Bastl C. Effect of heparin on the in vivo release and clearance of human platelet factor 4. *Blood* 1983;61:1208-14.
- 31-Gorski A, Wasik M, Nowaczyk M and Korczak-Kowalska G. Immunomodulating activity of heparin. *FASEB Journal* 1991;5:2287-91.
- 32-Maskell NA, Butland RJ. A normal serum CRP measurement does not exclude deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2001;86(6):1582-3.
- 33-Syrjala H, Haukipuro K, Kiviniemi H. Acute phase response and deep lower limb venous thrombosis. *J Clin Pathol* 1990;43(6):519-20.
- 34-Bucek RA, Reiter M, Quehenberger P, Minar E. C-reactive protein in the diagnosis of deep vein thrombosis. *British Journal of Haematology* 2002;119:385-9.
- 35-Krieger E, Van Der Loo B, Amann-Vesti BR, Rousson V, Koppensteiner R. C-reactive protein and red cell aggregation correlate with late venous function after acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2004;40(4):644-9.

- 36-Rutherford R B, Padberg F T, Comerota A J, Kistner R L, Meissner M H, Moneta G L. Venous severity scoring: An adjunct to venous outcome assessment. *J Vasc Surg* 2000;31:1307-12.
- 37-Nordstrom M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellstrom T . Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ* 1994;308:891-4.
- 38-Monreal M, Lafoz E, Casals A, Inaraja L, Montserrat E, Callejas JM, Martorell A. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis. A systematic approach. *Cancer* 1991;67(2):541-5.
- 39-Chraibi S, Bennis A, Kemmou O, Fadouach S, Tahiri A, Chraibi N. Thromboses veineuses profondes et cancers occultes. *Ann Cardiol Angéiol* 1997;46(3):145-9.
- 40-Bosson JL, Jiguet M, Belle L, Carpentier P, Franco A. Maladie thrombo-embolique veineuse et cancer : inventaire. *Actualités Vasculaires Internationales* 1993;11:18-20.
- 41-Pistorius MA, Le Menner G, Planchon B. Thromboses veineuses profondes et cancer. Evaluation à un an du bilan étiologique des patients hospitalisés en médecine interne 1994;19:273-7.
- 42-Aujesky D, Hayoz D , Yersin B , Perrier A, Barghouth G, Schnyder P, Bischof-Delaloye A, Cornuz J. Exclusion of pulmonary embolism using C-reactive protein and D-dimer. *Thromb Haemost* 2003;90:1198–203.
- 43-Stewart GJ. Neutrophils and deep venous thrombosis. *Haemostasis* 1993 ;23(Suppl 1):127-40.
- 44-Boisseau M.R. Valvules veineuses des membres inférieurs : problèmes hémodynamiques, biologiques et relations physiopathologiques. *J Mal Vasc* 1997;22:122-7.
- 45-Budd TW, Meenaghan MA, Wirth J, Taheri A. Histopathology of veins and valves of patients with venous insufficiency syndrom : Ultrastructure. *J Med* 1990;21:181-99.

- 46-Wakefield TW, Strieter RM, Prince MR, Downing LJ, Greenfield LJ. Pathogenesis of venous thrombosis: a new insight. *Cardiovasc Surg* 1997;5(1):6-15.
- 47-Stewart GJ. Neutrophils and deep venous thrombosis. *Haemostasis* 1993;23:127-40.
- 48-Nash GB. Adhesion between neutrophils and platelets: a modulator of thrombotic and inflammatory events. *Thromb Res* 1994;74(Suppl 1):S3-11.
- 49-Downing LJ, Strieter RM, Kadell AM, Wilke CA, Brown SL, Wroblewski SK, Burdick MD, Hulin MS, Fowlkes JB, Greenfield LJ, Wakefield TW. Neutrophils are the initial cell type identified in deep venous thrombosis induced vein wall inflammation. *ASAIO J.* 1996;42:677-82.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Quelques définitions.

Groupe 1 : patients qui avaient une TVP sans élévation de la CRP initiale (CRP mesurée entre J-2 et J3 ; et inférieure à 10 mg/l).

Groupe 2 : patients qui avaient une TVP accompagnée d'une élévation de la CRP initiale (CRP mesurée entre J-2 et J3 ; et supérieure ou égale à 10 mg/l) ; l'élévation de la CRP initiale ne s'expliquait que par la phlébite.

Groupe 3 : patients qui avaient une TVP accompagnée d'une élévation de la CRP initiale (CRP mesurée entre J-2 et J3 ; et supérieure ou égale à 10 mg/l) et dont l'élévation de la CRP initiale était expliquée par une autre cause possible que la phlébite. Cette autre cause possible au syndrome inflammatoire (néoplasie, maladie inflammatoire (arthrite, maladie de système) ou, maladie infectieuse) n'était pas traitée durant les 15 premiers jour de l'étude.

Groupe 4 : patients qui avaient une TVP mais qui n'étaient pas inclus dans les 3 autres groupes, la 1^{ère} CRP étant mesurée trop tardivement (après J3).

Population générale : ensemble de la population (la réunion des 4 groupes).

CRP initiale : CRP mesurée entre J-2 (inclus) et J+3 (inclus).

CRP finale : CRP mesurée 7 jours (+/- 3jours) après la CRP initiale.

Élévation de la CRP : CRP supérieure ou égale à 10 mg/l.

TVP proximale : TVP concernant l'un au moins des axes suivants : cave, iliaque ou fémoral.

TVP distale : TVP poplitée et/ou surale (tibiale antérieure, tibiale postérieure, fibulaire, soléaire ou jumelle). Sans atteinte des axes proximaux (cave, iliaque, ou fémoral).

TVP étendue : TVP s'étendant sur au moins 3 axes consécutif parmi les suivants : cave, iliaque, fémoral, poplité ou sural. Toute TVP étendue est obligatoirement proximale.

TVP non étendue : TVP s'étendant sur au plus 2 axes consécutif parmi les suivants : cave, iliaque, fémoral, poplité ou sural.

EP modérée : EP dont l'amputation perfusionnelle (à la scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion ou au scanner thoracique spiralé) est inférieure à 50 %.

EP étendue : EP dont l'amputation perfusionnelle (à la scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion ou au scanner thoracique spiralé) est supérieure ou égale à 50 %.

ANNEXE 2 : protocole d'étude.

Examen clinique :

-anamnèse :

- l'âge en années,
- le sexe : homme, ou femme,
- le motif de l'hospitalisation : TVP, EP ou autre motif,
- le symptôme révélateur de la MTE : la douleur du membre inférieur, l'œdème du membre inférieur, la douleur thoracique, la dyspnée, ou autre symptôme,
- le délai (en jours) depuis le 1^{er} symptôme de la MTE.
- le nombre d'ATCD personnels de TVP (compliquée ou non d'EP),
- le nombre d'ATCD personnels de TVP (compliquée ou non d'EP) depuis 1 an.

-examen clinique :

- la température axillaire retenue était température la plus élevée pendant les trois 1^{ers} jours d'hospitalisation en médecine interne (la température mesurée aux urgences n'était pas prise en considération devant la difficulté de la mesurer dans de bonnes conditions à l'arrivée du patient),
- Les signes cliniques de TVP retenus étaient :
 - le siège de la TVP : droite, gauche, ou bilatéral
 - la douleur du membre inférieur à la palpation : présente, absente, ou non précisée,
 - l'œdème du membre inférieur : présent, absent, ou non précisé,

-l'élévation de la température cutanée du membre (mesurée au dos de la main) : présente, absente, ou non précisée,

-la circulation veineuse collatérale sur le membre inférieur : présente, absente, ou non précisée,

-l'érythème du membre inférieur : présente, absente, ou non précisée.

- Les signes cliniques d'embolie pulmonaire recherchés étaient :

-la douleur thoracique,

-la dyspnée,

-l'absence de signes.

Examens complémentaires :

-Biologiques :

la CRP était mesurée à 2 reprises et datés en fonction de J0 :

-une mesure initiale (entre J-2 et J7),

-une mesure tardive 9 jours (plus ou moins 6 jours) après la mesure initiale de ce même paramètre,

-Morphologiques :

Le bilan de la MTE comprenait :

-une première échographie couplée au doppler veineux des membres inférieurs était réalisée au moment du diagnostic. Le thrombus était décrit selon :

- son siège : droit, gauche ou bilatéral,

- son extension : proximale, distale ou, étendue,

- son caractère obstructif ou non obstructif,
- son extrémité supérieure : adhérente, libre ou, flottante,
- son échogénicité : hypo, iso ou hyper échogène.

-puis une deuxième échographie couplée au doppler veineux des membres inférieurs était réalisée 7jours à 1 an après la première échographie couplée au doppler veineux des membres inférieurs ; afin d'évaluer l'évolution de la TVP sous anticoagulants : normalisation, régression, stabilisation ou aggravation de la phlébite.

-lors d'une suspicion clinique d'embolie pulmonaire, chaque patient bénéficiait d'une scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion (si la radiographie thoracique était normale) ou d'un scanner thoracique spiralé (si la radiographie thoracique était anormale ou si la scintigraphie pulmonaire n'était pas accessible), précisant : -l'existence ou non d'une embolie pulmonaire,

-son siège (droit ou gauche),

-et son importance : modérée ou étendue.

-recherche d'une autre cause au syndrome inflammatoire :

A la lecture des antécédents, de l'examen clinique complet et des examens complémentaires (au minimum : un ionogramme sanguin, un taux sanguin d'urée, une créatininémie, une radiographie thoracique et, une échographie ou un scanner abdominal), on précisait s'il existait une explication à l'élévation de la CRP, autre que la TVP.

On précisait, alors, s'il s'agissait d'une néoplasie, d'une maladie inflammatoire ou, d'une maladie infectieuse.

Traitement :

Chaque patient a bénéficié d'un traitement, dès le diagnostic de MTE : par héparine non fractionnée (héparinate de calcium ou héparinate de sodium), HBPM, fibrinolyse, thrombectomie ou, par AVK. La durée du traitement par anticoagulant devait se prolonger pendant au moins 2 semaines et était évaluée au cas par cas.

Le syndrome inflammatoire au cours de la thrombose veineuse profonde :

Cause ou conséquence ? Revue de la littérature.

Etude rétrospective à propos de 54 patients.

RESUME

Nous avons réalisé une étude rétrospective, pour évaluer la corrélation entre le syndrome inflammatoire et les thromboses veineuse profondes.

54 patients (21 hommes et 33 femmes), d'âge moyen 68,2 ans ont été inclus dans cette étude.

Le critère principal de jugement était l'élévation de la CRP (C-Reactive Protein) : sa fréquence et sa valeur moyenne était mesurée entre J-2 et J3 (J0 était le 1^{er} jour du traitement médical de la phlébite) ; sa cinétique était alors observée sur 7 jours (+/- 3 jours) ; et sa corrélation avec les caractéristiques cliniques de la phlébite (symptômes ; type proximal, distal ou étendue ; la présence et l'importance d'une embolie pulmonaire ; les signes échographiques) avait été évaluée. Le seuil de normalité de la CRP était fixé à 10mg/l.

La fréquence de l'élévation de la CRP (mesurée entre J-2 et J3) était de 67,44 % et sa valeur moyenne était de 39,58 mg/l. Lorsque la CRP était initialement élevée, elle régressait significativement ($p=0,0001$) de 57,71% sur une durée médiane de 5,8 jours. L'élévation de la CRP était corrélée à l'augmentation de la température axillaire ($p=0,029$) mais pas aux autres caractéristiques cliniques de la phlébite. Enfin, la CRP augmentait chez 3 patients parmi 5 qui avaient un thrombus flottant.

L'inflammation initiale parait être une plus souvent une conséquence de la thrombose veineuse profonde, qu'une cause.

MOTS-CLEFS

CRP
Maladie thromboembolique

Inflammation
Thrombose veineuse profonde