

Embolie pulmonaire avion

UNIVERSITE PARIS VAL-DE-MARNE
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNE 2007-2008

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : MEDECINE DU TRAVAIL

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2008 à Créteil

Par Léonard LANOY
Né le 5 mars 1973 à Paris

TITRE : Maladie veineuse thrombo-embolique et voyage aérien de courte durée : Réalités et perspectives

DIRECTEUR DE THESE : M. le Dr Alain Fisch

PRESIDENT DE THESE :
M. le Pr Jean-Claude Pairon

**LE CONSERVATEUR DE LA
BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE**

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-Claude Pairon,

Je le remercie vivement d'avoir engendré ma vocation pour la médecine du travail.
Merci d'avoir accepté de présider cette thèse.

A Monsieur le Docteur Alain Fisch,

Je le remercie d'avoir accepté de diriger, avec patience, ce travail de thèse. Un grand merci de m'avoir enseigné l'importance de la rigueur dans la pratique médicale.

A Monsieur le Professeur Bruno Housset,

Merci de m'avoir enseigné la pneumologie et de m'avoir permis de découvrir la médecine du travail dès mon externat. Je le remercie vivement d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A Monsieur le Professeur Bernard Maitre,
Merci d'avoir accepté de participer à ce jury.

SOMMAIRE

Pages	
1. INTRODUCTION	6
2. NOTRE CAS CLINIQUE	7
2.1 Antécédents	7
2.2 Histoire de la maladie	7
2.3 Examen clinique	9
2.4 Examens complémentaires	9
2.5 Evolution	10
2.6 Conclusion	10
3. LA MALADIE VEINEUSE THROMBO-EMBOLIQUE	12
Notions générales	12
Facteurs de risque	12
3.2.1 Constitutionnels	12
3.2.1.1. Anomalies de l'hémostase	12
a - Déficit en anti-thrombine III	12
b - Déficit en protéine C	14
c - Déficit en protéine S	15
d - Résistance à la protéine C activée	16
e - Augmentation du fibrinogène	16
f - Augmentation du facteur VIII	17
g - Augmentation du facteur XI	18
h - Augmentation du TAFI	18
i - Augmentation du facteur IX	19
Embolie pulmonaire avion	

j - Mutation du facteur II (variation G20210A)	19
k - Hyperhomocystéinémie	20
l - Syndrome des anti-phospholipides	20
3.2.1.2. Autres	20
a - Antécédents personnels ou familiaux de maladie thrombo-embolique	21
b - Age	22
c - Obésité	22
d - Pathologies cardiaques	23
e - Grossesse et puerpéralité	25
f - Cancer	26
3.2.2. Environnementaux	27
3.2.2.1 Tabac	27
3.2.2.2 Hormonothérapie	28
a - A visée contraceptive	28
b - A visée substitutive	29
3.2.2.3. Liés à la chirurgie ou après un polytraumatisme	30
3.2.2.4. Immobilisation	31
a - Alitement	31
b - Immobilisation par plâtre	32
c - Hémiplégie secondaire à un accident vasculaire cérébral	33
d - Station assise prolongée	34
4. LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE DU VOYAGE AERIEN	36
4.1. Le trafic aérien aujourd'hui	36
4.2. Données épidémiologiques	36

4.3. Particularités de la maladie thrombo-embolique due 40
au voyage aérien

4.3.1. Baisse de la pression atmosphérique 40
et hypoxie

4.3.2. La balance hydrique 43

4.3.3 Immobilisation 43

4.4. Mesures préventives 45

4.4.1. Primaires 45

4.4.2. Secondaires 48

5. CONCLUSION 50

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 52

FIGURES

- Figure 1 : Occupants des abris anti-aériens durant le « Blitz » 64

- Figure 2 : Schéma de l'hémostase 65

ANNEXES 66

- Annexe 1 : Communiqué de presse de l'Organisation de 66
l'Aviation Civile Internationale du 19 juin 2007

- Annexe 2 : Décret 2000-1030 du 18 octobre 2000 relatif à la 70
durée de travail du personnel navigant et modifiant certaines
disposition du code de l'aviation civile

1. INTRODUCTION

Depuis les années 50, le voyage aérien a été suspecté comme pouvant être facteur de risque de maladie veineuse thrombo-embolique.

En partant d'un cas clinique dans lequel des vols aériens de moyen courrier semblent à l'origine d'accident thrombo-embolique à répétition, nous allons commenter l'ensemble des facteurs de risque de maladie veineuse thrombo-embolique décrits jusqu'à présent dans la littérature, en distinguant les facteurs de risque constitutionnels d'une part et les facteurs environnementaux d'autre part.

Dans un second temps, nous détaillerons plus particulièrement les données concernant le voyage aérien en tant que facteur de risque de maladie veineuse thrombo-embolique : nous ferons ainsi la synthèse des données épidémiologiques publiées à l'heure actuelle, en expliquant les différents mécanismes pouvant être à l'origine de ce sur-risque et les diverses mesures préventives permettant de le diminuer.

2. NOTRE CAS CLINIQUE

M. L., 73 ans, consulte en novembre 2002 à la consultation de médecine interne du Centre Hospitalier Intercommunal de Villeneuve Saint-Georges pour exploration de quatre épisodes de syncopes survenus en cinq ans.

2.1 Antécédents

Dans les antécédents personnels médicaux du patient sont retrouvés un angor évoluant depuis 1996 (confirmé par une scintigraphie myocardique montrant une hypoperfusion réversible de la paroi inférieure du myocarde) et une bronchite chronique obstructive. Sur le plan chirurgical on note des interventions pour une cataracte bilatérale, une fracture de la malléole interne gauche et enfin un éveinage des membres inférieurs. Il existe également un tabagisme évalué entre 15 et 20 paquets-années, sevré depuis l'âge de 40 ans. Les antécédents familiaux sont dominés par l'existence d'une importante atonie respiratoire et cutanée.

M. L., chauffeur retraité d'une collectivité territoriale, est marié et père de cinq enfants. Il vit en Algérie. Le traitement habituel du patient comporte : Bi-tildiem 120, Discotrine 10, Kardegic 75 et Vastarel 20.

Histoire de la maladie

M. L. a présenté plusieurs épisodes de malaises avec perte de connaissance.

Le premier épisode a eu lieu 9 ans plus tôt. Un mois après son arrivée dans le sud algérien (voyage de 2 heures effectué en avion depuis Paris), le patient a été victime, sans circonstances déclenchantes, d'un malaise avec bouffées de chaleur et frissons suivi d'une perte de connaissance prolongée. Il a alors été admis dans un hôpital de proximité, où a été découvert un œdème inflammatoire rétro-malléolaire gauche. Un diagnostic de piqûre ou de morsure d'un animal venimeux aurait été porté. Le patient a repris conscience après 24 heures d'oxygénothérapie. Il est sorti après dix jours d'hospitalisation sans séquelles apparentes. Aucun traitement complémentaire n'a été mis en oeuvre.

Le deuxième épisode est survenu six ans plus tard, alors que le patient effectuait un pèlerinage à la Mecque.

M. L. s'y était rendu en avion en partance de Paris avec une escale à Francfort (durées de vol : Paris-Francfort : 1 heure ; Francfort - Djeddah : 4 heures). Deux semaines après son arrivée sur place est apparue une asthénie intense rapidement suivie sur le lieu du pèlerinage d'un malaise similaire à celui de l'épisode précédent. Le patient a alors été dirigé vers un poste sanitaire où il a reçu sommairement des bêta2-mimétiques, une oxygénothérapie et une hydratation orale. Les symptômes se sont rapidement amendés et le patient a quitté le poste avec un diagnostic de « coup de chaleur ».

L'été 2002, le patient a de nouveau séjourné dans le sud algérien après un voyage en avion comprenant deux vols, respectivement de deux heures et d'une heure. Après un séjour d'environ un mois sans particularité, il a présenté de nouveau brusquement, un malaise avec perte de connaissance prolongée (24 heures) pour lequel il a été hospitalisé durant une semaine. Le diagnostic retenu a alors été celui d'une ostéite du membre inférieur gauche pour laquelle il a été traité par une antibiothérapie par Augmentin, initialement parentérale avec un relais par voie orale quelques jours après, pour une durée totale d'un mois. L'évolution a été favorable. L'automne suivant, la fille de M. L. travaillant à l'hôpital de V. St. G., relate alors au Dr F. ses inquiétudes quant aux malaises à répétition de son père. Le Dr F., pressentant un contexte sous-jacent de possibles embolies pulmonaires survenant dans les suites de voyages en avion, fait part à Melle L. de l'intérêt d'une consultation spécialisée afin de faire le point. Melle L., inquiète, contacte alors son père de son propre chef et l'enjoint de revenir rapidement en France. Le patient décide alors de rentrer au plus vite par un des premiers vols disponibles.

Le Dr F., reçoit ainsi M. L. en consultation en novembre 2002 et décide, devant sa suspicion, de réaliser un bilan étiologique, ce d'autant plus que le patient venait de reprendre l'avion.

Examen clinique

- Le patient était apyrétique avec un état général conservé. Le poids était de 68 Kg.
- La fréquence cardiaque était normale à 60 battements par minute, la tension artérielle était mesurée à 110/60 mm Hg, la saturation artérielle en oxygène sous air ambiant était à 96%.
- Les bruits du cœur étaient réguliers, sans souffle. Il n'y avait pas de signe d'insuffisance cardiaque gauche ou droite.
- L'auscultation pulmonaire était claire et symétrique.
- Les mollets étaient souples et indolores.

Examens complémentaires

- Electrocardiogramme : rythme régulier, sinusal, sans trouble de la conduction ni de la repolarisation.
- Radiographie thoracique : surélévation de la coupole diaphragmatique droite ; pas de foyer parenchymateux.
- Echographie cardiaque : les cavités droites et gauches étaient de taille et d'échostructure normales, la fonction ventriculaire gauche était normale, il n'y avait pas d'hypertension artérielle pulmonaire.
- Biologie :
 - Hémogramme : normal
 - Ionogramme sanguin, fonction rénale et bilan hépatique : normaux
 - TP : 85% ; TCA : 32/33
 - CRP à 3,6 mg/l
 - Troponine < 0,5ng/ml
 - D-Dimères > 1000 ng/ml
 - Gaz du sang : pH à 7,40 ; discrète hypoxie à 73 mmHg ; normocapnie à 43,6 mmHg, CO2 total à 28 mmol/L.

Ces premiers examens et en particulier l'importante augmentation des D-Dimères en dehors de tout contexte inflammatoire ou infectieux ont confirmé l'hypothèse d'une pathologie thrombo-embolique.

Ainsi, une échographie veineuse des membres inférieurs a été réalisée, n'objectivant pas de thrombose veineuse profonde récente.

Enfin un angio-scanner spirale a permis de confirmer le diagnostic en mettant en évidence la présence de thrombus artériel pulmonaire au niveau des branches segmentaires et sous-segmentaires du territoire lobaire supérieur droit.

Devant ce diagnostic d'embolie pulmonaire, un bilan d'hémostase plus complet a été réalisé et retrouvait :

- l'absence de résistance à la protéine C activée,
- l'absence de mutation du facteur V Leiden,
- une diminution modérée de la protéine S (59% du taux de référence du laboratoire),
- l'absence de mutation du gène de la prothrombine
- l'absence de déficit en anti-thrombine III
- l'absence d'auto-anticorps anti-cardiolipine et anti-phospholipides

2.5 Evolution

Au vu du diagnostic d'embolie pulmonaire posé à l'angioscanner, un traitement anticoagulant a été instauré par héparine de bas poids moléculaire par voie sous-cutanée avec un relais par anti-vitamine K (Previscan).

2.6 Conclusion

L'histoire de ce patient nous a paru particulièrement intéressante à rapporter car, malgré des explorations poussées, aucun facteur de risque « classique » de maladie thrombo-embolique n'a été retrouvé. En effet, même si le dosage de la protéine S montrait une discrète diminution, celle-ci n'était pas suffisante pour expliquer des complications de type thrombo-embolique.

Les différents malaises présentés par M. L. semblent, de part leur grande similitude, être de la même origine. Origine très probablement de cause thrombo-embolique, car cela a été démontré après le dernier épisode par

la mise en évidence d'une embolie pulmonaire à l'angioscanner.

Ces épisodes étant à chaque fois survenus après un voyage en avion, nous suggérons cette hypothèse comme étant à l'origine de ces probables embolies pulmonaires à répétition. L'originalité de ce cas clinique repose sur le fait que les accidents thrombo-emboliques sont survenus après des vols courts et moyens courriers. Comme nous le montrerons par la suite, bien que la littérature abonde sur les possibles effets des vols longs courriers sur la survenue d'accidents thrombo-emboliques veineux, la place des vols courts est débattue.

3. LA MALADIE VEINEUSE THROMBO-EMBOLIQUE

Notions générales

La thrombose veineuse profonde est une maladie fréquente avec une incidence estimée à plus de 5 événements pour 10 000 individus par an. Sa gravité est marquée par son risque d'évolution vers une embolie pulmonaire pouvant atteindre 50% des cas lorsque le thrombus est situé dans la partie proximale des membres inférieurs.

L'apparition d'une thrombose veineuse obéit à un schéma impliquant plusieurs mécanismes comme l'a décrit Virchow dès le XIX^{ème} siècle.

La thrombose veineuse survient ainsi dans un contexte de stase sanguine, d'hypercoagulabilité ou de lésion de la paroi vasculaire. Bien que ces trois mécanismes soient le plus souvent présents, ils ne sont pas toujours associés. La stase veineuse en est l'élément prépondérant suivi de l'hypercoagulabilité consécutive à une anomalie des différents sites de l'hémostase (annexe), comme nous le détaillerons ci-après.

Facteurs de risque

3.2.1 Constitutionnels

3.2.1.1. Anomalies de l'hémostase

a - Déficit en anti-thrombine III

En 1965, Egeberg rapportait le cas d'une étude de plusieurs cas d'accidents thrombo-emboliques veineux survenus au sein d'une même famille norvégienne de 17 membres. 7 membres atteints présentaient des taux d'anti-thrombine III anormaux à 50,1% ($\pm 10\%$) pour un taux normal, élaboré à partir de 30 sujets sains, compris entre 71 et 131% (1).

En 1992, L'équipe de Pabinger (2) avait estimé la prévalence d'un déficit en anti-thrombine III à 2,8% parmi une population de 680 cas présentant un antécédent d'accident thrombo-embolique veineux. Cette prévalence chutait à 0,9% pour les patients présentant une cause génétique certaine à leur déficit en anti-thrombine III. En 1994, Tait et ses collaborateurs avaient mené une étude sur 9669 donneurs de sang, dans le but d'estimer la prévalence d'un déficit héréditaire en anti-thrombine III. Cette prévalence avait été estimée à 1,65/1000 (IC95% [0,9-2,27]). L'équipe distinguait l'existence de deux défauts distincts : le déficit de type I (Taux fonctionnel et immunologique bas) dont la prévalence était de 0,21/1000 et le type II (taux fonctionnel abaissé mais taux immunologique normal) dont la prévalence était de 1,45/1000 (3).

En 1999, Van Boven (4), dans une étude cas-témoins ayant pour but d'analyser le risque de survenue d'accident thrombo-embolique veineux au sein de familles connues pour présenter une thrombophilie, mettait en évidence un risque relatif ajusté à 25,9 (IC95% [3,1-216]) pour les sujets présentant un déficit en anti-thrombine III de type I par rapport aux sujets indemnes de cette affection.

L'équipe de la *Leiden Thrombophilia study*, en 1995, faisait également état d'un sur-risque pour les sujets porteurs d'un déficit en anti-thrombine III, bien qu'en termes moins élevés, car ils mettaient en évidence un risque relatif à 2,2 (IC95% [1,0-4,7]) (5).

Cependant, dernièrement, l'équipe de Folsom (6), dans le cadre d'une vaste étude prospective portant sur deux cohortes, n'est pas parvenu à confirmer ces résultats concernant un éventuel accroissement du risque de

thrombose chez les sujets déficitaires en anti-thrombine III : En effet, le risque relatif a été estimé à 0,93 (IC95% [0,41-2,11]) dans la première cohorte et à 0,96 (IC95% [0,19-5,0]) dans la seconde.

b - Déficit en protéine C

En 1981 Griffin et al (7) rapportaient l'histoire de trois hommes d'une même famille ayant souffert jeunes d'accidents thrombo-emboliques veineux. L'analyse plasmatique mettait en évidence des taux de protéine C variant entre 38 et 49% de la normale. La norme de référence était calculée à partir de 40 échantillons d'individus indemnes de toute pathologie thrombo-embolique (taux variant entre 71 et 154%, équivalents à $100\% \pm 2$ déviations standards).

En 1995, l'équipe de Tait publia les résultats d'une vaste étude de cohorte ayant pour but de déterminer la prévalence du déficit en protéine C au sein de la population générale. Sur les 9648 donneurs de sang, constituant l'effectif de la cohorte, les auteurs ont mis en évidence une prévalence, pour le déficit héréditaire en protéine C, égale à 1,45/1000 (IC95% [0,79/1000-2,43/1000]) (8).

La première étude prospective permettant de déterminer la prévalence du déficit congénital en protéine C parmi les patients victimes d'un accident veineux thrombo-embolique faisait état d'un chiffre à 1,17% (2).

En 1998, Martinelli et son équipe (9) signalaient, dans le cadre d'une étude rétrospective de type cas-témoins, un risque relatif de 7,3 (IC95% [2,9-18,4]) pour les sujets porteurs d'un déficit congénital en protéine C de développer une maladie veineuse thrombo-embolique.

Ces derniers résultats sont compatibles avec ceux retrouvés en 1995 par Koster (5), qui mettait en évidence un risque d'accident veineux thrombo-embolique, pour les patients atteints d'un déficit héréditaire en protéine C à 6,5 (IC95% [1,8-24]).

La seule étude prospective publiée à ce jour et visant à déterminer le risque attribuable au déficit en protéine C dans la survenue d'accidents thrombo-emboliques veineux au sein de la population générale, est à mettre à l'actif de Folsom (6). Il retrouvait ainsi, parmi les 14358 individus de la cohorte, 130 cas de maladie veineuse thrombo-embolique. La prévalence du déficit en protéine C (défini ici pour un taux inférieur à 2,0mg/l) s'élevait à 1,1% de la population étudiée. L'étude concluait ainsi à un risque relatif égal à 3,36 (IC95% [1,24-9,11]) et estimait le risque attribuable à 2,5%.

c - Déficit en protéine S

La protéine S, découverte en 1977, est le co-facteur de la protéine C activée dans l'inactivation des facteurs V et VIII. Elle agit ainsi comme anticoagulant naturel. Son déficit fut rapporté pour la première fois en 1984 comme possible cause de maladie veineuse thrombo-embolique par Comp et collaborateurs (10). L'équipe étudiait le plasma de deux frères ayant présenté des accidents veineux thrombo-emboliques à répétition et dont les tests biologiques usuels ne retrouvaient pas d'anomalie (en particulier le taux de protéine C). Ils ont finalement mis en évidence un taux de protéine S inférieur à 5%.

Faioni et son équipe publièrent en 1997 une étude cas-témoins ayant pour but d'estimer le risque de maladie veineuse thrombo-embolique due à un déficit en protéine S libre (11). En premier lieu furent déterminés les taux de référence en protéine S : en effet le taux normal varie en fonction du sexe. Ils estimèrent ainsi le taux minimal de référence à 60% pour les hommes et 49% pour les femmes. Sur les 317 cas de l'étude (patients ayant présenté, entre novembre 1994 et mars 1997, un accident thrombo-embolique veineux), 10 avaient un taux de protéine S inférieur à la normale. Quatre patients parmi les 317 patients du groupe contrôle présentaient eux aussi un déficit en protéine S. Les auteurs déterminèrent ainsi une prévalence du déficit en protéine S chez les patients atteints de maladie veineuse thrombo-embolique à 3,1% (IC95% [1,5-5,2%]) associée à un risque relatif de 2,4, mais non significatif (IC95% [0,8-7,9]).

Très récemment, Brouwer et coll ont publié une étude prospective (12) visant à déterminer le risque de survenue de maladie veineuse thrombo-embolique chez les patients porteurs d'un déficit héréditaire en protéine S de type I versus ceux atteints d'un déficit de type III. L'équipe retrouvait ainsi un risque relatif égal à 8,9 (IC95% [2,6-30]) pour les patients atteints du type I par rapport aux sujets contrôles et ne trouvait pas de sur-risque pour les sujets atteints de la variante de type III.

d - Résistance à la protéine C activée

En 1992, Dahlbäck et ses collaborateurs (13), s'intéressant aux membres d'une famille victimes d'accidents thrombo-emboliques veineux récurrents et pour lesquels aucune thrombophilie connue jusqu'alors n'était retrouvée, firent état d'un mécanisme déficient engendrant une réponse inadaptée à la protéine C activée. Bien qu'à l'époque l'hypothèse d'une anomalie liée à une mutation du facteur V fût écartée, le même auteur put prouver quelques mois plus tard que cette anomalie était bien liée à un défaut propre au facteur V lui-même (14). Cette hypothèse fut confirmée un an après par une équipe hollandaise de Leiden qui parvint à identifier la mutation responsable : une guanine substituée par une adénine au nucléotide 1691, entraînant le remplacement d'une arginine (en position 506) par une Glutamine d'où l'appellation FVQ506 ou encore facteur V Leiden (15).

En 1995, Ridker et son équipe (16), dans le cadre d'une étude de cohorte de 15000 hommes sains, retrouvèrent une prévalence de cette anomalie égale à 6% chez les hommes restés indemnes de tout accident cardio-vasculaire après 8 ans de suivi. De plus, l'analyse des cas de survenue d'accident thrombo-embolique veineux au sein de cette cohorte faisait alors état d'un risque relatif à 2,7 (IC95% [1,3-56], p=0,008).

e - Augmentation du fibrinogène

Pour la première fois en 1994, une équipe de la *Leiden Thrombophilia Study* (17), dans le cadre d'une étude cas-témoins portant sur 199 patients ayant présenté un premier accident thrombo-embolique veineux, mit en évidence un accroissement du risque de maladie veineuse thrombo-embolique en fonction du taux de fibrinogène plasmatique. Koster et son équipe calculèrent ainsi un odds-ratio à 1,4 (IC95% [1,02-1,95]) pour chaque gramme/litre de fibrinogène en excès par rapport à la normale.

Quelques années plus tard, la même équipe, toujours dans le cadre d'une étude cas-témoins, confirma l'existence de ce facteur de risque et permit de mieux le définir. C'est ainsi que, tout en écartant l'hypothèse d'un facteur de confusion lié à une possible augmentation du fibrinogène en rapport avec l'état inflammatoire dû à l'accident thrombo-embolique lui-même, Kamphuisen retrouvait un odds-ratio ajusté à 4,3 (IC95% [1,7-10,5]) pour un taux de fibrinogène supérieur à 5 grammes/litre (18).

L'analyse de la littérature ne permet malheureusement pas de retrouver d'étude prospective visant à mieux caractériser ce risque.

f - Augmentation du facteur VIII

En 1995, Koster et son équipe ont mené une étude cas-témoins ayant pour but de mettre en évidence de nouveaux facteurs de risque de maladie veineuse thrombo-embolique encore inconnus à une époque contemporaine de la découverte de facteurs de risque comme les déficits en protéine S et C, ainsi que la résistance à la protéine C activée (19). Ils ont établi un risque pour les individus présentant un taux circulant de facteur VIII activé supérieur à 1500 UI/l en comparaison aux sujets avec un taux normal (<1000 UI/l) ; l'odds-ratio a ainsi été calculé à 4,8 (IC95% [2,3-10,0]).

Les récents travaux d'une équipe allemande ouvrent la voie quant à la responsabilité d'une anomalie génétique dans l'accroissement du taux de facteur VIII (20). Les auteurs rapportent ainsi, dans le cadre de l'étude de 13 familles dont certains membres avaient été victimes d'accidents thrombo-emboliques veineux dans un contexte de taux de facteur VIII élevé, la mise en cause de deux régions candidates situées sur les chromosomes 5 et 11.

g - Augmentation du facteur XI

Meijers et ses collaborateurs, dans le cadre de la vaste étude hollandaise *Leiden Thrombophilia Study*, mirent en évidence un sur-risque de maladie veineuse thrombo-embolique pour les sujets présentant un taux anormalement élevé de facteur XI. Les résultats de cette étude rétrospective (474 patients victimes d'un premier accident thrombo-embolique veineux versus 474 témoins indemnes) faisaient état d'un odds-ratio (ajusté sur les autres facteurs de thrombophilie connus) égal à 2,2 (IC95% [1,5-3,3]) pour des taux circulants supérieurs à 1208 UI/l (21).

Il n'existe à l'heure actuelle pas de donnée permettant d'identifier une origine métabolique ou génétique à cette anomalie.

h - Augmentation du TAFI

Le TAFI, ou thrombin activable fibrinolysis inhibitor, est une protéine (carboxypeptidase B) inhibitrice de la fibrinolyse après avoir été activée par la thrombine.

En 2000, toujours dans le cadre de la *Leiden Thrombophilia Study*, Van Tilburg et son équipe (22), après avoir mis au point une méthode de mesure du taux de procarboxypeptidase B, rapportait un odds-ratio non ajusté à 1,7 (IC95% [1,1-2,5]) pour les individus présentant un taux de TAFI supérieur à 1220 UI/l (90^{ème} percentile de la normale) ; l'analyse multivariée prenant en compte les autres thrombophilies ne modifiait que peu l'odds-ratio (à 1,5, mais dont le degré de significativité n'était pas communiqué par les auteurs...).

Ce sur-risque a été confirmé récemment par une équipe autrichienne (23), qui, dans le cadre d'une étude à recrutement prospectif concernant 600 patients ayant présenté un premier épisode thrombo-embolique veineux, faisait part d'un risque relatif ajusté à 1,06 (à la limite de la significativité : IC95% [1,0-1,16]) de présenter un nouvel épisode thrombo-embolique veineux pour les individus aux antécédents de maladie veineuse thrombo-embolique et ayant des taux de TAFI supérieurs au 75^{ème} percentile (1140 UI/l pour les hommes et 1070 UI/l pour les femmes).

i - Augmentation du facteur IX

En 2000, une équipe de la *Leiden Thrombophilia Study* (24), conduit une étude cas-témoins ayant pour but de déterminer le risque de survenue d'accident thrombo-embolique veineux chez les sujets présentant des taux anormalement élevés de facteur IX (supérieurs à 1290 UI/l), en dehors de toute autre thrombophilie connue jusqu'alors. L'équipe comparait ainsi les taux de facteur IX chez 426 cas ayant présenté un accident thrombo-embolique veineux aux taux circulants de 473 témoins indemnes. Les résultats retrouvaient un odds-ratio ajusté égal à 2,7 (IC95% [1,7-4,2]) pour un taux circulant compris entre 1250 et 1500 UI/l, risque accru pour des taux supérieurs à 1500 UI/l avec un odds-ratio ajusté à 4,8 (IC95% [2,3-10,1]).

Il n'existe actuellement pas de connaissances précises pour identifier les causes de ces taux anormaux de facteur IX.

j - Mutation du facteur II (variation G20210A)

La variation G20210A, entraînant un accroissement du taux circulant de prothrombine, a été objectivée comme facteur de risque indépendant de maladie veineuse thrombo-embolique dès 1996 par Poort et ses collaborateurs (25). L'équipe, dans le cadre d'une étude cas-témoins, découvrit la mutation responsable et calcula un odds-ratio ajusté à 2,8 (IC95% [1,4-5,6]) pour les patients présentant la substitution d'une guanine par une adénine au niveau du nucléotide 20210 de la région 3' du gène de la prothrombine.

Dans le cadre d'une vaste étude impliquant onze centres de suivi à travers le monde, Rosendaal et son équipe faisaient état d'une grande disparité géographique quant à la prévalence de cette mutation parmi la population indemne de pathologie veineuse thrombo-embolique. Ainsi, ils calculaient une prévalence en Europe du Sud de 3% (IC95% [2,3-3,7%]), de 1,7% en Europe du Nord (IC95% [1,3-2,2]) et signalaient l'extrême rareté parmi les populations originaires d'Afrique ou d'Asie (26).

La seule étude prospective publiée à ce jour s'intéressant au risque, pour des sujets porteurs de la mutation G20210A, ayant un apparenté au premier degré porteur de la mutation avec un antécédent thrombo-embolique veineux, de développer eux-mêmes un accident thrombo-embolique veineux, ne permet pas de conclure à un sur risque (le risque relatif étant non significativement augmenté à 3,1, IC95% [0,3-29,6]) (27).

k - Hyperhomocystéinémie

L'hyperhomocystéinémie est fréquemment due à une cause métabolique (carence en folates en vitamines B6 ou B12), mais peut aussi être d'origine héréditaire.

En 1994, Goyette (28) faisait état de l'isolation d'une première mutation responsable d'un déficit en méthylentetrahydrofolate réductase : découverte ne tardant pas à être complétée par l'isolation de nouvelles variantes (29).

La mutation la plus fréquente porte sur la substitution d'une alanine par une valine (MTHFR 677T), anomalie présente à l'état homozygote chez près de 5% des individus sains (30).

Les données de la littérature divergent quant à l'évaluation du sur-risque présenté par des taux anormalement hauts d'homocystéine. Ainsi, la publication de Ray en 1998 d'une méta-analyse s'intéressant à neuf études

cas-témoins montrait un odds-ratio à 2,95 (IC95% [2,08-4,17]) (31). Au contraire, une récente étude prospective (32) ne retrouvait pas de sur-risque pour les individus hétérozygotes pour la mutation 677T (risque relatif à 1,1 ; IC95% [0,8-1,5]), ni même pour les sujets homozygotes (risque relatif à 1,0 ; IC95% [0,6-1,7]).

1 - Syndrome des anti-phospholipides (APLA)

Les antiphospholipides constituent un groupe hétérogène d'anticorps communément séparés, selon la méthode de détection biochimique, en anticoagulants circulants de type lupique et en anticardiolipine.

En 1995, une équipe canadienne publia une étude tentant de déterminer le risque de survenue d'un accident thrombo-embolique veineux chez les individus porteurs d'APLA (33). Cette étude incluant 65 cas avérés de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire (chez des sujets indemne de lupus) faisait état d'un sur-risque uniquement pour les patients porteurs d'un anticoagulant de type lupique (odds-ratio égal à 9,4 ; IC95% [2,1-46,2]). Le fait d'avoir des anticorps anticardiolipines n'était pas un facteur de risque (odds-ratio à 0,7 ; IC95% [0,3-1,7]).

En 1997, dans le cadre d'une méta-analyse portant sur 18 études ayant pris en compte l'association maladie veineuse thrombo-embolique et présence d'anticoagulant de type lupique d'une part, et sur 14 études s'étant intéressées à l'association maladie veineuse thrombo-embolique et présence d'anticorps anticardiolipines d'autre part, l'équipe de Wahl faisait état d'un sur-risque prédominant pour les individus présentant des anticoagulants de type lupique avec un odds-ratio calculé à 5,61 (IC95% [3,80-8,27]). Les sujets avec anticardiolipines avaient un risque présent également de manière significative mais moins élevée (odds-ratio à 2,17 ; IC95% [1,51-3,11]) (34).

3.2.1.2. Autres

a - Antécédents personnels de maladie thrombo-embolique

Une récente étude suédoise, publiée en 2000 (35), fait état d'un risque élevé de nouvel épisode thrombo-embolique en cas d'antécédent personnel de phlébite. L'étude a consisté à suivre prospectivement 738 patients atteints d'une phlébite pendant une durée de 3,7 à 8,8 ans (période d'inclusion de 1988 à 1993). 147 patients ont présenté une récurrence. Les facteurs de risque pris en compte dans l'analyse multivariée incluaient la présence d'un cancer connu, un antécédent de chirurgie récente, une immobilisation prolongée, la durée d'anticoagulation orale ayant suivi le premier épisode, le siège de la phlébite, et enfin l'antécédent personnel d'un précédent épisode de maladie veineuse thrombo-embolique. Les résultats retrouvaient ainsi un risque relatif ajusté de 1,71 (IC 95% [1,16-2,52], $p < 0,01$).

b - Age

Une importante étude ayant pour but de déterminer l'incidence de la maladie thrombo-embolique a été réalisée de 1998 à 1999 à Brest (36). Elle consistait à dénombrer le nombre de cas de maladie thrombo-embolique apparus sur un an. Dans ce but, tous les praticiens impliqués dans le diagnostic de maladie veineuse thrombo-embolique sur l'agglomération de Brest furent sollicités, leur accord fut unanime. Tout en confirmant l'incidence globale habituellement retrouvée dans les différentes études (1,83/1000/an, IC95% [1,69-1,98]), l'équipe conduite par Oger fait surtout état d'un accroissement du risque parallèlement à l'âge avec pour la tranche d'âge des plus de 75 ans, une incidence approchant les 1%. Toutefois, comme le soulignait dès 1997 Rosendaal (37) dans une revue de la littérature consacrée à la maladie thrombo-embolique chez le sujet jeune, la thrombose veineuse est avant tout due à une accumulation de facteurs. Ainsi, il est concevable que cette incidence accrue parmi les personnes âgées soit due à une accumulation au fil du temps de plusieurs facteurs de risque. Cette notion a d'ailleurs été confirmée par une étude cas-témoin, publiée par Samama dans laquelle le nombre moyen de facteurs de risque retrouvés par patient était de 1,70 ($\pm 0,05$) alors qu'il n'était que de 0,78 ($\pm 0,04$) chez les témoins (38).

c - Obésité

L'obésité fut suspectée dès 1983 dans le cadre de l'étude Framingham comme facteur de risque d'embolie pulmonaire (39). La première étude rétrospective visant à identifier l'obésité comme facteur de risque indépendant a été publiée en 1999 par une équipe de la Mayo Clinic (40). Elle consistait à étudier à partir de 7227 autopsies réalisées de 1985 à 1996 les décès imputables à une embolie pulmonaire (433 patients) sans facteurs de risque cliniques ou environnementaux de maladie veineuse thrombo-embolique, soit 36 patients. Ce dernier groupe comprenait significativement plus de patients ayant un index de masse corporelle (poids/taille²) supérieur à 30 que le groupe contrôle (67% versus 14%, soit $p < 0,0001$). Les sujets contrôles étaient appariés sur l'âge, le sexe, le caractère brutal du décès, l'absence d'antécédent de maladie thrombo-embolique (antérieure ou présente lors de l'autopsie) et l'année de décès. Une récente et vaste étude prospective, publiée en 2002 et conduite de 1987 à 1998 aux Etats-Unis, comprenant 19293 patients retrouvait la présence de 215 affections de type maladie veineuse thrombo-embolique, soit une incidence de 1,45/1000/an (IC95% [1,27-1,68]). Parmi ces derniers cas, la prévalence de l'obésité était de 26%. Le risque relatif était estimé à 2,27 (IC95% [1,57-3,28]) pour un index de masse corporelle supérieur à 30 (41).

d - Pathologies cardiaques

- Insuffisance cardiaque gauche :

Dès 1950 Anderson et Hull suggéraient un surrisque de maladie veineuse thrombo-embolique pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive et soulignaient l'effet bénéfique d'un traitement par Dicoumarol (42).

Il fallut attendre 2001 pour que paraisse la première étude approfondie visant à quantifier ce risque. Howell et ses collaborateurs rapportaient ainsi, dans le cadre d'une étude cas-témoins (respectivement 106 et 603 patients) un odds ratio ajusté à 2,6 (IC95% [1,4-4,7]) et mettaient en évidence un facteur aggravant, à savoir une baisse importante de la fraction d'éjection : odds ratio ajusté à 38,3 (IC95% [9,6-152,5]) pour les patients ayant une fraction d'éjection inférieure à 20% (43).

Ces résultats sont compatibles avec ceux parus dans le cadre de l'étude *Sirius* qui retrouvait un odds ratio à 2,93 (IC95% [1,55-5,56], $p < 0,01$) (38).

- Infarctus du myocarde

Dès 1970, Murray et ses collaborateurs, dans le cadre d'une étude prospective mais limitée par le faible nombre de cas, révélèrent une incidence importante (12/35) du nombre de phlébites apparaissant dans les suites d'un infarctus du myocarde, cette incidence n'étant pas modifiée par l'instauration d'un traitement anti-coagulant dans les suites immédiates de l'infarctus (44).

Une étude similaire fut relatée peu de temps après par Nicolaidis qui, tout en retrouvant une incidence élevée à 19%, signalait une relative protection de l'anti-coagulation administrée dans les suites immédiates de l'infarctus quant au risque de survenue d'une phlébite (5,5% de patients atteints d'une phlébite et bénéficiant d'anticoagulants versus 38% pour ceux n'ayant pas eu cette prophylaxie) (45).

Enfin, signalons l'étude de Simmons (46), similaire aux précédentes et retrouvant une incidence de 27% : résultat à relativiser compte tenu de l'absence de connaissance du statut des patients quant à un éventuel traitement anti-coagulant reçu préalablement à l'inclusion.

La revue de la littérature ne permet malheureusement pas de mentionner d'étude prospective prenant en compte, dans le cadre d'une analyse multivariée, les facteurs de risque classiques de maladie veineuse thrombo-embolique, en particulier la part liée à l'alitement.

e - Grossesse et puerpéralité

Une vaste étude rétrospective conduite en Ecosse sur 72000 accouchements retrouvait en 1997 une incidence de phlébite dans la période du post partum à 0,50% (IC95% [0,34-0,66]) et d'embolie pulmonaire à 0,07%

(IC95% [0,01-0,13]) (47). Les données cliniques et biologiques disponibles ne permettaient pas de retrouver de facteur de risque usuel de maladie veineuse thrombo-embolique dans presque 30% des cas, et lorsqu'elle était présente l'anomalie de l'hémostase la plus fréquemment retrouvée était le déficit en anti-thrombine III (12% des cas).

Très récemment fut publiée la première étude prospective permettant de quantifier le risque relatif et l'incidence de maladie veineuse thrombo-embolique au cours de la grossesse et du post partum. Heit et son équipe (48) firent état d'un risque relatif de 4,29 (IC95% [3,49-5,22], <0,001) (grossesse et post-partum confondus), avec un risque prépondérant pendant le premier trimestre après l'accouchement : le risque relatif était alors de 5,33 (IC95% [3,55-8,02], p<0,001) par rapport à la seule période de la grossesse. L'incidence de maladie veineuse thrombo-embolique pour les femmes parturientes est estimée à 95,8/100000/an (IC95% [67,1-132,7]) et est cinq fois plus importante après l'accouchement : 511,2/100000/an. Cette étude s'étendant sur une période de 30 ans (1966 à 1995), il est intéressant de noter que c'est surtout l'incidence de l'embolie pulmonaire du post partum qui a fortement diminué. Une des explications pouvant expliquer cette nette décroissance est la mobilisation de plus en plus précoce des femmes après l'accouchement avec des durées d'hospitalisation de plus en plus courtes.

Il n'existe malheureusement aucune étude prospective prenant correctement en compte tous les facteurs de risque connus en particulier ceux liés à un trouble de l'hémostase.

f - Cancer

Plusieurs facteurs peuvent expliquer que le cancer soit facteur de risque de maladie thrombo-embolique, comme la compression veineuse liée à la tumeur elle-même mais aussi les anomalies de la coagulation induites par le processus tumoral. Celles-ci sont de deux types, soit liées à un défaut de synthèse hépatique soit dues à un excès de consommation (49).

Il faut distinguer deux situations. En premier lieu le cas des cancers évolutifs déjà connus comme l'avait déjà signalé Trousseau à la fin du XIXème siècle (50).

Une récente étude cas-témoin conduite aux Pays-Bas de 1999 à 2002 et incluant 3220 patients atteints d'une pathologie veineuse thrombo-embolique concluait à un odds ratio ajusté à 4,3 (IC95% [3,3-5,6]) correspondant à 389 cas de patients porteurs d'un cancer connu à la date de survenue de l'accident thrombo-embolique veineux pour 69 dans le groupe contrôle (51), de plus l'analyse multivariée soulignait que ce risque varie selon le type de tumeur, avec par ordre décroissant les cancers hématologiques (odds ratio ajusté à 28,0 (IC95% [4,0-199,7])), suivis des tumeurs pulmonaires (odds ratio à 22,2, IC95% [3,6-136,1]) et des cancers colo-rectaux (odds ratio à 16,4 ; IC95% [4,2-62,7]).

Le stade évolutif revêtait une importance particulière, l'étude retrouvant un odds-ratio de 19,8 (IC95% [2,6-149,1]) pour les patients porteurs de métastases comparés aux patients atteints de cancer mais indemnes de localisations secondaires et de 58 (IC95% [9,7-346,7]) comparés aux patients indemnes de néoplasie.

En second lieu, il est intéressant de noter l'importance du nombre de cancers occultes découverts à l'occasion d'un bilan effectué dans le cadre d'un accident veineux thrombo-embolique. Cette hypothèse avait déjà évoquée en 1952 par Wright (52) et vérifiée dans le cadre d'une vaste enquête prospective menée dès 1987 dans laquelle l'équipe de Goldberg retrouvait, pour un patient atteint d'un accident veineux thrombo-embolique, un risque relatif de 2,7 (IC95% [1,5-4,7], p<0,001) de développer un cancer en comparaison des patients indemnes de maladie veineuse thrombo-embolique (53).

En 1994, une étude suédoise, tout en confirmant le risque de découverte d'un cancer occulte lors du bilan de maladie veineuse thrombo-embolique (diagnostic de cancer posé dans les 6 mois suivant la découverte d'une phlébite multiplié par 2,5 par rapport aux patients indemnes de phlébite ; IC95 % [1,7-3,7], p<0,0001), s'interrogeait déjà quant au bien fondé et au choix du bilan à effectuer systématiquement à la recherche d'une affection maligne (54). En effet, la découverte du cancer occulte intervient souvent à un stade tardif de la pathologie tumorale : 40 % de métastases et 25 % d'extension régionale retrouvées dans une étude prospective danoise (55). L'intérêt d'un dépistage exhaustif ne paraît pas non plus toujours évident comme l'a montré une récente étude prospective italienne dans laquelle Piccioli ne conclut qu'à un abaissement du délai moyen de dépistage (11,6 mois versus 1 mois, p<0,001) sans réel bénéfice en terme de mortalité (56).

3.2.2. Environnementaux

3.2.2.1 Tabac

Pendant des décennies, le tabac était considéré comme facteur de risque indépendant de maladie veineuse thromboembolique sans que cela n'ait fait l'objet d'études rigoureuses.

Bien que Hansson (57), dans le cadre d'une étude prospective d'une cohorte d'hommes nés en 1913, concluait en 1999 à un risque relatif ajusté égal à 2,82 (IC 95% [1,30-6,13] ; p=0,009) pour les fumeurs de plus de quinze cigarettes par jour, plusieurs études récentes semblent infirmer cette notion.

Ainsi Heit et ses collaborateurs, dans une étude rétrospective parue en 2000, ne retrouvent pas d'association significative entre tabac et maladie veineuse thromboembolique, les fumeurs actifs ou sevrés ne présentant un odds ratio que de 1,15 non significatif (IC95% [0,89-1,49]) (58).

Cette constatation a d'ailleurs été récemment confirmée par Tsai (41) dans le cadre d'une vaste étude prospective incluant 20 000 patients, où les auteurs ne mettent pas en évidence de relation significative (risque relatif égal à 1,02 (IC 95 [0,75-1,40]) pour les anciens fumeurs et un risque relatif égal à 1,03 (IC 95% [0,71-1,49]) pour les fumeurs actifs.

3.2.2.2 Hormonothérapie

a - A visée contraceptive

A la fin des années 60, Vessey signalait déjà, au terme d'une étude cas-témoins conduite dans l'agglomération londonienne, une surreprésentation de la prise de contraceptif oral de type oestro-progestatif chez les femmes hospitalisées pour un accident veineux thrombo-embolique par rapport aux témoins hospitalisés pour une autre cause (45 % versus 9%, p<0,001) (59).

La première étude ayant pour but de déterminer si l'accroissement du risque était corrélé à la dose d'œstrogènes contenue dans les pilules contraceptives, fut publiée au début des années 90 par Gerstman.

L'auteur et son équipe montraient un risque relatif de 2 à la limite de la significativité (IC95% [0,9-4] p=0,07) pour les femmes recevant 50 microgrammes d'œstrogènes, un risque relatif de 3,2 (IC95% [2,4-4,3], p<0,001) pour les femmes recevant plus de 50 microgrammes d'œstrogène en comparaison aux femmes recevant moins de 50 microgrammes d'œstrogène par jour. Ces résultats laissaient ainsi suggérer une relation de type dose-effet (60).

L'équipe de Douketis (61), après une revue de la littérature sur plus de cinquante études, concluait à un risque environ trois fois plus élevé de développer un accident thrombo-embolique veineux pour les utilisatrices d'une contraception oestroprogestative (sans inclure les pilules de troisième génération) par rapport aux femmes n'en utilisant pas.

Les pilules dites de troisième génération (c'est à dire contenant du desogestrel ou du gestodène en remplacement du levonorgestrel) présenteraient un risque plus important (odds ratio variant entre 1,7 et 2,0) par rapport aux pilules de deuxième génération. Ainsi Kemmeren et ses collaborateurs font état, dans le cadre d'une méta-analyse des études conduites jusqu'en 1995, d'un odds ratio ajusté de 1,7 (IC95 % [1,4-2,0]) (62).

L'équipe de Jick, dans le cadre d'une étude prospective conduite de 1993 à 1999, montre des résultats tout à fait comparables (risque relatif ajusté à 1,9 ; IC 95% [1,3-3,9]) (63).

b - A visée substitutive

En 1996, parurent dans le Lancet, 3 études visant à estimer le risque de maladie veineuse thrombo-embolique chez les femmes ménopausées bénéficiant d'une hormonothérapie substitutive. Dans la première (64), Daly faisait état, dans le cadre d'une étude cas témoins, d'un surrisque à 3,5 (odds ratio à 3,5 ; IC95% [1,8-7,0]).

Quant à Jick, toujours dans le cadre d'une étude cas-témoins, il trouvait des chiffres similaires (odds ratio à 3,6 ; IC95% [1,6-7,8]) et soulignait l'importance de la relation dose/effet avec un odds ratio à 6,9 (IC95 %

[1,5-33]) pour les femmes bénéficiant d'une dose quotidienne d'oestrogène supérieure à 1,25 milligrammes (65). Enfin Grodstein, cette fois dans le cadre d'une étude de cohorte étudiant le risque de survenue d' embolie pulmonaire chez les femmes sous hormonothérapie substitutive ou contraceptive révélait un risque relatif ajusté à 2,1 (IC 95 % [1,2-3,8]) (66).

Une récente étude cas- témoins publiée par Smith (67) souligne l'importance du type d'oestrogénothérapie administrée quant au risque de survenu d'accident thromboembolique veineux. Il semblerait que les femmes utilisatrices d'un traitement hormonal substitutif comprenant des oestrogènes estérifiés au contraire des oestrogènes conjugués ne présentent pas de sur-risque par rapport aux femmes ménopausées ne bénéficiant pas d' oestrogénothérapie. L'équipe retrouvait ainsi des odds ratio ajustés, respectivement à 0,92 (IC 95 % :0,69-1,22) et à 1,65 (IC 95% :1,24-2,19).

Enfin, signalons l'importance de l'effet cumulatif de certains facteurs de risque chez les femmes ménopausées bénéficiant d'une hormonothérapie substitutive. Ainsi, l'équipe de Cushman a récemment mené un essai thérapeutique de 1993 à 1998 portant sur 16608 patientes, en double aveugle (placebo versus hormonothérapie substitutive par oestro-progestatifs per os). Le risque relatif a été estimé à 5,61 (IC95% [3,12-10,11]). Ainsi, tout en confirmant l'augmentation du risque de maladie veineuse thrombo-embolique chez les femmes sous traitement hormonal substitutif, il souligne aussi l'augmentation sensible du risque chez les femmes obèses sous traitement hormonal substitutif (RR à 5,61 ; IC95% [3,12-10,11]) (les femmes obèses sous placebo ayant un RR significatif à 2,87). De même, l'association du traitement hormonal chez les patientes porteuses d'un facteur V Leiden aboutissait à une augmentation du risque (odds ratio à 6,69 ; IC 95% [3,09-14,49]), alors que les patientes sans traitement hormonal substitutif, porteuses de la même anomalie présentaient un odds ratio à 2,12 (IC95% [0,41-10,97]) (68).

3.2.2.3. Liés à la chirurgie ou après un polytraumatisme

La chirurgie orthopédique est la chirurgie la plus souvent incriminée comme facteur de risque de maladie veineuse thrombo-embolique.

Dès 1973, Cohen et son équipe publièrent un travail prospectif, certes limité par un faible nombre de sujets (69), ayant pour but de déterminer l'incidence des thrombophlébites apparues après une chirurgie du genou. Sur 35 patients, 20 (soit 57%) présentaient une veinographie pathologique montrant des signes de thrombose récente (la plupart des patients ayant bénéficié d'une phlébographie pré-opératoire).

Bien que l'anticoagulation préventive soit maintenant de pratique courante en post-opératoire, le risque de maladie veineuse thrombo-embolique est encore majeur comme l'a démontré un travail de la *Leiden Thrombophilia Study* portant sur plus de 900 sujets avec un odds ratio estimé à 5,9 (IC95% [3,4-10,1]), toutes chirurgies confondues (70).

Le polytraumatisme fait partie des situations les plus à risque d'accident thrombo-embolique veineux. Ainsi, l'étude portant sur une cohorte de 349 patients victimes d'un polytraumatisme, admis de 1989 à 1991 au sein d'un service de traumatologie (71), retrouve une incidence égale à 57,6% (IC95% [52,2-62,8]). A signaler qu'aucun des patients inclus n'avait bénéficié d'une anticoagulation préventive. L'analyse multivariée mettait en évidence la part importante des traumatismes de la moelle épinière (OR à 8,59 ; IC95% [2,92-25,28]) et des fractures siégeant au tibia et au fémur (OR à 4,82 ; IC95% [2,79-8,33]).

3.2.2.4. Immobilisation

a - Alitement

Dès 1957, Gibbs (72), dans le cadre d'une étude post mortem de cas de morts subites, émettait l'hypothèse que l'alitement prolongé était possiblement une cause indépendante de thrombose veineuse, en particulier dans le cas où le patient se voyait immobilisé avant une intervention chirurgicale.

En 2002, Heit, dans le cadre d'une étude cas-témoins incluant 625 patients atteints d'une maladie thromboembolique veineuse, rapportait, pour la période de 1976 à 1990, une forte proportion de patients vivant en institution (risque attribuable (RA) ajusté à 58,8 ; IC95% [53,4-64,2]). L'étude soulignait également

l'importance de la part attribuable au seul alitement au domicile avec un RA égal à 13,3 (IC95% [9,9-16,8]). Rosendaal et son équipe, dans le cadre de l'étude cas-témoins Leiden, faisaient état d'un odds ratio de 8,9 (IC 95% [2,0-38,2]) pour les patients alités plus de 13 jours en dehors de toute hospitalisation (70).

b - Immobilisation par plâtre

La première étude prospective visant à déterminer l'incidence de la phlébite après immobilisation par plâtre d'un membre inférieur et dans le même temps de vérifier l'intérêt d'un traitement préventif par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) fut publiée en 1993 par une équipe allemande (74). 126 patients furent inclus dans le groupe bénéficiant d'une injection quotidienne d'HBPM, tandis que 127 autres ne recevaient pas cette prophylaxie. La prévalence de phlébite fut de 16,5% dans le groupe contrôle alors qu'elle n'était que de 4,8% dans le groupe bénéficiant du traitement par HBPM ($p < 0,01$). Cette étude soulignait encore l'importance de l'accumulation de facteurs de risque comme principale cause de maladie veineuse thrombo-embolique : dans le groupe ne bénéficiant pas du traitement prophylactique par HBPM, le nombre moyen de facteurs de risque était de 1,7 ($\pm 1,2$) chez les sujets ayant eu une thrombose veineuse profonde alors qu'il était de 1,2 ($\pm 1,1$) chez les sujets n'ayant pas eu de maladie thrombo-embolique ($p < 0,05$). Il est intéressant de constater que ce même rapport était retrouvé dans le groupe traité par HBPM ($2,7 \pm 1,2$ versus $1,2 \pm 1,1$; $p < 0,01$).

Plusieurs études publiées ont depuis confirmé l'importance du traitement préventif par HBPM lors d'une immobilisation par plâtre. Ainsi Koch en 1995 (75) faisait état, dans le cadre d'un essai thérapeutique, d'une incidence de maladie veineuse thrombo-embolique de 0% chez les patients bénéficiant du traitement prophylactique contre 4,3% chez ceux n'ayant pas reçu le traitement ($p < 0,006$).

Plus récemment Lassen, dans le cadre d'une étude randomisée en double aveugle placebo versus 1750 unités anti-Xa par jour et incluant 371 patients, retrouve une incidence de phlébite de 19% chez les sujets du groupe placebo contre 9% dans le groupe traité, soit un odds-ratio de 0,45 (IC95% [0,24-0,82]). Les résultats étaient tout à fait comparables dans l'analyse multivariée après ajustement sur la majorité des autres facteurs de risque de maladie veineuse thrombo-embolique (âge, sexe, traitement héparinique antérieur, tabagisme, antécédent de maladie veineuse thrombo-embolique) et aussi sur la présence d'une hypercholestérolémie ou d'un diabète (76).

Toutefois, malgré ces différents résultats, les indications d'anticoagulation prophylactique restent parfois discutées comme le suggèrent les recommandations de la conférence de consensus américaine, en tout cas en ce qui concerne les traumatismes isolés des membres inférieurs (77). En France, bien que n'ayant fait l'objet d'aucun consensus, le traitement préventif par HBPM lors d'une immobilisation par plâtre est de pratique quasi systématique.

c - Hémiplégie secondaire à un accident vasculaire cérébral

En 1955, Byrne publia, à une époque où l'anti-coagulation n'en était qu'à ses prémices, une étude portant sur 748 cas de patients atteints de phlébite pris en charge à l'hôpital de Boston. Il faisait état d'une part non négligeable attribuable à une hémiplégie (38 cas) et soulignait chez ces patients l'évolution souvent fatale vers l'embolie pulmonaire (55%) (78).

Une étude prospective fut publiée en 1973 par Cope (79) qui visait à dépister par phlébographie (méthode de référence à l'époque) une série de 150 patients admis en rééducation après un accident vasculaire cérébral. Elle retrouvait une prévalence de thrombose veineuse, localisée au membre paralysé, à 31%. A signaler que la durée moyenne d'hospitalisation précédant l'admission en médecine physique était de 9 semaines, ce qui suggère une augmentation du risque même à distance de l'épisode aigu.

Dans la même lignée, une étude publiée en 1976 par Warlow (80), conduite de 1971 à 1973 consistait à analyser l'apparition d'une phlébite dans les 10 jours suivant l'admission des patients hospitalisés pour accident vasculaire constitué. L'analyse de ces 76 cas dont aucun n'avait bénéficié de traitement anticoagulant montrait une prévalence de phlébite de 53% ($p > 0,001$).

Ces données ont encore été confirmées récemment par une étude prospective réalisée au Royaume-Uni. Signalons que le consensus actuel en vigueur dans ce pays est de préférer, dans la majorité des cas, une

anti-agrégation plaquettaire à une anti-coagulation. Ainsi, au sein d'une cohorte de 102 patients atteint d'un accident vasculaire ischémique récent et bénéficiant d'une prophylaxie secondaire par aspirine et bas de contention, Kelly faisait état d'une prévalence de 40,2% de maladie veineuse thrombo-embolique. Il mettait en avant la forte relation entre l'intensité du retentissement fonctionnel de l'accident vasculaire cérébral (indice de Barthel, annexe) et le risque de survenue de thrombose veineuse : odds-ratio de 8,3 ($p < 0,0001$) (81). Notons que la portée de ces différentes études peut être diminuée par l'absence de recherche systématique de facteurs de risque indépendants en particulier les thrombophylies.

d - Station assise prolongée

La station assise prolongée fut la première circonstance évoquée comme facteur de risque de maladie thrombo-embolique dans le cadre d'une immobilisation. Ainsi lors de la redoutable période du Blitz sur Londres en 1940, Simpson (82) rapporta l'existence d'une vingtaine de cas de personnes décédées d'une embolie pulmonaire. Le facteur commun retrouvé se trouvait être une immobilisation prolongée pendant de longues heures dans des abris anti-aériens. A cette immobilisation prolongée se rajoutait la compression des veines poplitées (par la barre transversale de la chaise) ce compte tenu de la position à adopter en cas d'effondrement (figure 1).

En 1954, Homans (83) rapporta 5 cas de phlébite dans des situations variées comme le transport aérien (cas d'un médecin de 54 ans ayant réalisé un voyage de 4 fois 7 heures en 4 jours), le voyage en automobile (cas d'une jeune femme de 19 ans ayant parcouru 3000 kilomètres), voire lors d'une représentation théâtrale (cas d'un homme de 59 ans ayant présenté une phlébite dont le seul évènement évident déclenchant semblait être le fait d'avoir passé deux heures les jambes croisées).

Enfin signalons une situation pour le moins contemporaine : le premier cas de « e-thrombose » publié en 2003 par Beasley (84). Le seul facteur de risque de maladie thrombo-embolique chez ce patient de 32 ans s'avérait être les longues périodes (de 12 à 18 heures par jour !) que le patient passait assis devant son ordinateur.

4. LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE DU VOYAGE AERIEN

4.1. Le trafic aérien aujourd'hui

Après avoir subi l'effet combiné des évènements du 11 septembre 2001 et du ralentissement économique mondial, s'étant traduit par une baisse consécutive du nombre de passagers transportés, le trafic aérien ne cesse actuellement de croître à nouveau depuis 2004 avec des taux annuels compris entre 5 et 12%.

Ce ne sont pas moins de 2,1 milliards de passagers qui ont été transportés au cours de l'année 2006 soit une augmentation de 25% par rapport à l'an 2000 avec une part sans cesse grandissante des vols internationaux dans le trafic global (annexe 1).

Il n'existe malheureusement pas de données disponibles quant à la stratification par motif de voyage (loisirs, affaires, professionnel).

Ainsi, s'il existe bien en France un cadre juridique fixant les temps de vols maximaux pour le personnel navigant (95 heures par mois et 900 heures par an, décret n° 97-999 du 29 octobre 1997) (annexe 2), il en est tout autrement pour les salariés amenés à se déplacer dans le cadre de leur emploi. En effet, le temps consacré au transport n'est habituellement pas comptabilisé en temps de travail effectif et ne donne généralement lieu qu'à une compensation financière ou en nature (trajets offerts par le biais des programmes de fidélisation).

4.2. Données épidémiologiques

La suspicion d'un lien entre le voyage aérien et le risque de maladie veineuse thrombo-embolique fut évoquée pour la première fois en 1954 par Homans qui relatait deux cas de phlébite survenue au décours d'un voyage en avion.

Depuis cette époque, de nombreux cas ont été rapportés et en particulier fin 2000, celui d'une jeune anglaise de 28 ans décédée quelques minutes après son arrivée à Londres des suites d'une embolie pulmonaire après un

vol de longue durée (en provenance de Sydney) (cas rapporté par Perry K dans « *The Guardian* » du 23 octobre 2000 sous le titre « *Blood clot kills woman after flight* »). Le décès de cette jeune femme avait ému les médias qui avaient ainsi relayé l'information au grand public et attiré l'attention sur le potentiel risque de maladie veineuse thrombo-embolique lié au transport aérien.

C'est dans ce contexte que l'OMS a été l'instigateur, par le biais du programme de recherche WRIGHT (*World Health Organisation Research Into Global Hazards of Travel*), en mars 2001, d'une série d'études épidémiologiques, physiopathologiques et cliniques, afin de parvenir à un consensus quant à l'estimation du risque de maladie veineuse thrombo-embolique (phase I du projet) et aussi quant aux différents moyens de prévention à mettre en œuvre (phase II du projet, en attente de financement).

Plusieurs études d'incidence ont été menées en 2001 et 2002 (85-89) : celles-ci rapportaient des taux d'incidence allant de 0 à 10,34 % de thrombose veineuse profonde après un voyage aérien. Toutefois la plupart prenaient en compte des thromboses veineuses asymptomatiques, situation discutable quant à la pertinence clinique. En effet, il a été montré qu'une thrombose veineuse profonde sans retentissement peut être mise en évidence chez des sujets indemnes de facteur de risque de maladie veineuse thrombo-embolique et n'ayant pas voyagé récemment et ce avec une incidence pouvant aller jusqu'à 1% (90).

Force est de constater que malgré une littérature médicale abondante sur le sujet, peu d'études concluantes ont été publiées jusqu'alors.

La première étude cas-témoins visant à estimer l'excès de risque a été publiée en 1999 par une équipe de Nice (91). Sur 160 patients hospitalisés pour phlébite ou embolie pulmonaire, il était retrouvé 39 sujets ayant voyagé de façon prolongée (avion, train ou voiture) dans le mois précédent, dont 9 par avion (durée moyenne de vol de 5 heures). Comparés aux témoins (sujets hospitalisés en cardiologie pour une suspicion de pathologie cardiaque mais sans rapport avec une origine thrombo-embolique veineuse), les cas avaient significativement plus voyagé avec un odds-ratio à 3,98 (IC95% [1,9-8,4]). Possiblement par manque de puissance, il n'a malheureusement pas été possible aux auteurs de faire la part du risque qui revenait au voyage aérien par rapport aux autres types de voyage. De plus, on peut également discuter les témoins choisis, car comme nous l'avons rapporté, l'insuffisance cardiaque et l'infarctus du myocarde sont eux-mêmes facteurs de risque indépendants de maladie veineuse thrombo-embolique.

Une seconde étude parue peu de temps après dans le *Lancet*, portant sur 186 cas atteints d'une phlébite et sur 602 témoins, ne mettait pas en évidence de surrisque (odds-ratio égal à 1,0 ; IC95% [0,3-3,0]) (92). Toutefois, comme dans l'étude précédente, le petit nombre de patients ayant pris l'avion (4) rend les résultats difficiles à interpréter par manque de puissance statistique. De plus, les témoins n'étaient pas forcément indemnes avant d'être inclus. En effet, il s'agissait de sujets admis pour des symptômes similaires à une thrombose veineuse profonde, secondairement infirmée.

La même année, dans le cadre de l'enquête *Sirius*, Samama (38) rapportait les résultats d'une étude cas-témoins portant sur 494 patients atteints d'une phlébite confirmée et 494 témoins appariés sur le sexe et l'âge. Bien que seule la durée du trajet ait été prise en compte sans que son mode ne soit précisé, les auteurs retrouvaient, pour une durée de transport supérieure à six heures, un odds-ratio à 2,14 (IC95% [1,37-3,36]). L'équipe de Arya, en 2002 (93) ne confirmait pas les résultats des deux études françaises. En effet, après avoir inclus 185 patients ayant une phlébite confirmée à l'échographie-doppler et 383 témoins indemnes de thrombose veineuse, les auteurs ne montraient pas de surrisque pour les sujets ayant effectué un vol aérien de plus de trois heures durant le mois précédent (odds-ratio égal à 1,2 ; IC95% [0,6-2,3]) ou voire même de plus de huit heures (odds-ratio égal à 1,3 ; IC95% [0,6-2,8]). En revanche, les résultats confirmaient, comme souvent rapporté dans la littérature, un excès de risque pour les sujets présentant un facteur de risque préexistant (hormonothérapie, grossesse, chirurgie, néoplasie, obésité, antécédent personnel ou familial de maladie veineuse thrombo-embolique) avec un odds-ratio égal à 3,0 (IC95% [1,1-8,2] ; p=0,032).

Fin 2003, Paganin rapporta les résultats d'une vaste étude conduite sur l'île de la Réunion durant l'année 1997 et s'intéressant à l'ensemble des cas de phlébite ou d'embolie pulmonaire traitées sur l'île (94). Parmi ceux-ci, 46 cas avaient voyagé dans les quinze derniers jours de la métropole vers la Réunion (estimation de l'incidence à 116 cas/million de passagers transportés). En comparaison avec un groupe contrôle de 92 personnes ayant effectué le même type de voyage mais indemnes de maladie veineuse thrombo-embolique, il s'avérait que le fait de rester immobile tout au long du voyage représentait un surrisque élevé à 9,3 (odds ratio,

IC95% [2,5-35], $p < 0,0002$), mais le facteur de risque principal restait la présence d'un antécédent personnel de maladie veineuse thrombo-embolique (odds-ratio à 63,3, IC95% [3,6-1098], $p < 0,0001$).

Tout récemment est parue la dernière, et certainement la plus pertinente, étude cas-témoins s'intéressant à l'estimation du risque de thrombose veineuse en relation avec le voyage (95). Cette étude hollandaise multicentrique se basait sur le recrutement exhaustif durant un an des cas de maladie thrombo-embolique veineuse pris en charge au sein de six centres hospitaliers régionaux. Cette exhaustivité a été rendue possible grâce au système de santé particulier aux Pays-Bas où tout patient traité par anti-coagulants est sectorisé dans des centres spécifiques. Ainsi, 1906 patients purent être inclus, les témoins étant leur conjoint. Les résultats mettaient en évidence un risque de survenue de thrombose veineuse deux fois plus élevé (odds-ratio égal à 2,1 ; IC95% [1,5-3,0]) chez les personnes ayant effectué un voyage de plus de quatre heures dans les deux mois précédents. La part attribuable au voyage aérien proprement dit était conséquente avec un odds-ratio à 1,7 (IC95% [1,0-3,1]). L'étude soulignait aussi l'importance de l'effet combiné facteur V Leiden et voyage aérien avec un odds-ratio à 13,6 (IC95% [2,9-64,2]).

En résumé, comme on a pu s'en rendre compte, les données actuelles, bien que la plupart soient en faveur d'un excès de risque de maladie veineuse thrombo-embolique lié au voyage aérien, ne permettent pas de conclure de façon formelle. Compte tenu de l'extrême rareté de la pathologie et à l'évidence d'un excès de risque somme toute assez faible, il serait nécessaire, comme l'a estimé Adi en 2004 de suivre pas moins d'un million de voyageurs en avion et autant de témoins pour mettre en évidence, sans équivoque, ce surrisque (96). On conçoit aisément l'improbabilité qu'une telle étude se voit financée.

A l'évidence on peut malgré tout retenir de ces différentes études qu'elles s'accordent à montrer que l'excès de risque est certain en cas d'association avec un ou plusieurs facteurs de risque de maladie veineuse thrombo-embolique préexistants.

C'est dans ce contexte que l'OMS a publié cet été ses conclusions, aux vues des différentes enquêtes du projet WRIGHT (70,95,99,100), indiquant que le risque de souffrir d'une maladie veineuse thrombo-embolique est multiplié par 2 après un voyage de 4 heures et plus et signalant que dans le cas du transport aérien, la multiplicité des vols en un temps rapproché s'avère être un facteur aggravant.

4.3. Particularités de la maladie thrombo-embolique due au voyage aérien

4.3.1. Baisse de la pression atmosphérique et hypoxie

Les avions de ligne volent en général entre 6500 et 12000 mètres au dessus du niveau de la mer. Ces contraintes dépendent du modèle d'avion et de la longueur du trajet à effectuer. Afin de contrecarrer l'hypoxie résultant de la raréfaction de l'oxygène à ces hauteurs, il est nécessaire de pressuriser les cabines. La pressurisation doit être au minimum à 0,8 bars (normes IATA et EASA), ce qui correspond à une altitude dite de cabine de 2438 mètres (ou 8000 pieds) (*certification specifications for large aeroplanes CS-25 Section n°841, European Aviation Safety Agency, 2003*).

Il faut noter que les paramètres de pressurisation peuvent varier considérablement selon plusieurs facteurs comme le type d'avion et les conditions de vols. Ainsi la pression différentielle dans un Airbus A320 correspond à une altitude « cabine » de 2400 mètres et la pression d'un gros porteur comme le Boeing 747 équivaut à une altitude « cabine » de seulement 1430 mètres. L'avènement d'avions très longs courriers qui nécessitent ainsi des altitudes de croisière élevées engendre des difficultés quant au maintien de niveaux de pressurisation acceptables. Ainsi, Boeing met en exergue, dans la présentation de son futur 787 Dreamliner (distance franchissable de 15700 kilomètres), sa capacité à fournir une pression de cabine se rapprochant de celle du niveau de la mer (en fait plutôt proche de 6000 pieds, ou 1830 mètres), prouesse technologique pour un aéronef ayant une altitude de croisière de presque 12500 mètres (ou 41000 pieds).

Si l'on se base sur une hypothèse d'altitude « cabine » de 8000 pieds, qui semble assez probable pour la plupart des vols compte tenu du surcoût en carburant induit par la pressurisation, la pression partielle en oxygène (pour une composition d'oxygène dans l'air fixe à 20,95%) sera donc de 118 mm Hg, soit une baisse de 25%. La saturation artérielle de l'hémoglobine en oxygène (SaO₂) se situant alors entre 90 et 92%.

Bendz et ses collaborateurs furent les premiers en 2000 à étudier les effets de l'hypoxie sur une possible augmentation de la cascade de la coagulation (97). L'étude expérimentale consistait à exposer des volontaires sains à une pression atmosphérique similaire à celle trouvée à 5500 mètres d'altitude. Bien que l'étude ne comparait pas les sujets à des témoins, les résultats mettaient en avant une importante augmentation des concentrations de prothrombine (taux multipliés par 2,5 ; IC95% [1,7-3,2]) et du complexe thrombine-antithrombine multiplié par 8,2 (IC95% [4,2-12,3]) dès les deux premières heures d'exposition. L'équipe soulignait le rôle de la rapidité du changement de pression atmosphérique, une étude parallèle ayant montré une absence de modification de la coagulation après 24 heures d'exposition continue à des pressions atmosphériques abaissées (98).

Deux études pertinentes, aux résultats contradictoires, sont parues très récemment sur le sujet. Toff et ses collaborateurs (99), dans le cadre d'une étude cas-témoins conduite en simple aveugle et portant sur 73 sujets sains, ne retrouvaient pas de différence significative concernant la modification du taux du complexe thrombine-antithrombine (différence médiane à 0 ng/mL ; IC95% de -0,30 à 0,30 ng/mL) ni pour les fragments 1 + 2 de la prothrombine (différence médiane à -0,02 nmol/l ; IC95% de -0,03 à 0,01 nmol/L), après exposition à une pression atmosphérique équivalente à une pression cabine de 2438 mètres pendant 8 heures. Il est important de souligner que les participants avaient le droit de marcher 5 minutes toutes les heures. Schreijer a publié dans le même temps une étude assez similaire mais aux résultats divergents (100). L'équipe hollandaise conduisit ainsi une étude cas-témoins sur 71 volontaires sains visant à analyser les modifications de la coagulation dans trois situations distinctes, à savoir lors d'un vol commercial de 8 heures (Boeing 757, altitude de croisière de 11000 à 12000 mètres), lors d'une séance de visionnage de films d'une durée de 8 heures également, et enfin, au cours d'une journée de la vie courante. Concernant les deux premières situations, les sujets devaient rester immobiles autant que faire se peut. L'originalité de l'étude était de recruter parmi les sujets, des individus sains mais parfois porteurs de un ou deux facteurs de risque fréquemment rencontrés dans la population générale, à savoir une mutation du facteur V et la prise de contraceptifs oraux. Les résultats faisaient état d'une augmentation très importante des taux du complexe thrombine-antithrombine (30,1% ; IC95% [11,2-63,2]) après le vol long courrier. Etrangement la séance prolongée de cinéma et la journée dite de la vie courante engendraient une baisse significative du taux du complexe thrombine-antithrombine avec respectivement -2,1% (IC95% [-11,2 à 14]) et -7,9% (IC95% [-16,2 à -1,2]). En conclusion de son étude, l'équipe mettait en avant l'augmentation de la cascade de la coagulation lors du vol aérien chez les femmes sous contraception orale et porteuse de la mutation du facteur V Leiden.

4.3.2. *La balance hydrique*

L'hygrométrie initiale dans la cabine d'un avion de ligne varie entre 20 et 30%. Elle chute au fur et à mesure du vol pour atteindre des valeurs comprises entre 10 et 20% maximum, correspondant à un degré de sécheresse de l'air très important, comme cela a été montré par l'équipe de Corruthers en 1976 (101). Bien que la deshydratation soit souvent citée comme prédisposition à la formation d'un thrombus veineux, une seule étude épidémiologique permet à ce jour de quantifier le risque de maladie veineuse thrombo-embolique lié à la deshydratation. Kelly et ses collaborateurs, partant du principe que les patients victimes d'un accident vasculaire cérébral aigu sont très souvent déshydratés (dysphagie, troubles de la conscience) étudièrent ainsi la formation de thrombus veineux à l'aide d'IRM répétées (102). Les mesures effectuées chez 102 patients retrouvaient ainsi, dans le cadre de l'analyse multivariée, un odds-ratio à 4,7 (IC95% [1,4-16,3], p=0,02) pour une osmolalité plasmatique supérieure à 297 mOsm/kg et un odds-ratio à 3,4 (IC95% [1,2-9,6], p=0,02) pour ceux ayant un rapport urée sur créatinine plasmatique supérieur à 80.

Les modifications de la balance hydrique ont fait l'objet d'une publication par Landgraf en 1994 (103). L'étude portait sur douze volontaires sains au cours de quatre voyages aériens simulés d'une durée de 12 heures, malheureusement sans simulation de l'hygrométrie, et retrouvait une rétention hydrique variant de 1,1 à 1,2 litres pour cette période sans différence entre le groupe de sujets restant immobiles et celui effectuant des exercices musculaires (marche) à la fréquence de 5 minutes toutes les heures. Les paramètres comme l'hématocrite, l'albuminémie, la viscosité plasmatique ne variaient pas non plus entre les deux groupes. Le seul effet retrouvé consistait en l'augmentation du volume des jambes, mais dans des proportions considérées

comme non pathologiques.

4.3.3 Immobilisation

En 1988, à l'occasion de la publication de plusieurs cas d'accidents thrombo-emboliques veineux en rapport avec le voyage aérien, Cruickhank rendit populaire le terme de « *Economy Class Syndrom* » (104), appellation proposée pour la première fois en 1977 par Symington (105). L'auteur mettait ainsi en avant l'exiguïté des places offertes dans les avions, condition rendue économiquement nécessaire compte tenu de l'accroissement exponentiel de l'industrie des loisirs à bas coût et des échanges commerciaux internationaux. L'environnement de la cabine a un effet sur deux paramètres pouvant conduire à la formation d'un thrombus. La position assise prolongée provoque un ralentissement du retour veineux comme l'avait montré, dès 1952, Wright (106). L'auteur rapportait ainsi une diminution de deux tiers de la vitesse du flux sanguin pour la position assise en comparaison avec la position allongée. De plus la position imposée de par la forme des fauteuils et du manque d'espace de dégagement induit une compression des veines poplitées par le bord antérieur du siège. Bien que ce dernier paramètre soit surtout vrai pour les cabines de classe économique, la première classe ou la classe affaire ne sont pas pour autant à dédouaner comme l'ont montré Ferrari et son équipe qui mentionnaient également d'autres circonstances comme le voyage en train ou en automobile. Le confort relatif à ces places peut lui aussi être indirectement source de prédisposition à la formation d'un caillot. Beaucoup d'hommes d'affaire vont ainsi profiter du vol pour travailler avec leur ordinateur portable, généralement posé sur les genoux, ce qui diminuera d'autant leurs mouvements actifs des membres inférieurs ; l'espace dégagé aux jambes incite aussi à dormir plus facilement, avec un sommeil malheureusement souvent provoqué par la prise de somnifères en raison du « jet lag » et des troubles du sommeil induits par leur cadence de travail. Enfin signalons l'effet négatif de l'alcool (107), de par son action sur la baisse de la vigilance et son pouvoir diurétique.

4.4. Mesures préventives

4.4.1. Primaires

a- Environnement

- *Ergonomie des places*

Compte tenu des nécessités économiques et techniques, l'espace entre les sièges dans le plan longitudinal s'avère restreint. Comme nous l'avons vu précédemment, cette situation engendre ainsi une immobilisation relative des membres inférieurs aggravée par la plicature des creux poplités sur les rebords antérieurs des sièges.

La différence de classe pour les vols longs courriers est surtout marquée par cet élément de confort. Ainsi l'espace moyen entre deux sièges varie en moyenne de 76 à 91 centimètres en classe économique, de 127 à 200 centimètres en classe affaire et de 152 à 230 centimètres en première classe.

On remarque les variations importantes d'espace dédié aux jambes au sein d'une même classe. Ces différences s'expliquent en raison des différents types d'appareil mais aussi et surtout de la politique interne des compagnies aériennes quant aux choix des équipements et de l'argumentation commerciale.

Le public est de plus en plus sensibilisé à l'ergonomie de leur place en cabine comme en témoigne le succès de sites web comparant la qualité des places selon les aéronefs et les compagnies aériennes. (comme par exemple : www.seatgurn.com).

- *Déshydratation*

Compte tenu de la nécessité de maintenir une pression cabine acceptable un compresseur situé au niveau d'un réacteur doit donc insuffler de l'air extérieur à l'intérieur de l'avion. La vapeur d'eau présente dans l'air décroissant exponentiellement avec l'altitude, l'air prélevé est donc peu saturé en eau, ce qui engendre une hygrométrie de la cabine de 10 à 20% : valeurs nettement inférieures aux valeurs de confort (40 à 70%). Pour des raisons techniques, il n'est pas possible d'embarquer la quantité suffisante d'eau à bord qui

permettrait d'humidifier correctement l'air ambiant. La seule possibilité actuellement envisageable est de recycler la vapeur d'eau émise par les passagers. L'adoption, au sein des systèmes de ventilation, de filtres de type HEPA (*high efficiency particulate air*) similaires à ceux utilisés dans le milieu hospitalier (chambres stériles) et qui permettent de filtrer jusqu'à 99,9% des micro-organismes émis par les passagers permet de porter la proportion d'air recyclé à 50%. Le fait de pouvoir ainsi recycler la vapeur d'eau produite par la respiration des passagers permet d'augmenter le taux d'humidité de la cabine de 20% (d'après la communication de Elwood H. Hunt, Den H. Reid, David R. Space, Fred E. Trilton à l'Aerospace Medical Association Annual Meeting en mai 1995 intitulée « *Commercial Airliner Environmental Control System Engineering Aspects of Cabin Air Quality* »). Cette technologie est disponible pour les avions de lignes de dernière génération des deux principaux constructeurs mondiaux.

b- Individuelle

La prévention individuelle fait avant tout référence à des mesures simples et dictées par le bon sens.

- *Biomécanique*

Concernant la lutte contre les facteurs mécaniques, il faut surtout éviter les situations entraînant un obstacle au retour veineux. Il convient donc de proscrire le croisement prolongé des jambes, le port d'un objet sur les cuisses (par exemple un ordinateur portable comme il est commun de l'observer) mais aussi de préférer étendre complètement ses jambes au lieu de les fléchir à 90 degrés (appui poplité contre le rebord du siège). Il semble raisonnable de marcher une à deux minutes toutes les deux heures.

- *Lutte contre l'alcool*

Bien que la plupart des compagnies aériennes invitent dans leur guide de conseil aux voyageurs, à éviter la consommation d'alcool en vol, force est de constater que les boissons alcoolisées restent servies gratuitement et à discrétion lors des vols aériens internationaux. La consommation d'alcool présente pourtant deux effets importants dans la genèse d'une thrombose veineuse : Tout d'abord un effet diurétique augmentant la déshydratation induite par les facteurs relatés précédemment, mais aussi, bien sûr, un effet sur le système nerveux avec endormissement et parésie (108).

- *Port d'une contention*

L'équipe de Belcaro, dans le cadre de l'étude LONFLIT 4, s'est intéressée à une autre méthode que la marche pour permettre de lutter contre la stase veineuse (109) Les auteurs étudièrent ainsi parmi 372 passagers de vol d'une durée comprise entre sept et huit heures, la survenue de thrombose veineuse profonde chez les porteurs de chaussettes de contention par rapport à ceux ne bénéficiant pas de cette prophylaxie. Cette mesure s'est révélée efficace puisque aucun cas de thrombose veineuse profonde n'a été diagnostiqué chez les sujets porteurs de contention, contre 4 sur les 188 sujets du groupe contrôle ($p < 0,05$).

Par ailleurs, l'équipe étudia parallèlement l'apport du port de chaussettes de contention quant à une éventuelle diminution de l'œdème des jambes généralement observé lors des vols aériens. Ainsi, les porteurs de chaussettes de contention présentaient un œdème significativement beaucoup plus modéré que les sujets contrôles après des vols compris entre 11 et 12 heures.

Il faut remarquer que les chaussettes de contention utilisées dans l'étude sont d'un modèle particulier. Il s'agit en effet de modèles commercialisés par la firme SCHOLL sous le terme évocateur de « flightsocks » et présentant la particularité, outre de remonter juste au dessous du genou, de fournir une pression à la cheville de 14 à 17 mmHg soit un niveau de pression intermédiaire en comparaison des classe I et II habituellement définies.

4.4.2. Secondaires

A ce jour, une seule étude a étudié l'intérêt d'une prévention basée sur la prise d'aspirine à faible dose ou sur une injection d'une héparine de bas poids moléculaire (HBPM). Dans le cadre de l'étude LONFLIT 3 (87), Cesarone et coll comparèrent trois groupes de sujets à haut risque (antécédent personnel de thrombose

veineuse profonde, troubles de la coagulation, cancer durant les deux années précédentes, varices importantes) bénéficiant soit de la prise de 400 mg d'aspirine per os trois jours de suite (84 sujets), soit d'une injection de 100 UI/Kg d'énoxaparine (82 sujets) et enfin un dernier groupe de 82 sujets ne prenant aucun traitement. Le contrôle par échographie doppler veineux après le vol, ne mit pas en évidence d'effet significativement protecteur de l'aspirine (3,6% de sujets atteints versus 4,8% dans le groupe témoin). Concernant l'intérêt de l'injection prophylactique d'une HBPM, il est à envisager, comme en témoigne l'absence de thrombose veineuse profonde détectée chez les 82 sujets du groupe traité (<0.05), toutes choses étant égales par ailleurs, comme le soulignait Brotman dans une correspondance ultérieure (110).

CONCLUSION

Comme nous venons de le détailler et en accord avec le rapport de l'OMS (WRIGHT Project Final Report of Phase I), le voyage aérien est maintenant indubitablement identifié comme facteur de risque de maladie veineuse thrombo-embolique. Ce risque est par ailleurs nettement majoré lorsqu'il existe un ou plusieurs autres facteurs de risque sous-jacents. En effet, comme souvent dans le cadre de la maladie veineuse thrombo-embolique, c'est l'association de plusieurs facteurs de risque qui augmente de manière très significative ce risque.

Or, comme nous l'avons vu, le trafic aérien ne cesse d'augmenter, et ce, que ce soit pour des raisons professionnelles ou récréatives (même si la part des unes et des autres n'est pas clairement connue).

On peut ainsi se poser la question, notamment dans le cadre de la santé au travail, de l'intérêt d'une approche de dépistage des autres facteurs de risque de maladie veineuse thrombo-embolique, chez les sujets régulièrement exposés aux voyages aériens à l'exclusion des personnels navigants.

En effet, les études s'intéressant au risque de maladie veineuses thrombo-embolique chez les pilotes (85,111) n'ont pas pu mettre en évidence de surrisque par rapport à la population générale : Ce résultat inattendu pouvant s'expliquer tant par le niveau de santé requis et la surveillance médicale intensive des pilotes que par le contingentement des durées de vol cumulées autorisées.

En revanche, bien d'autres salariés se déplacent en avion à visée professionnelle avec des fréquences et des durées de vol très élevées, et ce, sans aucune limitation réglementaire. Il pourrait être intéressant de rechercher chez ces sujets les principaux facteurs de risque de maladie veineuse thrombo-embolique et surtout de leur expliquer, dans le cadre des visites périodiques, les règles hygiéno-diététiques essentielles qui permettent de diminuer sensiblement le risque lié au voyage aérien.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh.* 1965 ; 13 : 516-3.

Pabinger I, Brucker S, Kyrle PA, Schneider B, Korninger HC, Niessner H, Lechner K. Hereditary deficiency of antithrombin III, protein C and protein S : prevalence in patients with a history of venous thrombosis and criteria for rational patient screening. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1992 ; 3 : 547-53.

Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F, Conkie JA, Carrell RW. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol.* 1994 ; 87 : 106-12.

van Boven HH, Vandenbroucke JP, Briet E, Rosendaal FR. Gene-gene and gene-environment interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. *Blood.* 1999 15 ; 94 : 2590-4.

Koster T, Rosendaal FR, Briet E, van der Meer FJ, Colly LP, Trienekens PH, Poort SR, Reitsma PH, Vandenbroucke JP. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients : an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood.* 1995 ; 85 : 2756-61.

Folsom AR, Aleksic N, Wang L, Cushman M, Wu KK, White RH. Protein C, antithrombin, and venous thromboembolism incidence : a prospective population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 ; 22 : 1018-22.

Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest.* 1981 ; 68 : 1370-3.

Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, Poort SR, Conkie JA, Bertina RM. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost.* 1995 ; 73 : 87-93.

Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E, Rossi V, Crosti F, Paciaroni K, Leone G, Faioni EM. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia : a study of 150 families. *Blood.* 1998 ; 92 : 2353-8.

Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest.* 1984 ; 74 : 2082-8.

Faioni EM, Valsecchi C, Palla A, Taioli E, Razzari C, Mannucci PM. Free protein S deficiency is a risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1997 ; 78 : 1343-6.

Brouwer JL, Veeger NJ, van der Schaaf W, Kluin-Nelemans HC, van der Meer J. Difference in absolute risk of venous and arterial thrombosis between familial protein S deficiency type I and type III. Results from a family cohort study to assess the clinical impact of a laboratory test-based classification. *Br J Haematol.* 2005 ; 128 : 703-10.

Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C : prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 ; 90 : 1004-8.

Dahlback B, Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 ; 91 : 1396-400.

Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994 ; 369 : 64-7.

Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1995 ; 332 : 912-7.

Koster T, Rosendaal FR, Reitsma PH, van der Velden PA, Briet E, Vandenbroucke JP. Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms--the Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost.* 1994 ; 71 : 719-22.

Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Vos HL, Pablo R, Sturk A, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions. *Thromb Haemost.* 1999 ; 81 : 680-3.

Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1995 ; 345 : 152-5.

Berger M, Mattheisen M, Kulle B, Schmidt H, Oldenburg J, Bickeboller H, Walter U, Lindner TH, Strauch K, Schambeck CM. High factor VIII levels in venous thromboembolism show linkage to imprinted loci on chromosomes 5 and 11. *Blood.* 2005 ; 105 : 638-44.

Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2000 ; 342 : 696-701.

van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood.* 2000 ; 95 : 2855-9.

Eichinger S, Schonauer V, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Schneider B, Quehenberger P, Kyrle PA. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for recurrent venous thromboembolism. *Blood.* 2004 ; 103 : 3773-6.

van Hylckama Vlieg A, van der Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood.* 2000 ; 95 : 3678-82.

Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996 ; 88 : 3698-703.

Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, Hillarp A, Watzke HH, Bernardi F, Cumming AM, Preston FE, Reitsma PH. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost.* 1998 ; 79 : 706-8.

Coppens M, van de Poel MH, Bank I, Hamulyak K, van der Meer J, Veeger NJ, Prins MH, Buller HR,

Middeldorp S. A prospective cohort study on the absolute incidence of venous thromboembolism and arterial cardiovascular disease in asymptomatic carriers of the prothrombin 20210A mutation. *Blood*. 2006 ; 108 : 2604-7.

Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AM, Rosenblatt DS, Matthews RG, Rozen R. Human methylenetetrahydrofolate reductase : isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nat Genet*. 1994 ; 7 : 195-200. Erratum in : *Nat Genet*. 1994 ;7 : 551

Goyette P, Frosst P, Rosenblatt DS, Rozen R. Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and genotype/phenotype correlations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1995 ; 56 : 1052-9.

Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, Boers GH, Frosst P, Stevens EM, van Oost BA, den Heijer M, Trijbels FJ, Rozen R, Blom HJ. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia : a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet*. 1996 ; 58 : 35-41.

Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 2101-6.

Frederiksen J, Juul K, Grande P, Jensen GB, Schroeder TV, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (C677T), hyperhomocysteinemia, and risk of ischemic cardiovascular disease and venous thromboembolism : prospective and case-control studies from the Copenhagen City Heart Study. *Blood*. 2004 ; 104 : 3046-51.

Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, Moffatt K, Johnston M, Stevens P, Hirsh J. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood*. 1995 ; 86 : 3685-91.

Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret C, Lecompte T, Thibaut G. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus-a meta-analysis. *Lupus*. 1997 ; 6 : 467-73.

Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis : incidence and risk factors. *Arch Intern Med*. 2000 ; 160 : 769-74.

Oger E. Incidence of venous thromboembolism : a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*. 2000 ; 83 : 657-60.

Rosendaal FR. Thrombosis in the young : epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1997 ; 78 : 1-6.

Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients : the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000 ; 160 : 3415-20.

Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB, McNamara PM, Gherardi G, Feinleib M. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. *Am J Med*. 1983 ; 74 : 1023-8.

Blaszkyk H, Wollan PC, Witkiewicz AK, Bjornsson J. Death from pulmonary thromboembolism in severe obesity : lack of association with established genetic and clinical risk factors. *Virchows Arch*. 1999 ; 434 : 529-32.

Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence : the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*. 2002 ; 162 : 1182-9.

Anderson GM, Hull E. The effect of dicumarol upon the mortality and incidence of thromboembolic complications in congestive heart failure. *Am Heart J*. 1950 ; 39 : 697-702.

Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism : a retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol*. 2001 ; 54 : 810-6.

Murray TS, Lorimer AR, Cox FC, Lawrie TD. Leg-vein thrombosis following myocardial infarction. *Lancet*. 1970 ; 2 : 792-3.

Nicolaides AN, Kakkar VV, Renney JT, Kidner PH, Hutchison DC, Clarke MB. Myocardial infarction and deep-vein thrombosis. *Br Med J*. 1971 ; 1 : 432-4.

Simmons AV, Sheppard MA, Cox AF. Deep venous thrombosis after myocardial infarction. Predisposing factors. *Br Heart J*. 1973 ; 35 : 623-5.

McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, Carty MJ, Greer IA. Risk factors for

pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1997 ; 78 : 1183-8.

Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum : a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005 ; 143 : 697-706.

Bick RL. Coagulation abnormalities in malignancy : a review. *Semin Thromb Hemost.* 1992 ; 18 : 353-72.

Trousseau A. *Phlegmasia alba dolens* : Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris. JB Baillière et fils, 1885 ; 3 : 654-712

Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005 ; 293 : 715-22.

Wright IS. The pathogenesis and treatment of thrombosis. *Circulation.* 1952 ; 5 : 161-88.

Goldberg RJ, Seneff M, Gore JM, Anderson FA Jr, Greene HL, Wheeler HB, Dalen JE. Occult malignant neoplasm in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 1987 ; 147 : 251-3.

Nordstrom M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellstrom T. Deep venous thrombosis and occult malignancy : an epidemiological study. *BMJ.* 1994 ; 308 : 891-4.

Sorensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1998 ; 338 : 1169-73.

Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, Cigolini M, Ambrosio GB, Monreal M, Girolami A, Prandoni P ; SOMIT Investigators Group. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism : a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2004 ; 2 : 884-9.

Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity : risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men : "the study of men born in 1913". *Arch Intern Med.* 1999 ; 159 : 1886-90.

Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000 ; 160 : 809-15.

Vessey MP, Doll R. Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *Br Med J.* 1968 ; 2 : 199-205.

Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Lundin FE. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol.* 1991 ; 133 : 32-7.

Douketis JD, Ginsberg JS, Holbrook A, Crowther M, Duku EK, Burrows RF. A reevaluation of the risk for venous thromboembolism with the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med.* 1997 ; 157 : 1522-30.

Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis : meta-analysis. *BMJ.* 2001 ; 323 : 131-4.

Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995 : cohort and case-control analysis. *BMJ.* 2000 ; 321 : 1190-5.

Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet.* 1996 ; 348 : 977-80.

Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet.* 1996 ; 348 : 981-3.

Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet.* 1996 ; 348 : 983-7.

Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Reiner AP, Lumley T, Weiss NS, Larson EB, Rosendaal FR, Psaty BM. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004 ; 292 : 1581-7.

Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR ; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004 ; 292 : 1573-80.

Cohen SH, Ehrlich GE, Kauffman MS, Cope C. Thrombophlebitis following knee surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 1973 ; 55 : 106-12.

Rosendaal FR. Venous thrombosis : the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005:1-12.

Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med.* 1994 ; 331 : 1601-6.

Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest. *Br J Surg.* 1957 ; 45 : 209-36.

Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, Melton LJ 3rd. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002 ; 162 : 1245-8.

Spannagel U, Kujath P. Low molecular weight heparin for the prevention of thromboembolism in outpatients immobilized by plaster cast. *Semin Thromb Hemost.* 1993 ; 19 Suppl 1 : 131-41.

Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, Rudofsky G, Hirche H. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilisation of the leg. *Lancet.* 1995 ; 346 : 459-61.

Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med.* 2002 ; 347 : 726-30.

Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 ; 126 (3 Suppl):338S-400S.

Byrne JJ. Phlebitis ; a study of 748 cases at the Boston City Hospital. *N Engl J Med.* 1955 ; 253 : 579-86.

Cope C, Reyes TM, Skversky NJ. Phlebographic analysis of the incidence of thrombosis in hemiplegia. *Radiology.* 1973 ; 109 : 581-4.

Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Deep venous thrombosis of the legs after strokes. Part I--incidence and predisposing factors. *Br Med J.* 1976 ; 1 : 1178-81.

Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Coshall C, Moody A, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute ischemic stroke : a prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging. *Stroke.* 2004 ; 35 : 2320-5.

Simpson K. Shelter deaths from pulmonary embolism. *Lancet* 1940 ; 2 : 744.

Homans J. Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. *N Engl J Med.* 1954 ; 250 : 148-9.

Beasley R, Raymond N, Hill S, Nowitz M, Hughes R. eThrombosis : the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *Eur Respir J.* 2003 ; 21 : 374-6.

Johnston RV, Evans ADB. Venous thromboembolic disease in pilots. *Lancet* 2001 ; 358 : 1734.

Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie IJ, McDonald S, Smith PD. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights : a randomised trial. *Lancet.* 2001 ; 357 : 1485-9.

Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN, Incandela L, De S, Geroulakos G, Lennox A, Myers KA, Moia M, Ippolito E, Winford M. Venous thrombosis from air travel : the LONFLIT3 study--prevention with aspirin vs low-molecular-weight heparin (LMWH) in high-risk subjects : a randomized trial. *Angiology.* 2002 ; 53 : 1-6.

Belcaro G, Geroulakos G, Nicolaidis AN, Myers KA, Winford M. Venous thromboembolism from air travel : the LONFLIT study. *Angiology.* 2001 ; 52 : 369-74.

Arfvidsson B, Eklof B, Kistner RL, Ogawa T, Parsi K. A prospective evaluation of the risk for venous leg thrombosis associated with prolonged air travel : a pilot study. *Cardiovasc Surg.* 2001 ; 9 : 455-7.

Schwarz T, Siegert G, Oettler W, Halbritter K, Beyer J, Frommhold R, Gehrlich S, Lenz F, Kuhlisch E, Schroeder HE, Schellong SM. Venous thrombosis after long-haul flights. *Arch Intern Med.* 2003 ; 163 : 2759-64.

Ferrari E, Chevallerier T, Chapelier A, Baudouy M. Travel as a risk factor for venous thromboembolic disease : a case-control study. *Chest.* 1999 ; 115 : 440-4.

Kraaijenhagen RA, Haverkamp D, Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Buller HR. Travel and risk of venous thrombosis. *Lancet.* 2000 ; 356 : 1492-3.

Arya R, Barnes JA, Hossain U, Patel RK, Cohen AT. Long-haul flights and deep vein thrombosis : a significant risk only when additional factors are also present. *Br J Haematol.* 2002 ; 116 : 653-4.

Paganin F, Bourde A, Yvin JL, Genin R, Guijarro JL, Bourdin A, Lassalle C. Venous thromboembolism in passengers following a 12-h flight : a case-control study. *Aviat Space Environ Med.* 2003 ; 74 : 1277-80.

Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis : results from a large population-based case control study (MEGA study). *PLoS Med.* 2006 ; 3 : e307.

Adi Y, Bayliss S, Rouse A, Taylor RS. The association between air travel and deep vein thrombosis : systematic review & meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2004 ; 4:7.

Bendz B, Rostrup M, Sevre K, Andersen TO, Sandset PM. Association between acute hypobaric hypoxia and activation of coagulation in human beings. *Lancet.* 2000 ; 356 : 1657-8.

Bartsch P, Straub PW, Haeberli A. Hypobaric hypoxia. *Lancet.* 2001 ; 357 : 955-6.

Toff WD, Jones CI, Ford I, Pearse RJ, Watson HG, Watt SJ, Ross JA, Gradwell DP, Batchelor AJ, Abrams KR, Meijers JC, Goodall AH, Greaves M. Effect of hypobaric hypoxia, simulating conditions during long-haul air travel, on coagulation, fibrinolysis, platelet function, and endothelial activation. *JAMA* 2006 ; 295 : 2251-61. Erratum in : *JAMA.* 2006 ; 296 : 46.

Schreijer AJ, Cannegieter SC, Meijers JC, Middeldorp S, Buller HR, Rosendaal FR. Activation of coagulation system during air travel : a crossover study. *Lancet* 2006 ; 367 : 832-8.

Carruthers M, Arguelles AE, Mosovich A. Man in transit : Biochemical and physiological changes during intercontinental flights. *Lancet.* 1976 ; 1 : 977-81.

Kelly J, Hunt BJ, Lewis RR, Swaminathan R, Moody A, Seed PT, Rudd A. Dehydration and venous thromboembolism after acute stroke. *QJM.* 2004 ; 97 : 293-6.

Landgraf H, Vanselow B, Schulte-Huermann D, Mulmann MV, Bergau L. Economy class syndrome : rheology, fluid balance, and lower leg edema during a simulated 12-hour long distance flight. *Aviat Space Environ Med.* 1994 ; 65 : 930-5.

Cruickshank JM, Gorlin R, Jennett B. Air travel and thrombotic episodes : the economy class syndrome. *Lancet.* 1988 ; 2 : 497-8.

Symington IS, Stack BH. Pulmonary thromboembolism after travel. *Br J Dis Chest* 197 ; 71 : 138-40.

Wright HP, Osborn SB. Effect of posture on venous velocity, measured with ²⁴NaCl. *Br Heart J.* 1952 ; 14 : 325-30.

Geroulakos G. The risk of venous thromboembolism from air travel. *BMJ* 2001 ; 322 : 188.

Malone PC. Air travel and risk of venous thromboembolism. Passengers should reduce consumption of alcohol on flights. *BMJ* 2001 ; 322 : 1183-4.

Belcaro G, Cesarone MR, Shah SS, Nicolaidis AN, Geroulakos G, Ippolito E, et al. Prevention of edema, flight microangiopathy and venous thrombosis in long flights with elastic stockings. A randomized trial : The LONFLIT 4 Concorde Edema-SSL Study. *Angiology.* 2002 ; 53 : 635-45.

Brotman DJ, Jaffer AK. Low-molecular-weight heparin or stockings for preventing coach class thrombosis ? *Arch Intern Med.* 2004 ; 164:2500-1.

Kuipers S, Schreijer AJM, Cannegieter SC, Middeldorp S, Büller HR, Rosendaal FR. Incidence of venous thromboembolism among Dutch airline pilots. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3S : 2256.

Figure 1 : Occupants des abris anti-aériens durant le « Blitz »

FIGURE 2 : Schema de l'hémostase

ANNEE : 2007-2008

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : LANOY LEONARD

PRESIDENT DE THESE : Pr Jean-Claude PAIRON

DIRECTEUR DE THESE : Dr Alain FISCH

TITRE DE LA THESE : Maladie veineuse thrombo-embolique et voyage aérien de courte durée : Réalités et perspectives.

La thrombose veineuse profonde est une maladie fréquente dont la gravité est marquée par son risque d'évolution vers une embolie pulmonaire. La thrombose veineuse survient dans un contexte de stase sanguine, d'hypercoagulabilité et/ou de lésion de la paroi vasculaire ; ces trois composantes étant souvent intriquées. De nombreux facteurs de risque de maladie veineuse thrombo-embolique sont actuellement connus. Ils peuvent être constitutionnels (antécédents personnels ou familiaux de thrombose, âge, obésité, grossesse, cardiopathie, cancer, anomalies de l'hémostase) ou environnementaux (hormonothérapie, chirurgie, immobilisation).

Depuis les années 50, le voyage aérien a été suspecté comme pouvant être facteur de risque de maladie veineuse thrombo-embolique, initialement par des observations ponctuelles. Ce risque a ensuite été confirmé par plusieurs études épidémiologiques.

Nous rapportons le cas d'un homme de 73 ans qui a fait plusieurs épisodes de malaises inexpliqués dans les suites de vols aériens de moyen courrier. Le diagnostic d'embolies pulmonaires à répétition a pu être porté rétrospectivement grâce à l'angioscanner.

Le transport aérien ne cesse actuellement d'augmenter, y compris pour raisons professionnelles. Dans ce contexte, l'évaluation du risque de maladie veineuse thrombo-embolique lié au transport aérien est devenu un problème de santé publique. Ainsi, l'OMS a publié les conclusions du projet WRIGHT, indiquant que le risque de souffrir d'une maladie veineuse thrombo-embolique est multiplié par 2 après un voyage de 4 heures et plus et que la multiplicité des vols en un temps rapproché s'avère être un facteur aggravant. Différents facteurs peuvent expliquer ce surrisque de maladie thrombo-embolique : la baisse de la pression atmosphérique et l'hypoxie relative dans la cabine, la baisse de l'hygrométrie et bien sûr l'immobilisation.

Une approche de dépistage des autres facteurs de risque de maladie veineuse thrombo-embolique, chez les sujets régulièrement exposés aux voyages aériens, en complément du personnel navigant pour qui les durées cumulées de vol sont généralement limitées réglementairement, semble indispensable.

MOTS-CLES :

- Thrombo-embolisme veineux
- Voyage
- Véhicules de transport aérien
- Facteurs de risque
- Santé au travail

ADRESSE DE L'UFR : 8 Rue du Général SARRAIL. 94010 CRETEIL