

4^{ème} Newsletter 2019, septembre 2019

Chers amis, nous avons regroupé pour cette période de rentrée plusieurs publications qui ont déjà marqué l'année 2019 en pathologie thromboembolique veineuse :

1. [Un article du New England Journal sur l'évaluation du filtre cave au décours immédiat d'un traumatisme sévère.](#)
2. [L'étude PADIS-DVT : section de l'étude PADIS dédiée à l'évaluation du traitement par warfarine prolongé après une première thrombose veineuse profonde sans facteur déclenchant.](#)
3. [Et enfin l'évaluation de l'intérêt du taux de D-dimères sur le risque de récurrence de thrombose après un premier épisode : analyse du registre RIETE.](#)

1. Evaluation multicentrique de la pose d'un filtre cave au décours immédiat d'un traumatisme sévère.

Ho KM, Rao S, Honeybul S, et al. A Multicenter Trial of Vena Cava Filters in Severely Injured Patients. *N Engl J Med* 2019 ; [1].

Lien : <https://www.nejm.org>

Objectif :

Les auteurs ont proposé d'évaluer l'intérêt de la pose d'un filtre cave immédiatement au décours d'un traumatisme majeur à la suite de la constatation de la survenue fréquente de thrombose veineuse profonde dans environ 18% des cas avec 11% d'embolie pulmonaire, responsable d'environ 12% des décès [2]. En raison d'une contre-indication fréquente à une anticoagulation prophylactique dans le contexte du traumatisme majeur, l'utilisation d'un filtre cave est potentiellement intéressante dans cette indication.

Méthodes :

Afin de tester l'hypothèse du bénéfice de la pose d'un filtre cave, 240 patients gravement blessés, dont la gravité est basée sur un score de sévérité, l'Injury severity score > 15 [3] et avec une contre-indication aux anticoagulants, ont été inclus dans cet essai randomisé multicentrique en Australie. Le filtre cave devait être posé rapidement, dans les 72 heures après l'admission. Le critère d'évaluation principal était un composite d'embolie pulmonaire ou de décès toute cause confondue, 90 jours après l'inclusion. Le critère d'évaluation secondaire était une embolie pulmonaire symptomatique entre le 8e et le 90e jour dans le sous-groupe des patients qui avaient survécu au moins 7 jours.

Résultats :

Au sein de la population d'âge médian de 39 ans, la mise en place précoce d'un filtre cave n'a pas entraîné une baisse significative d'embolie pulmonaire ou de décès (13,9 % dans le groupe du filtre cave et 14,4 % dans le groupe témoins, p = 0,98). Parmi les 46 patients du groupe traité par filtre cave et les 34 patients du groupe témoin qui n'ont pas reçu d'anticoagulation prophylactique dans les 7 premiers jours, aucune embolie pulmonaire n'a été constatée après la pose d'un filtre cave vs. 5 (14,7 %) dans le groupe témoin, dont 1 patient décédé. Un thrombus piégé a été trouvé dans le filtre chez 6 patients.

Conclusion :

La pose précoce d'un filtre cave après un traumatisme majeur chez des patients ayant une contre-indication à une anticoagulation prophylactique n'a pas entraîné une baisse de l'incidence des embolies pulmonaires symptomatiques ou de décès après 3 mois de suivi. A la suite de données basées sur des séries de patients, l'utilisation rapide d'un filtre cave au décours en présence d'une contre-indication à une anticoagulation préventive était débattue. Ce premier essai randomisé négatif dans cette population confirme l'absence d'indication à la pose d'un filtre cave en urgence chez le patient polytraumatisé.

2. Etude PADIS-DVT : 6 mois versus 2 ans d'anticoagulation après un premier épisode de TVP non provoquée

Couturaud F, Pernod G, Presles E, et al. Six months versus two years of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked deep-vein thrombosis. The PADIS-DVT randomized clinical trial. Haematologica 2019; [4].

Lien : <http://www.haematologica.org>

Introduction :

Après une première TVP sans facteur déclenchant, la prolongation de l'anticoagulation au-delà de 6 mois est efficace dans la prévention des récurrences mais associée à un risque hémorragique élevé. L'objectif était d'évaluer les avantages et les risques d'une prolongation du traitement de 18 mois par warfarine contre placebo, après 6 mois d'anticoagulation initiale pour une TVP proximale.

Méthodes :

Dans cette étude multicentrique, randomisée et en double aveugle, les patients ayant présenté une TVP proximale sans facteur déclenchant retrouvé étaient tous traités par anticoagulation efficace pendant 6 mois, puis randomisés en traitement par warfarine ou placebo pendant les 18 mois suivants. Le critère de jugement principal, composite, associait la récurrence thromboembolique veineuse et les saignements majeurs à 18 mois. Les critères de jugement secondaires incluaient une seconde analyse après un suivi supplémentaire de 18 mois sans traitement (total de 42 mois).

Résultats :

104 patients, recrutés entre 2007 et 2013, ont été analysés en intention de traiter, sans aucun perdu de vue. Au cours de la période de traitement de 18 mois, le critère composite (incluant les événements hémorragiques) est survenu chez 16 des 54 patients sous placebo vs. aucun événement sous warfarine (risque cumulatif de 29,6 % ; $p < 0,001$).

Au cours de la période d'étude de 42 mois, le résultat composite a été obtenu chez 14 patients (risque cumulatif, 36,8 %) sous warfarine versus 17 (risque cumulatif de 31,5 %) sous placebo, soit une différence non significative ($p = 0,36$) (Figure).

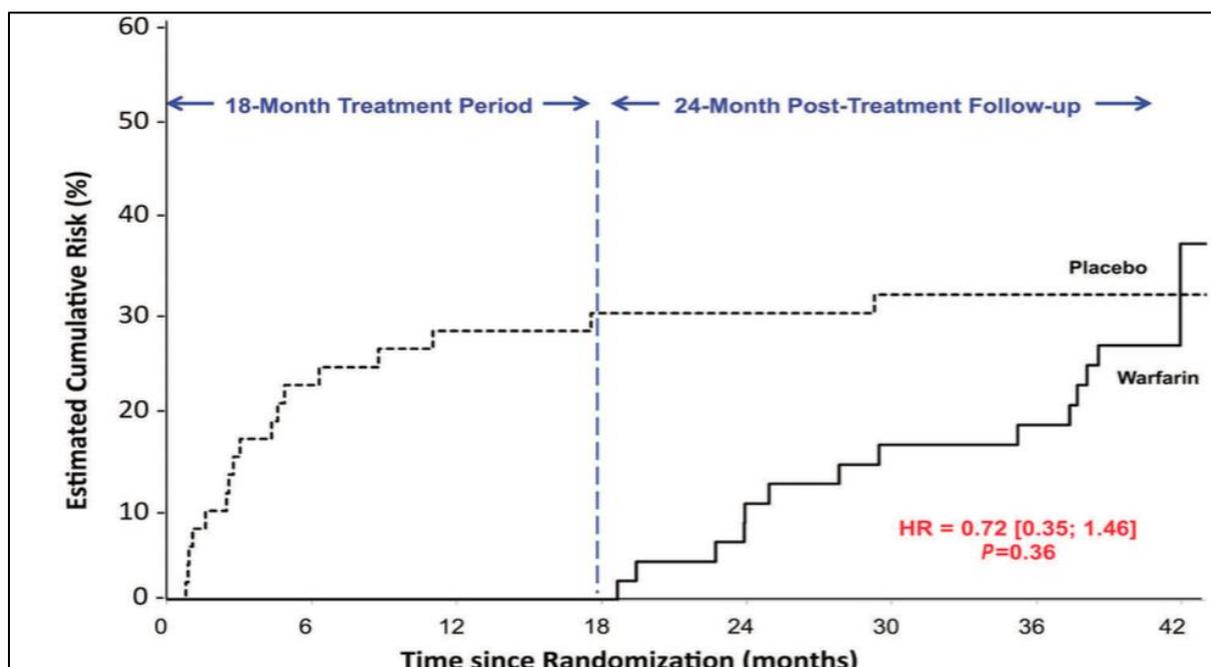


Figure : Extrait de la référence [4]. Courbe de Kaplan-Meier du critère composite (récidive thromboembolie et saignements majeurs) avec les 2 périodes de suivi : les 18 mois de suivi sous traitement (warafarine ou placebo) ; et les 18 mois suivants sans aucun traitement pour les 2 groupes.

Conclusion :

Après une première TVP sans facteur déclenchant, il existe un bénéfice initial à un traitement prolongé de 18 mois supplémentaires avec réduction des récides thromboembolique sans hémorragie majeure. Ce bon résultat est nettement contrebalancé par la disparition de ce bénéfice et le rapprochement des courbes du critère principal au cours du suivi ultérieur. Ce résultat est à rapprocher de l'étude sœur, PADIS-PE, publiée dans le JAMA en 2015 [5]. Le taux de récidence de TVP élevé retrouvé dans le groupe placebo est potentiellement, selon les auteurs, lié au recrutement exclusivement intra-hospitalier des TVP, avec une représentation plus importante des thrombophilies majeures.

3. Taux de D-dimères et risque de récidence thromboembolique après une thrombose veineuse provoquée : extrait du registre RIETE

Avnery O, Martin M, Bura-Riviere A, et al. D-dimer levels and risk of recurrence following provoked venous thromboembolism: Findings from the RIETE registry. *J Intern Med* 2019; [6].

Lien : <https://onlinelibrary.wiley.com>

Objectif :

L'apparition d'une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) secondaire à un facteur déclenchant est également à risque, mais plus modéré, de récidence après arrêt du traitement anticoagulant. Ce risque est estimé à 15% à 5 ans en cas de facteur déclenchant mineur (traitement hormonal, grossesse, hospitalisation) et à 3% à 5 ans en cas de facteur déclenchant majeur (chirurgie, traumatisme majeur). Peu d'éléments peuvent aider le clinicien dans le choix d'une poursuite de l'anticoagulation au terme de 3 mois de traitement. Ce travail s'est focalisé sur les patients présentant un taux élevé de D-Dimères après arrêt du traitement anticoagulant avec pour objectif d'évaluer la récidence de MTEV de ce sous-

groupe de patients.

Méthodes :

Les données du registre international RIETE (The Registro Infomatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa), regroupant des patients ayant présenté une MTEV, ont été utilisées rétrospectivement pour évaluer la valeur pronostique du taux de D-dimères après l'arrêt de l'anticoagulation afin d'identifier les patients à risque accru de récurrence. Les facteurs de risque de MTEV ont été classés comme mineurs (grossesse, utilisation d'œstrogènes, immobilisation ou voyage récent) ou majeurs (postopératoires). 1655 patients avec MTEV secondaire (460 avec facteur majeur et 1 195 avec facteur mineur) ont été inclus. Le délai moyen entre la mesure des D-Dimères et l'arrêt du traitement anticoagulant était de 93 ± 153 jours, et le suivi après arrêt du traitement était de 594 ± 592 jours.

Résultats :

1. En cas de thrombose sur facteur majeur et taux de D-dimères élevé persistant, le taux de récurrence était de 5,74 pour 100 patient-année vs. 2,68 en cas de D-dimères normaux, mais cette différence n'était pas significativement plus élevée (hazard ratio à 2,14 ; $p=0,062$).

2. **En cas de thrombose sur facteur mineur et taux de D-dimères élevé**, le taux de récurrence était de **7,79 pour 100 patient-année vs. 3,34 à taux normal** de D-dimères, soit une différence significative entre les 2 groupes (hazard ratio à 2,34 ; $p<0,001$). L'analyse multivariée a également confirmé ces résultats, ramenant le sur-risque de récurrence en cas de D-dimères élevée à un hazard ratio à 1,74 ($p<0,005$) en cas de facteur mineur et non significatif en cas de facteur majeur.

Conclusion :

L'analyse des données de ce registre démontre que le taux de D-dimères élevé après l'arrêt du traitement anticoagulant est un facteur de risque indépendant de récurrence thromboembolique en cas de MTEV associée à un facteur de risque mineur.

Les limites à l'interprétation de ce résultat concernent toujours l'analyse rétrospective et basée sur des centres à fonctionnement différent, notamment sur le type de dosage des D-Dimères et avec un délai variable. La récurrence a- ou pauci-symptomatique avant le dosage des D-Dimères est également difficile à prendre en compte.

Guillaume Goudot, Lina Khider, Joseph Emmerich, Tristan Mirault, Emmanuel Messas

Références :

- 1 Ho KM, Rao S, Honeybul S, et al. A Multicenter Trial of Vena Cava Filters in Severely Injured Patients. N Engl J Med 2019;:NEJMoa1806515. doi:10.1056/NEJMoa1806515
- 2 Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med 1994;331:1601–6. doi:10.1056/NEJM199412153312401
- 3 Baker SP, O'Neill B, Haddon W, et al. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. J Trauma 1974;14:187–96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4814394> (accessed 6 Aug 2019).

- 4 Couturaud F, Pernod G, Presles E, et al. Six months versus two years of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked deep-vein thrombosis. The PADIS-DVT randomized clinical trial. *Haematologica* 2019;104:1493–501. doi:10.3324/haematol.2018.210971
- 5 Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, et al. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:31–40. doi:10.1001/jama.2015.7046
- 6 Avnery O, Martin M, Bura-Riviere A, et al. D-dimer levels and risk of recurrence following provoked venous thromboembolism: Findings from the RIETE registry. *J Intern Med* 2019;;joim.12969. doi:10.1111/joim.12969