

4^{ème} Newsletter 2018, le 17 septembre 2018

Chers amis, la rentrée est l'occasion de présenter la 4^{ème} Newsletter de l'année, cette fois focalisée sur la pathologie veineuse. Nous avons la chance de présenter 3 publications particulièrement importantes sur ce sujet, dont 2 publiées dans le New England Journal of Medicine :

1. Etude MARINER : Evaluation d'une faible dose de rivaroxaban dans la prévention des événements thromboemboliques veineux après un séjour d'hospitalisation.
2. Etude EVRA : évaluation par essai randomisé du traitement du reflux veineux superficiel par ablation endoveineuse dans la prise en charge des ulcères veineux.
3. Recommandations multidisciplinaires sur le diagnostic de thrombose veineuse des membres inférieurs par échographie-Doppler.

1. Etude MARINER : Evaluation d'une faible dose de rivaroxaban dans la prévention des événements thromboemboliques veineux après un séjour d'hospitalisation

Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. N Engl J Med 2018;:NEJMoa1805090. [1].

Lien : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1805090>

Objectif :

L'objectif de cette large étude multicentrique randomisée en double aveugle est d'évaluer l'intérêt d'une faible dose de rivaroxaban (10mg ou 7mg en cas d'insuffisance rénale modérée) contre placebo dans la prévention des **événement thromboemboliques veineux** (ETEV) après hospitalisation.

Méthodes :

Les **patients de plus de 40 ans** (âge moyen à 69,7 ans) étaient **hospitalisés pour des causes variées** (insuffisance cardiaque ou respiratoire, AVC ischémique, infections, maladies inflammatoires).

Les patients à risque d'ETEV étaient sélectionnés à l'aide d'un **score IMPROVE ≥ 4 ou un score IMPROVE ≥ 2 et un taux de D-dimères $\geq 2x$ le seuil de normalité**. Score IMPROVE présenté dans le tableau 1 [2].

12 019 patients ont été analysés en intention de traitée (6 007 avec rivaroxaban et 6 012 avec placebo). Un traitement par **rivaroxaban 10 mg** était instauré en cas de clairance de créatinine $\geq 50\text{mL/min}$ ou **7,5 mg en cas de clairance entre 30 et 50mL/min**, pour une durée de **45 jours** après la sortie d'hospitalisation.

Le Critère primaire d'efficacité était le **taux d'EVEV veineux symptomatiques et la mortalité par embolie pulmonaire** survenant pendant la période de traitement.

Tableau 1. Score IMROVE utilisé pour la sélection des patients (avec un score ≥ 4 ou ≥ 2 avec un taux de D-dimères ≥ 2 x normale).

Facteur de risque d'épisode veineux thromboembolique (EVEV)	Points
Antécédent d'EVEV	3
Thrombophilie connue	2
Paralysie d'un membre inférieur	2
Antécédent de cancer	2
Immobilisation ≥ 1 jour*	1
Hospitalisation en soins intensifs/réanimation	1
Âge > 60 ans	1

* modifié pour l'étude MARINER.

Résultats :

La diminution des EVEV sous rivaroxaban (50 événement vs. 66) **n'est pas significative : $p=0.136$** .

Parmi les critères secondaires d'efficacité, la dose de 10 mg était la plus efficace pour diminuer les EVEV, sans toutefois atteindre la significativité ($p=0.075$), et aucun effet de la dose de 7,5 mg n'a été constaté ($p=0,994$). Indépendamment de la mortalité par embolie pulmonaire, non significative, les EVEV symptomatiques seuls étaient significativement plus faible sous rivaroxaban ($p=0.023$), correspondant à une baisse de 56% des EVEV.

Les événements hémorragiques majeurs étaient peu nombreux, 17 (0,28%) sous rivaroxaban vs. 9 (0,15%) sous placebo, sans différence significative ($p=0.124$). Les événements hémorragiques mineurs étaient en revanche significativement plus élevés sous rivaroxaban (risque relatif de 1,66 ; $p = 0.004$).

Ainsi, le nombre de patients à traiter pour éviter un EVEV serait de 430 patients, et un épisode hémorragique majeur surviendrait pour 856 patients traités.

Conclusion :

L'utilisation d'une **faible dose de rivaroxaban** (10 ou 7,5 mg), administré 45 jours après la sortie d'hospitalisation, **n'est pas associé à une diminution significative des EVEV**. L'absence d'efficacité retrouvée d'une prophylaxie thromboembolique étendue est cohérente avec les études précédentes [3-6].

2. Etude EVRA : évaluation par essai randomisé du traitement du reflux veineux superficiel par ablation endoveineuse dans la prise en charge des ulcères veineux

Gohel MS, Heatley F, Liu X, *et al.* A Randomized Trial of Early Endovenous Ablation in Venous Ulceration. *N Engl J Med* 2018;**378**:2105–14. [7]

Lien : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1801214>

La maladie veineuse chronique est la principale cause d'ulcère du membre inférieur. L'étude EVRA (Early Venous Reflux Ablation) avait pour objectif de comparer l'ablation endoveineuse précoce du reflux veineux superficiel, associée à la compression, au traitement par compression seul. Le critère principal d'évaluation était la réduction du temps de cicatrisation de l'ulcère.

Les objectifs secondaires comprenaient le taux de guérison des ulcères, la période sans récurrence d'ulcère ainsi que l'impact sur la qualité de vie.

Méthodes :

Cet essai a permis d'inclure 450 patients atteints d'ulcères veineux de jambe, randomisés dans 20 centres au Royaume-Uni.

Les patients étaient répartis en 2 groupes :

- soit compression veineuse et ablation endoveineuse précoce, dans les 2 semaines suivant la randomisation (groupe d'intervention précoce, n = 224)
- soit compression veineuse seule avec programmation d'une ablation différée soit après la guérison de l'ulcère, soit au moins 6 mois après la randomisation (groupe d'intervention différée, n = 226).

Les opérateurs pouvaient choisir leur technique d'ablation endoveineuse (laser, ablation par radiofréquence, sclérothérapie par mousse, et des modalités non thermiques). De même, les centres participants ont pu utiliser les méthodes établies, en cours dans leur centre, pour le traitement par compression et le soin des plaies.

Résultats :

Concernant le critère d'évaluation principal, le délai médian de guérison des ulcères était de 56 jours dans le groupe d'intervention précoce contre 82 jours dans le groupe d'intervention différée, soit un délai significativement plus court ($p=0.001$). A 1 an, 93,8% des patients du groupe d'intervention précoce présentaient des ulcères guéris, alors que ce taux n'était que de 85,8 % dans le groupe d'intervention différée. Le temps médian sans ulcère au cours de la première année était de 306 jours dans le groupe d'intervention précoce et de 278 jours dans le groupe d'intervention différée ($p=0.002$). La qualité de vie n'était en revanche pas significativement augmentée avec seulement une tendance à l'amélioration après traitement endoveineux.

Conclusion : Compte-tenu des résultats positifs de cette étude, les auteurs proposent que toute personne présentant un ulcère veineux potentiel devrait faire l'objet d'une

évaluation et, le cas échéant, d'une intervention précoce pour traiter leur reflux veineux superficiel. Il s'agit de la première étude validant le traitement précoce de l'insuffisance veineuse superficielle, en association à la compression veineuse, dans le traitement des ulcères veineux, en l'absence d'occlusion veineuse profonde.

3. Recommandations multidisciplinaires sur le diagnostic de thrombose veineuse des membres inférieurs par échographie-Doppler.

Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, *et al.* Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation* 2018;**137**:1505–15. [8].

Lien :

https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030687?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed

Ce consensus sur le diagnostic par écho-Döppler de la thrombose veineuse profonde (TVP) émane d'une réunion de consensus multidisciplinaire qui s'est tenue en octobre 2016 sous l'égide de « The Society of radiologists in Ultrasound ». La motivation de ce consensus était l'absence d'un protocole unique clair sur l'utilisation de l'écho-Döppler dans le diagnostic de la TVP, alors même que tous les consensus et guidelines reconnaissent que l'écho-Döppler est l'examen de première intention à réaliser dans la démarche diagnostique d'une suspicion de TVP.

Des experts sur l'imagerie et le traitement de la TVP ont été invités à cette réunion de consensus ; les participants comportaient des urgentistes, des hématologistes, des radiologues, des échographistes, des médecins et des chirurgiens vasculaires. Chacune des cinq recommandations de ce consensus ont été obtenues après discussion et représentent l'agrément unanime des participants et ces recommandations sont acceptées par la société des radiologues échographistes. Il ne s'agit donc pas d'une méthodologie ayant fait appel à une analyse exhaustive avec une méthodologie rigoureuse de la littérature, mais un consensus d'avis d'experts.

Cinq recommandations sont proposées (pour chacune d'elle nous avons ajouté un petit commentaire) :

1. Tous les patients doivent être évalués par une probabilité pré-test de TVP. Pour ceux avec une probabilité faible de TVP, l'obtention de D-Dimères est appropriée.

Commentaires : les guidelines actuelles recommandent de ne pas faire des D-Dimères en cas de probabilité pré-test élevée (Score de Wells) car quels que soient leurs résultats on réalisera un écho-Döppler veineux des membres inférieurs.

2. a) Un écho-Döppler complet est l'exploration ultrasonique préférée pour le diagnostic de TVP aiguë. Cet examen consiste en une compression des veines profondes du creux inguinal jusqu'à la cheville (incluant les veines tibiales postérieures et fibulaires du mollet), les veines fémorales et poplitées avec un enregistrement du spectre Döppler et Döppler couleur à leur niveau. La compression doit être réalisée tous les deux centimètres le long du réseau veineux des membres inférieurs.

La région symptomatique doit être évaluée pour déterminer s'il existe une thrombose veineuse superficielle ou une autre pathologie, en particulier si l'évaluation des veines profondes est normale.

Pour les patients avec TVP du mollet chez qui le clinicien décide de ne pas introduire d'anticoagulants, un écho-Doppler veineux de contrôle doit avoir lieu à une semaine ou plus tôt s'il existe des facteurs de risques ou des symptômes le nécessitant.

b) Un écho-Doppler limité consistant en une évaluation par compression du creux inguinal, de la cuisse et de la fosse poplitée est approprié quand un écho-Doppler veineux complet n'est pas réalisable. En cas de négativité, cet examen doit être refait 5 à 7 jours plus tard pour éliminer avec fiabilité une TVP.

c) Si une thrombose ilio-cave est suspectée en raison des symptômes ou d'un spectre-Doppler anormal, le recours à une échographie pelvienne, un scanner ou une IRM doit être rapide.

Commentaires : l'échographie veineuse pelvienne et l'exploration de la veine cave inférieure sont le plus souvent effectuées par l'échographiste qui sait effectuer un écho-Doppler complet, et pour cette seule raison diagnostique le recours à un angioscanner ou une angio-IRM est rarement indiquée à visée diagnostique.

3. Un examen écho-Doppler complet peut être requis pour les patients ayant eu un examen négatif avec une persistance ou une aggravation des symptômes, un examen inadéquat initialement ou un compte-rendu équivoque.
Un examen équivoque peut nécessiter des répétitions de l'imagerie après 1, 3, 7 ou 10 jours afin de préciser une éventuelle modification.
Une imagerie de contrôle pendant la durée du traitement n'est pas recommandée à moins que cela ne change le traitement du patient.
Un écho-Doppler de contrôle à la fin du traitement anticoagulant est recommandée afin de préciser les éventuelles séquelles et d'avoir un écho-Doppler de référence.

Commentaires : l'aggravation des symptômes chez un patient sous anticoagulant nécessite, mais c'est une situation rare, de s'assurer qu'il n'y a pas une aggravation du thrombus, d'où la nécessité de préciser son pôle proximal lors de l'examen initial. Le point 3 de cette troisième recommandation n'apparaît ni justifiée ni étayée en l'absence de symptômes.

4. Séquelles post-thrombotiques est le terme préféré pour décrire le matériel qui persiste à l'échographie après une TVP aiguë.
Le terme de thrombose subaiguë n'a pas d'apparence unique à l'échographie et devrait être rarement utilisé.
5. Les anomalies devraient être classifiées entre thrombose veineuse aiguë, séquelles post-thrombotiques ou anomalies indéterminées (équivoques).

L'ensemble de ces recommandations et leurs argumentaires sont largement développées dans la discussion de ce consensus, qui a le mérite d'être très pragmatique et qui constitue une bonne base pour l'ensemble des parties prenantes dans la maladie thromboembolique veineuse.

Guillaume Goudot, Lina Khider, Joseph Emmerich, Emmanuel Messas

Références :

- 1 Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, *et al.* Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *N Engl J Med* 2018;;NEJMoa1805090.

- doi:10.1056/NEJMoa1805090
- 2 Spyropoulos AC, Anderson FA, Fitzgerald G, *et al.* Predictive and Associative Models to Identify Hospitalized Medical Patients at Risk for VTE. *Chest* 2011;**140**:706–14. doi:10.1378/chest.10-1944
 - 3 Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, *et al.* Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011;**365**:2167–77. doi:10.1056/NEJMoa1110899
 - 4 Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, *et al.* Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med* 2013;**368**:513–23. doi:10.1056/NEJMoa1111096
 - 5 Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, *et al.* Extended-Duration Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients With Recently Reduced Mobility. *Ann Intern Med* 2010;**153**:8. doi:10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00004
 - 6 Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, *et al.* Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med* 2016;**375**:534–44. doi:10.1056/NEJMoa1601747
 - 7 Gohel MS, Heatley F, Liu X, *et al.* A Randomized Trial of Early Endovenous Ablation in Venous Ulceration. *N Engl J Med* 2018;**378**:2105–14. doi:10.1056/NEJMoa1801214
 - 8 Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, *et al.* Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation* 2018;**137**:1505–15. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030687