

La thrombose veineuse superficielle : une pathologie à reconsidérer

François Becker¹, Isabelle Quéré², Hervé Guenneguez³, Patrick Mismetti⁴, Alain Leizorovicz⁵, Hervé Decousus⁴

¹ Hôpitaux universitaires de Genève, Division d'angiologie et d'hémostase, 1211 Genève 14, Suisse

² Hôpital Saint-Eloi, Service des maladies vasculaires, 80 rue Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5, France

³ Clinique Megival, 1328 avenue Maison Blanche, 76550 Saint-Aubin-sur-Scie, France

⁴ Hôpital Nord, Département de médecine et thérapeutique, INSERM, CIE3, EA3065, 42055 Saint-Etienne Cedex 2, France

⁵ Faculté Laënnec, Service de pharmacologie clinique, rue Guillaume Paradin, BP 8071, 69376 Lyon Cedex 8, France

Résumé. La thrombose veineuse superficielle (TVS) des membres inférieurs est une pathologie qui a été longtemps considérée comme bénigne. Par ailleurs, les recommandations thérapeutiques concernant cette pathologie sont jusqu'ici de faible niveau de preuve, aucun traitement n'ayant été validé. De récentes études ont contribué à changer la vision de cette maladie. L'étude épidémiologique prospective POST, réalisée chez 844 patients, montre que la TVS est étroitement intriquée à la thrombose veineuse profonde (TVP) et à l'embolie pulmonaire (EP) : une TVP à l'échographie ou une EP symptomatique objectivement confirmée était présente chez 25 % des patients ayant une TVS, et chez les patients ayant une TVS sans extension au réseau veineux profond au moment du diagnostic (TVS « isolée »), il existait un risque de survenue d'événements thromboemboliques veineux symptomatiques à trois mois de 8,3 %, bien que la majorité des patients aient été traités. Ces résultats soulignent donc l'importance de réaliser un examen échographique complet des membres inférieurs lors d'une suspicion de TVS. L'étude CALISTO est une étude randomisée comparant en double insu le fondaparinux à un traitement placebo chez 3 002 patients présentant une TVS isolée symptomatique aiguë des membres inférieurs. Elle montre que le fondaparinux à la posologie sous-cutanée de 2,5 mg par jour pendant 45 jours réduit de 85 % ($p < 0,001$) la survenue des événements symptomatiques suivants : décès toute cause, EP, TVP, et extension à la crosse ou récurrence de TVS sans augmentation du risque hémorragique. L'ensemble de ces résultats représente une avancée majeure dans la compréhension de la TVS et de sa prise en charge thérapeutique.

Mots clés : thrombose veineuse superficielle, phlébite superficielle, épidémiologie, management

Abstract

Superficial vein thrombosis: a pathology to reconsider

Superficial vein thrombosis (SVT) of the lower limbs has long been considered as benign. Moreover, therapeutic recommendations concerning

this disease have a relatively weak level of certitude as no treatment has been proved of benefit. Recent studies may change our perception of this disease. The prospective epidemiological POST study, which included 844 patients, showed that SVT was closely related to deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). Firstly, DVT, on systematic ultrasonography, and symptomatic PE were diagnosed in 24.9 % of SVT patients. Secondly, in SVT patients without DVT or PE at the initial assessment ("isolated" SVT), the rate of symptomatic thromboembolic events at three months was 8.3 %, despite the majority of patients being treated. These results highlight the importance of performing a complete compression ultrasonographic examination of the lower limbs in patients with suspected SVT. The CALISTO study was a randomized double-blind study comparing fondaparinux with placebo in 3002 patients with acute, isolated, symptomatic lower-limb SVT. The results showed that once-daily 2.5 mg fondaparinux for 45 days reduced the incidence of a composite of confirmed symptomatic events comprising all-cause death, PE, DVT, extension of SVT to the sapheno-femoral junction or recurrence of SVT by 85 % ($p < 0.001$) without increasing the bleeding risk. Overall, these results represent a major step towards a better understanding and management of SVT.

Key words: superficial vein thrombosis, superficial thrombophlebitis, epidemiology, management

La thrombose veineuse superficielle (TVS) des membres inférieurs est une pathologie fréquente qui a été longtemps considérée comme bénigne et ne nécessitant qu'un traitement symptomatique [1]. Deux récentes études conduisent à changer cette vision réductrice de la TVS, tant sur le plan de sa sévérité que de sa prise en charge diagnostique et thérapeutique. La première étude, dénommée POST (*Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis*), est la première grande étude observationnelle épidémiologique prospective de la TVS : elle a été réalisée chez 844 patients consultant des médecins vasculaires libéraux et hospitaliers français pour une TVS [2]. L'autre étude, dénommée CALISTO (*Comparison of Arixtra in lower Limb Superficial vein Thrombosis with placebo*), est une étude randomisée comparant le fondaparinux, un anticoagulant inhibiteur spécifique du facteur Xa, à un traitement placebo, chez 3 002 patients porteurs d'une TVS aiguë symptomatique des membres inférieurs [3]. L'objectif de cet article est de faire le point sur la TVS au regard de ces nouvelles données.

Épidémiologie de la thrombose veineuse superficielle

La TVS des membres inférieurs est une pathologie observée chez 3 à 11 % de la population adulte [3-6]. Sa prévalence

est environ double de celle de la thrombose veineuse profonde (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) réunies [7]. Son âge moyen de présentation est 60 ans, et elle concerne le plus souvent les femmes (*tableau 1*) [6, 7].

Sur le plan clinique, elle se présente typiquement sous la forme d'un cordon induré inflammatoire le long du trajet d'une veine superficielle d'un membre inférieur [4, 6]. La TVS est localisée dans la grande veine saphène chez 60 à 80 % des patients et dans la petite veine saphène chez 10 à 20 % des patients ; elle est présente simultanément dans les deux membres inférieurs chez 5 à 10 % des patients [2, 4, 6] (*tableau 1*).

La TVS est étroitement intriquée à la TVP et à l'EP. Tout d'abord, elle peut n'être que la partie visible d'une pathologie thrombotique impliquant également le réseau veineux profond, sous forme de TVP ou d'EP. La découverte concomitante d'une TVS des membres inférieurs et d'une TVP à l'échographie systématique de patients consultant pour une suspicion de TVS est ainsi rapportée chez 6 % à 36 % des patients [4]. Par ailleurs, une scintigraphie pulmonaire de perfusion systématique révèle une EP chez 33 % des patients ayant une TVS [8]. Dans l'étude POST, une TVP à l'échographie ou une EP symptomatique objectivement confirmée ont été retrouvées chez 25 % des 844 patients ayant une TVS [2]. La TVP était proximale chez 10 % des patients ; 4 % des patients avaient une EP symptomatique.

Tableau 1. Caractéristiques des patients ayant une thrombose veineuse superficielle isolée dans l'étude épidémiologique POST [2] et l'étude randomisée CALISTO [3].

	POST N = 634	CALISTO N = 3002
Âge (ans), médiane [min-max]	61 [18-94]	58 [18-92]
Femmes, n (%)	412 (64,9)	1918 (63,9)
Indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m ² , n (%)	183 (29,0)	1 110 (37,0)
Facteurs de risque		
– Varices, n (%)	547 (86,3)	2 660 (88,6)
– Antécédent de TVS, n (%)	228 (36,5)	356 (11,9)
– Antécédent de TVP ou EP, n (%)	120 (19,4)	209 (7,0)
– Contraceptifs oraux/Traitement hormonal de substitution, n (%)	50 (7,9)	83 (2,8)
– Insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, n (%)	33 (5,3)	159 (5,3)
– Antécédent de cancer, n (%)	29 (4,6)	61 (2,0)
– Cancer actif, n (%)	24 (3,8)	Critère de non-inclusion
– Maladie auto-immune, n (%)	8 (1,3)	26 (0,9)
Hospitalisation actuelle, n (%)	30 (4,7)	21 (0,7)
Intervalle entre symptôme et diagnostic/randomisation (jours), médiane [min-max]	5 [1-121]	6 [0-34]
Caractéristiques échographiques de la TVS		
– Veine grande saphène, n (%)	401 (63,4)	2781 (92,6)
Distance entre thrombus et crosse saphéno-fémorale (cm), médiane [min-max]	25 [0-95]	32 [0,6-99]
Distance entre thrombus et crosse saphéno-fémorale ≤ 3 cm, n (%)	53 (13,7)	-
Distance entre thrombus et crosse saphéno-fémorale ≤ 10 cm, n (%)	92 (23,8)	236 (7,9)
– Petite veine saphène, n (%)	90 (14,2)	-
Autres veines superficielles, n (%)	231 (36,5)	-
Au moins deux veines superficielles, n (%)	84 (13,3)	-
TVS bilatérale, n (%)	48 (7,6)	10 (0,3)
Extension aux veines perforantes, n (%)	40 (6,3)	-
TVS sur varices, n (%)	514 (81,5)	2 664 (88,7)

EP : embolie pulmonaire ; TVP : thrombose veineuse profonde ; TVS : thrombose veineuse superficielle.

Par ailleurs, la TVP n'était pas contiguë à la TVS chez 42 % des patients ayant une TVP [2]. Enfin, dans la récente étude prospective multicentrique OPTIMEV, 29 % des 788 patients ayant une TVS avaient une TVP ou une EP au moment du diagnostic [9]. Il est intéressant de noter que la localisation sur une veine non variqueuse de la TVS est un facteur de risque indépendant du fait qu'il y ait concomitance entre TVS et TVP : ainsi, le pourcentage de patients ayant une TVS associée à une TVP ou une EP est de 39 % chez ceux dont la TVS est localisée dans des veines non variqueuses et de 23 % chez ceux dont la TVS est localisée dans une veine variqueuse ($p < 0,001$) [9].

Même si elle est « isolée » au moment du diagnostic, c'est-à-dire sans TVP ni EP concomitante, la TVS peut se compliquer secondairement par la survenue à plus ou moins long terme de TVP ou d'EP. Dans le groupe placebo de l'étude CALISTO, le risque d'événements thromboemboliques symptomatiques 77 jours après le diagnostic de TVS isolée est de 6,3 % (intervalle de confiance à 95 % : 5,1 à 7,6) [3]. Ce taux est en accord avec l'incidence pondérée estimée à partir des essais randomisés antérieurs sur la TVS [10]. Ce taux élevé d'événements thromboemboliques veineux survenant secondairement est d'autant plus marquant que les patients réputés être les plus à risque (ceux ayant un cancer, un antécédent de maladie thromboembolique veineuse ou dont le thrombus est situé à moins de 3 cm de la crosse saphéno-fémorale) n'ont pas été inclus, de tels patients ne pouvant effectivement pas être recrutés dans un essai thérapeutique *versus* placebo pour des raisons éthiques [3]. Dans une étude épidémiologique prospective récente chez 79 patients ayant une TVS isolée, l'incidence des TVP symptomatiques à six mois est de 4 % (intervalle de confiance à 95 % : 0,8 à 11) [11]. Dans l'étude épidémiologique POST, le risque d'événements thromboemboliques veineux symptomatiques à trois mois chez les patients ayant une TVS isolée est de 8,3 % : une TVP a été diagnostiquée chez 2,8 % des patients (de localisation proximale pour 47 % d'entre eux), une EP chez 0,5 %, une extension de la TVS à la crosse saphéno-fémorale chez 3,3 % et une récurrence de TVS chez 1,9 % [2]. Ces résultats sont d'autant plus notables que plus de 90 % des patients étaient traités par un traitement anticoagulant, notamment par héparines de bas poids moléculaire (HBPM), à dose curative dans 63 % des cas ; par ailleurs, 98 % des patients avaient des bas de contention et près de 50 % un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien par voie locale ou générale.

TVS, TVP et EP ont également des facteurs de risques en commun, tels que voyage de longue durée, grossesse, contraception orale, traitement hormonal de substitution de la ménopause, immobilisation, obésité, chirurgie récente, traumatisme et sclérothérapie [6]. De même, certaines

pathologies sous-jacentes (thrombophilie, cancer et maladies auto-immunes) sont susceptibles de favoriser l'apparition d'une TVS aussi bien que d'une TVP ou une EP [2, 6, 12, 13]. La TVS des membres inférieurs est elle-même un facteur de risque de TVP et d'EP : environ 20 % des patients présentant une TVP ou EP ont ainsi des antécédents de TVS [14].

Deux mécanismes peuvent expliquer l'association TVS et TVP/EP. Le thrombus responsable de la TVS peut s'étendre ou migrer vers le réseau veineux profond par la jonction saphéno-fémorale, la jonction saphéno-poplitée ou une veine perforante. Ainsi, les patients dont la TVS implique, ou est proche, de la jonction saphéno-fémorale sont considérés à haut risque de TVP ou d'EP ; une ligature de la jonction saphéno-fémorale avec ou sans thrombectomie peut être discutée [4, 6]. Un état d'hypercoagulabilité, congénital ou acquis, peut également expliquer la coexistence simultanée de ces accidents thrombotiques [6].

La TVS isolée se distingue toutefois des TVP et des EP sur plusieurs points. Sur le plan clinique, la TVS isolée concerne essentiellement des patients non hospitalisés, surtout des femmes en surcharge pondérale. La TVS survient volontiers sur des veines variqueuses (environ 70 % des cas) [5]. Enfin, le pronostic vital des TVS isolées est meilleur, le taux de décès à 3 mois étant compris entre 0,1 et 1 % par rapport à 5 % pour les patients ayant une TVP ou une EP ; toutefois, ce résultat est moins lié à des différences dans le risque d'EP fatale qu'à des différences en termes de comorbidité entre ces deux populations [2, 5, 9].

Prise en charge actuelle des patients ayant une thrombose veineuse superficielle

En France, les patients ayant une suspicion de TVS consultent le plus souvent en premier le médecin généraliste. Si ce dernier l'estime nécessaire, il le réfère à un médecin vasculaire capable de confirmer le diagnostic par un examen échographique ; on peut estimer que cela concerne environ 50 % des patients consultant le médecin généraliste. Dans une étude épidémiologique récente réalisée auprès de médecins généralistes en Belgique, une confirmation objective de la TVS a été réalisée chez 30 % des patients suspects de TVS [15].

Le traitement des patients ayant une TVS associée à une TVP ou une EP est celui de toute maladie thromboembolique veineuse impliquant le réseau veineux profond, comprenant classiquement un traitement initial par une HBPM ou le fondaparinux à dose curative suivi par un traitement au long cours par un antagoniste de la vitamine K. En revanche, avant l'étude CALISTO, le traitement de la TVS

isolée des membres inférieurs n'était pas vraiment établi : les recommandations des experts sont de faible niveau de preuve, et donc la prise en charge thérapeutique très variable d'un médecin à l'autre.

Les différentes mesures thérapeutiques de la TVS isolée qui ont été proposées incluent mobilisation, bandes ou bas de contention-compression, anti-inflammatoires non stéroïdiens ou antalgiques par voie locale ou générale, anticoagulation par héparine non fractionnée, HBPM ou antagonistes de la vitamine K (à des doses et selon des durées variables) ou chirurgie (thrombectomie ou ligature). Aucune des études ayant étudié ces différentes options thérapeutiques, peu nombreuses et de petites tailles, n'a été concluante [16-21]. Une analyse récente de ces études par le groupe Cochrane conclut que les HBPM et les anti-inflammatoires non stéroïdiens représentent les meilleures options thérapeutiques, mais les données disponibles sont toutefois trop limitées pour faire des recommandations fermes [22].

En conséquence, les recommandations d'experts tant internationaux que français dans la prise en charge thérapeutique de la TVS isolée, toutes établies avant la publication des résultats de l'étude CALISTO, sont de faible niveau de recommandation. Les experts de l'*American College of Chest Physicians* (ACCP) recommandent un traitement médical à base d'anticoagulant plutôt qu'un traitement chirurgical [23]. Le traitement médical suggéré correspond à des doses prophylactiques ou intermédiaires d'héparine non fractionnée ou d'HBPM pendant au moins 4 semaines. Pour les TVS peu étendues et situées dans un segment veineux éloigné de la jonction saphéno-fémorale, il est également spécifié qu'un traitement symptomatique par anti-inflammatoires non stéroïdiens par voie locale ou générale est suffisant [23]. Pour l'*Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé* (Afssaps), les HBPM (ou par extrapolation, le fondaparinux) à dose prophylactique sont suggérées pour prévenir le risque de complications thromboemboliques [10]. Si un traitement anticoagulant est instauré, il est suggéré de traiter 7 à 30 jours. Une compression veineuse par bandage est également recommandée à la phase aiguë. Enfin, les TVS étendues à la jonction veine grande saphène/veines fémorales peuvent relever d'un traitement anticoagulant à dose curative ou d'un traitement chirurgical [10].

L'absence de données cliniques solides et de recommandations fermes expliquent la grande hétérogénéité des mesures thérapeutiques proposées en pratique (figure 1). Dans l'étude POST, les traitements anticoagulants ont été prescrits à plus de 90 % des patients, soit à dose prophylactique (pour 1/3 des patients), soit à dose curative (2/3 des patients), pour une durée médiane de 11 jours, mais variant

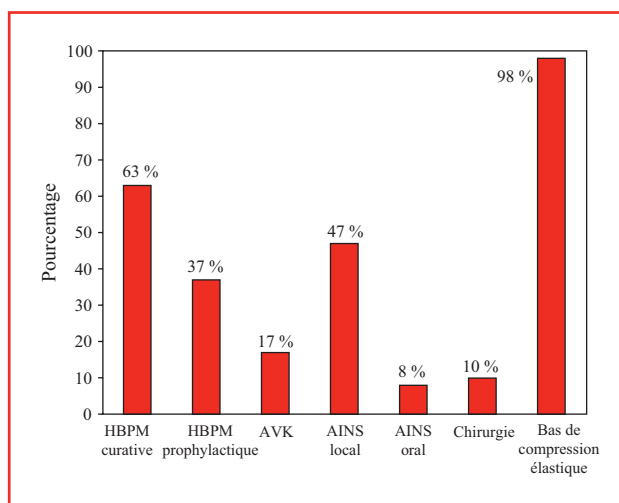


Figure 1. Traitements prescrits aux 634 patients ayant une thrombose veineuse superficielle isolée dans l'étude épidémiologique POST [2]. AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; AVK : antagoniste de la vitamine K ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire.

entre 1 et 262 jours (médiane : 11 jours) [2]. Dans l'étude OPTIMEV, 76,4 % des patients ayant une TVS isolée ont reçu un traitement anticoagulant et 24,6 % ont été traités pendant au moins 45 jours [9]. Au vu du taux substantiel d'événements thromboemboliques symptomatiques à trois mois dans l'étude POST (8,3 %), ces traitements ne paraissent pas très efficaces [2].

L'étude CALISTO

L'étude CALISTO est une étude multicentrique, européenne, randomisée, contrôlée en double-insu contre placebo, réalisée entre 2007 et 2009 [3]. Elle a concerné 3 002 hommes ou femmes de 18 ans ou plus, présentant une TVS isolée symptomatique aiguë (moins de 3 semaines entre l'apparition des symptômes et la randomisation) des membres inférieurs, d'au moins 5 cm de long et 3 mm de diamètre à l'échographie. Les patients ayant une TVS à moins de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale n'ont pas été inclus. Il en est de même des patients ayant reçu un traitement pour cancer dans les 6 mois précédant l'inclusion, ou ayant un antécédent de TVS dans les 3 mois précédant l'inclusion, ou de TVP ou d'EP dans les 6 mois précédant l'inclusion : ces patients, jugés à risque thromboembolique veineux important, n'ont pas été inclus de façon à ne pas les exposer à un traitement. Ces critères de sélection des patients sont comparables à ceux appliqués dans les principales études antérieures réalisées dans ce contexte [16, 18, 20, 21]. Le fondaparinux administré à la posologie de 2,5 mg par jour par voie sous-cutanée pendant 45 jours, de J1 (jour de randomisation) à J45, a été comparé à

un traitement placebo. L'étude a été réalisée *versus* placebo, du fait de l'absence de traitement enregistré dans cette indication. Le choix de 45 jours s'est basé sur les résultats de deux études antérieures montrant qu'un traitement de 12 ou 30 jours avec des HBPM était insuffisant, des récurrences thromboemboliques veineuses survenant à l'arrêt du traitement [20, 21]. Les patients avaient le choix de s'auto-injecter le traitement à l'étude. Une contention-compression veineuse était encouragée. L'utilisation de paracétamol ou d'anti-inflammatoire non stéroïdien par voie locale était autorisée. L'utilisation d'aspirine aux doses inférieures ou égales à 325 mg par jour était découragée. L'utilisation d'aspirine aux doses supérieures à 325 mg par jour, d'anti-inflammatoire non stéroïdien par voie générale ou d'héparine ou héparinoïde par voie locale était prohibée. Le critère d'efficacité principal était un critère composite d'événements symptomatiques à J45, associant décès toute cause, EP, TVP, et extension à la crosse saphéno-fémorale ou récurrence de la TVS, tous ces événements devant être objectivement confirmés. Aucun examen échographique de routine n'était programmé dans le suivi des patients qui s'est étalé jusqu'à J77. Le critère de tolérance principal était les hémorragies majeures à J47.

Les caractéristiques des patients recrutés dans CALISTO sont proches de celles des patients ayant une TVS isolée vus en pratique courante par les médecins vasculaires, comme le montre la comparabilité de ces données avec celles des patients inclus dans l'étude épidémiologique POST (*tableau 1*). Il s'agit principalement de patients non hospitalisés, plutôt jeunes, dont environ 60 % sont des femmes et 40 %, obèses. Toutefois, en accord avec les critères d'exclusion, la proportion de patients ayant un antécédent de TVP ou d'EP, ou un cancer actif, est plus faible dans le groupe. La TVS est survenue sur des varices chez environ 90 % des patients. Elle concerne la veine grande saphène chez 93 % des patients, et des veines situées au-dessus du genou chez 47 % des patients. Toutes ces caractéristiques sont bien équilibrées entre les deux groupes à l'étude.

Les traitements à l'étude ont été administrés pour une durée de 30 jours ou plus chez plus de 90 % des sujets. L'auto-injection a été pratiquée par plus de 90 % des patients. Pendant la période de traitement, 83,1 % des patients ont portés des bas de contention, 41,6 % ont eu des anti-inflammatoires non stéroïdiens par voie locale, 28,1 % des antalgiques, et 22,0 % de l'aspirine ou un autre agent antiplaquettaire. Enfin, bien qu'aucun traitement anticoagulant autre que celui donné au patient dans le cadre de l'étude ne fût autorisé, les investigateurs ont prescrit plus fréquemment un traitement anticoagulant additionnel aux patients du groupe placebo (6,4 %) qu'aux patients du groupe fondaparinux (1,1 %).

Le critère d'efficacité principal est survenu chez 13 patients (0,9 %) du groupe fondaparinux et 88 patients (5,9 %) du groupe placebo, soit une réduction relative du risque en faveur du fondaparinux de 85 % (intervalle de confiance à 95 % : 74 à 92 ; $p < 0,001$) (*tableau 2*). En dehors des décès, rares dans les deux groupes, le fondaparinux a réduit significativement la survenue de chacun des composants du critère composite, et ce, avec le même niveau de réduction, environ 85 %. La réduction du critère composite associant TVP et EP est également de 85 %, de 1,3 % dans le groupe placebo à 0,2 % dans le groupe fondaparinux. Le bénéfice du fondaparinux, évident dès les premiers jours de traitement, s'est maintenu après l'arrêt du traitement, sans phénomène de rebond ou de « *catch-up* », jusqu'à J77 (*figure 2*). Ces résultats sont homogènes dans les différents sous-groupes présélectionnés examinés (*figure 3*). Enfin, une chirurgie pour TVS a été plus fréquente dans le groupe placebo (*tableau 2*). Par exemple, une ligature de la jonction saphéno-fémorale a été réalisée à J77 chez 52 patients (3,5 %) du groupe placebo et 8 patients (0,5 %) du groupe fondaparinux.

Dans chacun des deux groupes à l'étude, il n'y a eu qu'un seul accident hémorragique dit majeur à la fin de la période de traitement (*tableau 2*). Par ailleurs, les taux d'hémorragies non majeures cliniquement significatives, mineures et totales sont faibles et comparables entre les deux groupes. De manière générale, il n'y a aucune différence concernant la tolérance entre les deux groupes à l'étude.

De nouvelles recommandations concernant la prise en charge des patients ayant une thrombose veineuse superficielle ?

Suite à la publication des résultats de ces récentes études, de nouvelles recommandations concernant la prise en charge des patients ayant une TVS peuvent être proposées (*tableau 3*).

Les études POST et OPTIMEV montrent clairement l'importance de réaliser un examen échographique complet des membres inférieurs devant tout patient ayant une suspicion de TVS [2, 9]. Cet examen permet de confirmer le diagnostic, d'évaluer l'extension de la TVS à la crosse saphéno-fémorale et de préciser l'implication éventuelle du réseau veineux profond par le processus thrombotique. Des examens appropriés pour le diagnostic d'EP doivent aussi être proposés aux patients ayant une symptomatologie évocatrice de cette pathologie. Les patients ayant une TVS concurremment avec une TVP, voire une EP, seront ainsi traités de manière appropriée, soit en général, par des

Tableau 2. Principaux résultats de l'étude CALISTO [3].

Efficacité	Fondaparinux (N=1502) n (%)	Placebo (N=1 500) n (%)	Risque relatif % (95 % IC)	Valeur de p
Efficacité à J47				
Critère d'efficacité primaire	13 (0,9)	88 (5,9)	0,15 (0,08 à 0,26)	< 0,001
– Décès*	2 (0,1)	1 (0,1)	1,99	

Tableau 2. (Suite)

Efficacité	Fondaparinux (N=1502) n (%)	Placebo (N=1 500) n (%)	Risque relatif % (95 % IC)	Valeur de p
Chirurgie pour TVS	15 (1,0)	61 (4,1)	0,25 (0,14 à 0,43)	< 0,001
Tolérance	Fondaparinux (N= 1 499) n (%)	Placebo (N= 1 488) n (%)		
– Hémorragies majeures [†]	1 (0,1)	1 (0,1)	-	-
– Hémorragies non majeures cliniquement significatives	5 (0,3)	8 (0,5)	-	-
– Hémorragies mineures	9 (0,6)	6 (0,4)	-	-
Toutes hémorragies	15 (1,0)	14 (0,9)	-	-

*Deux décès par cancer dans le groupe fondaparinux et un décès par insuffisance cardiaque aiguë dans le groupe placebo. [†]Aucune EP n'a été fatale. **TVP proximale : 1 dans le groupe fondaparinux et 10 dans le groupe placebo. [‡]Saignement intrarétinien résolu sans séquelles fonctionnelles après arrêt du traitement à l'étude dans le groupe fondaparinux ; épistaxis requérant une intervention médicale, résolu sans séquelles dans le groupe placebo. EP : embolie pulmonaire ; IC : intervalle de confiance ; TVP : thrombose veineuse profonde ; TVS : thrombose veineuse superficielle.

anticoagulants à dose curative. Quant aux patients ayant une TVS isolée au moment du diagnostic, c'est-à-dire sans TVP ni EP associées, le traitement doit avoir pour but de prévenir l'extension de la pathologie thrombotique. Le premier traitement montré clairement efficace à cet égard est le fondaparinux dans l'étude CALISTO.

L'étude CALISTO montre le bénéfice du fondaparinux sur des critères thromboemboliques cliniquement pertinents et symptomatiques. Administré par voie sous-cutanée à la posologie de 2,5 mg par jour pendant 45 jours, le fondaparinux réduit de plus de 80 % la survenue d'accidents thromboemboliques majeurs sans augmentation du risque hémorragique. Le fondaparinux prévient tout d'abord les accidents thromboemboliques impliquant le réseau veineux profond. À titre de comparaison, le taux de TVP/EP symptomatiques de 1,3 % observé dans le groupe placebo de l'étude CALISTO est très proche de celui observé dans la plupart des situations médicales ou chirurgicales pour lesquelles des recommandations de grade A en faveur d'un traitement antithrombotique ont été émises, notamment par l'ACCP [24-26]. Par ailleurs, le nombre de patients à traiter pour éviter un épisode de TVP ou d'EP avec le fondaparinux par rapport au traitement placebo chez les patients ayant une TVS isolée (soit 88) est comparable à celui nécessaire pour obtenir un effet similaire avec les héparines dans

les essais de thromboprophylaxie prolongée en chirurgie orthopédique (soit 50) [3, 27].

Le fondaparinux prévient aussi l'extension de la TVS au sein du réseau veineux superficiel, notamment son extension à la crosse saphéno-fémorale ; ce résultat est important, puisqu'une telle extension conduit à administrer un traitement anticoagulant à dose curative, voire dans certains cas à discuter une ligature de la jonction saphéno-fémorale. Le fait que le fondaparinux soit efficace dès les premiers jours de traitement suggère que la dose de 2,5 mg est une dose appropriée. Il s'agit d'une dose dite « prophylactique », telle que recommandée par l'ACCP et l'Afssaps sur la base d'études préalables utilisant les HBPM et qui suggèrent que des posologies dites curatives n'apportent qu'un bénéfice très limité par rapport à des posologies dites prophylactiques, dans la prévention des événements thromboemboliques symptomatiques ou asymptomatiques [16, 20, 21]. Le maintien du bénéfice du fondaparinux après l'arrêt du traitement jusqu'à J77 indique que 45 jours de traitement est une durée appropriée. Bien que de nouvelles études devraient préciser le bénéfice de raccourcir ou au contraire prolonger cette durée de traitement, il faut noter qu'avec les HBPM des durées de traitement de 30 jours ou moins, que ce soit à une posologie prophylactique ou curative, étaient trop courtes, des événements

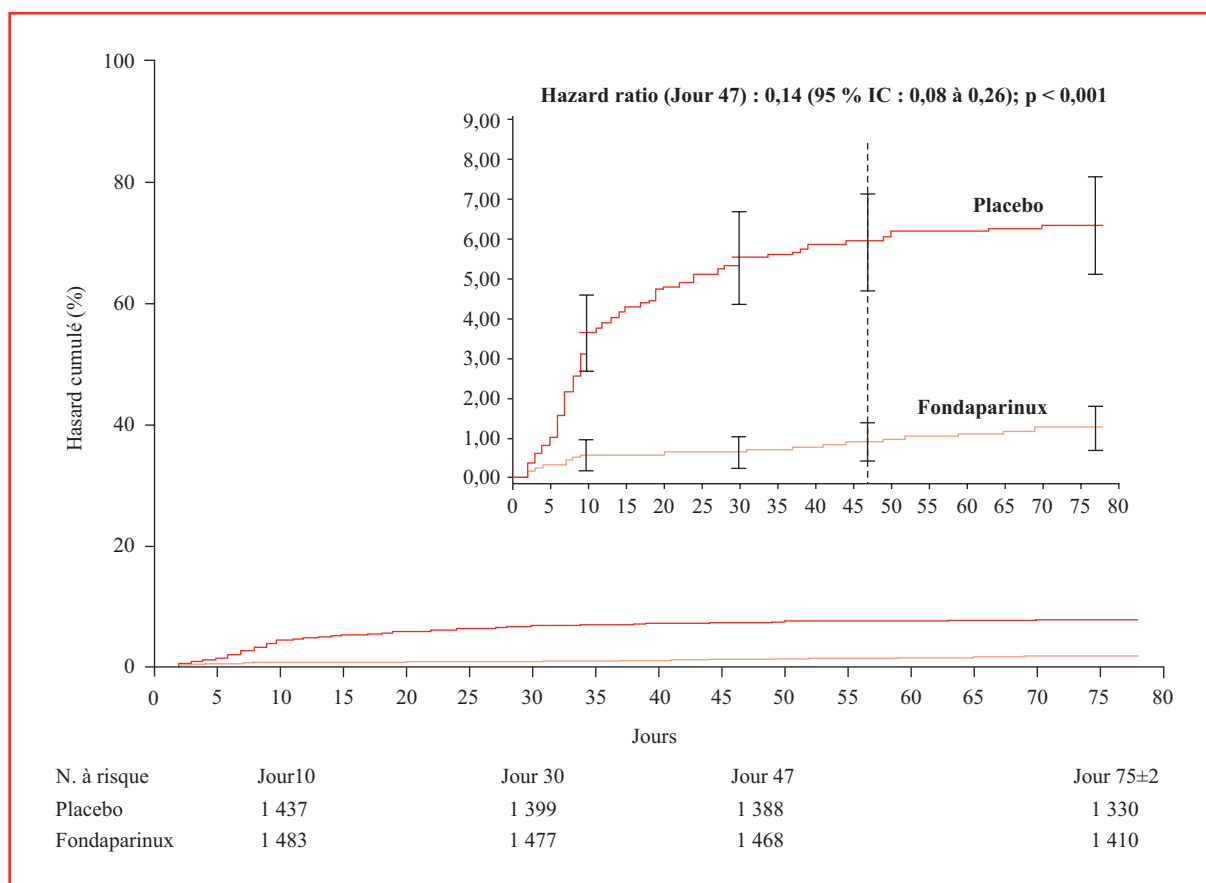


Figure 2. Étude CALISTO. Estimation par la méthode de Kaplan-Meier de la probabilité de survie du critère composite associant décès toute cause, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, et extension à la crosse saphéno-fémorale ou récurrence de la thrombose veineuse superficielle en fonction des groupes de traitement [3].
IC : intervalle de confiance

thromboemboliques survenant après l'arrêt du traitement anticoagulant [20, 21]. Comme cela a été fait pour les patients de l'étude CALISTO, une contention veineuse et l'utilisation de paracétamol ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien par voie locale doivent être proposées en plus de l'administration de fondaparinux. La tolérance du fondaparinux donné pendant 45 jours est satisfaisante, notamment en ce qui concerne le risque d'événement hémorragique majeur ou mineur qui n'est pas augmenté par le traitement. À ce titre, il convient d'éviter l'utilisation combinée du fondaparinux avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens administrés par voie orale. Dans l'étude CALISTO, le taux de compliance au fondaparinux a été de plus de 98 %, alors qu'environ 90 % des patients ont réalisé eux-mêmes l'injection sous-cutanée. Il faut souligner que dans

cette étude, les patients étaient éduqués à la réalisation d'un tel geste. Si l'impact de ce schéma thérapeutique en termes de coût reste à déterminer, il doit être analysé en tenant compte non seulement du coût du traitement proprement dit, mais aussi des procédures diagnostiques (comme les échographies à répétition, les résultats dans CALISTO ayant été obtenus sans échographie de surveillance) ainsi que des événements thromboemboliques et leur traitement qu'il permet d'éviter. Pour finir, si une intervention sur les varices à l'origine de la TVS est envisagée, elle doit être réalisée à distance de l'événement, et après la fin de la période de traitement préconisée.

Il faut enfin noter qu'une autre étude concernant une HBPM dans ce contexte médical est actuellement en cours (ClinicalTrials.gov. Identifier : NCT00362947).

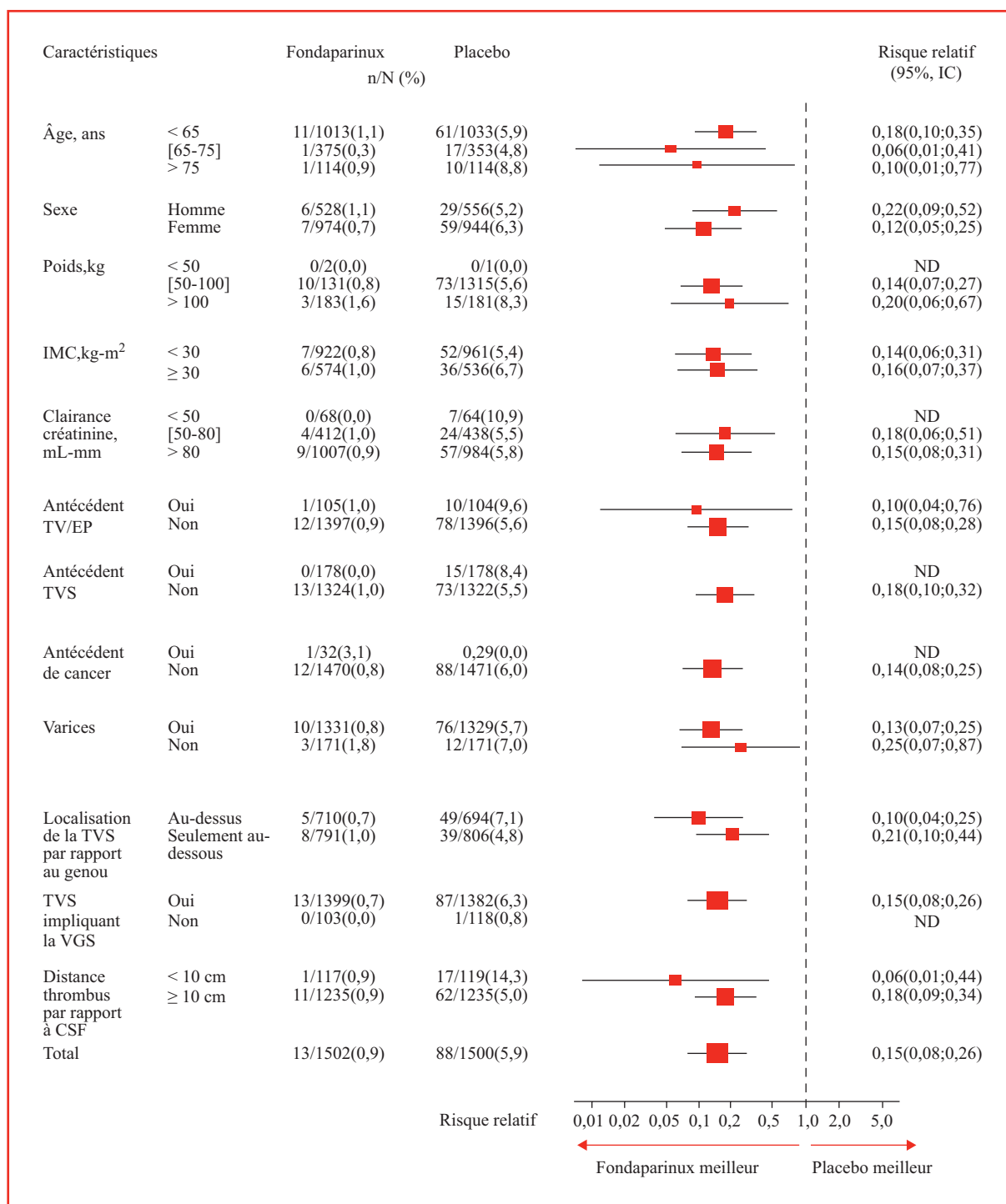


Figure 3. Étude CALISTO. Taux du critère composite : mortalité toute cause, embolie pulmonaire symptomatique, thrombose veineuse profonde symptomatique, et récédive ou extension à la crosse saphéno-fémorale symptomatique de la thrombose veineuse superficielle 45 jours après la randomisation selon différents groupes pré-spécifiés [3].

EP : embolie pulmonaire ; IC : intervalle de confiance ; IMC : index de masse corporelle ; CSF : crosse saphéno-fémorale ; ND : non déterminé ; TVP : thrombose veineuse profonde ; TVS : thrombose veineuse superficielle, VGS : veine grande saphène.

Tableau 3. Propositions pour de nouvelles recommandations pour le diagnostic et le traitement de la thrombose veineuse superficielle.

Faire un examen échographique complet des membres inférieurs devant tout patient ayant une suspicion de thrombose veineuse superficielle (TVS)
En l'absence de contre-indication, prescrire le fondaparinux à la dose sous-cutanée de 2,5 mg une fois par jour pendant 45 jours devant toute TVS isolée aiguë symptomatique d'au moins 5 cm de long à l'échographie
Éduquer les patients à l'auto-injection du fondaparinux
Associer le fondaparinux aux traitements symptomatiques classiques de la TVS (antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens en pommades)
Éviter impérativement l'utilisation combinée du fondaparinux avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens administrés par voie orale
Ne répéter les examens échographiques que devant une aggravation clinique de la TVS ou de nouveaux symptômes
En cas d'extension de la thrombose veineuse superficielle à la crosse saphéno-fémorale, considérer un traitement anticoagulant à dose curative ou éventuellement un traitement chirurgical (ligature de la crosse)
À plus long terme, ne pas négliger le rôle de la chirurgie pour le traitement des varices à l'origine de la TVS

Conclusion

Du fait de son étroite association avec la TVP et l'EP, la TVS symptomatique des membres inférieurs n'est pas une pathologie bénigne. Son diagnostic nécessite de faire un examen échographique complet bilatéral des membres inférieurs. Le fondaparinux administré à la posologie de 2,5 mg pendant 45 jours est le premier traitement enregistré pour les patients ayant une TVS spontanée aiguë symptomatique sans TVP associée. Il permet d'éviter la survenue de complications thromboemboliques majeures sans augmentation du risque hémorragique. ■

Conflits d'intérêt : FB : participation en qualité de collaborateur à l'étude Calisto. IQ : investigateur coordonnateur pour la France de l'étude Calisto (GSK). Participation à des conférences et invitations en qualité d'orateur (GSK). Versements substantiels au budget d'une institution dont vous êtes responsable : honoraires d'investigation de l'étude GSK. PM : membre du board de l'étude Calisto (GSK), responsable du Comité d'événement clinique et a reçu des honoraires de GSK et de Sanofi-Aventis.

AL : co-investigateur principal de l'étude Calisto ; invité à un advisory committee sur la prise en charge des TVS (GSK). HD : coordonnateur national de l'étude Calisto ; Versements substantiels au budget d'une institution dont vous

êtes responsable : Président du comité directeur de l'étude Calisto (GSK) ; participation au comité d'événements critiques de l'étude Calisto.

Références

1. Becker F. Thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs. *Rev Prat* 1996 ; 46 : 1225-8.
2. Decousus H, Quéré I, Presles E, *et al.* ; POST Study Group. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism : a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2010 ; 152 : 218-24.
3. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, *et al.* for The CALISTO Study Group. Fondaparinux in the treatment of lower-limb superficial-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1222-32.
4. Decousus H, Epinat M, Guillot K, Quenet S, Boissier C, Tardy B. Superficial vein thrombosis : risk factors, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2003 ; 9 : 393-7.
5. Decousus H, Leizorovicz A. Superficial thrombophlebitis of the legs: still a lot to learn. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 1149-51.
6. Leon L, Giannoukas AD, Dodd D, Chan P, Labropoulos N. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005 ; 29 : 10-7.
7. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, *et al.* ; on behalf of the FAST Study Group. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentric, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 1459-66.
8. Verlato F, Zucchetta P, Prandoni P, *et al.* An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg* 1999 ; 30 : 1113-5.

9. Galanaud JP, Genty C, Sevestre MA, *et al.* ; the OPTIMEV SFMV investigators. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2011 ; 105 : 31-9.
10. Afssaps. *Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine*. Recommandation de bonne pratique. Argumentaire. Novembre 2009.
11. Dewar C, Panpher S. Incidence of deep vein thrombosis in patients diagnosed with superficial thrombophlebitis after presenting to an emergency department outpatient deep vein thrombosis service. *Emerg Med J* 2010 ; 27 : 758-61.
12. Quenet S, Laporte S, Decousus H, Leizorovicz A, Epinat M, Mismetti P, and the STENOX group. Factors predictive of venous thrombotic complications in patients with isolated superficial-vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2003 ; 38 : 944-9.
13. Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, Mismetti P, Rosencher N. Quantification of risk factors for venous thromboembolism : a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *Haematologica* 2003 ; 88 : 1410-21.
14. Tositto A, Frezzato M, Rodeghiero F. Prevalence and risk factors of non-fatal venous thromboembolism in the active population of the VITA Project. *J Thromb Haemost* 2003 ; 1 : 1724-9.
15. Verhamme P, Motte S, Claes N, Verhaeghe R, Hermans C. Current primary care practice in the diagnosis and management of patients with suspected venous thromboembolism and prescription of initiation dose of enoxaparin. *Int Angiol* 2010 ; 29 : 58-63.
16. Titon JP, Auger D, Grange P, *et al.* Traitement curatif des thromboses veineuses superficielles par nadroparine calcique. Recherche posologique et comparaison à un anti-inflammatoire non stéroïdien. *Ann Cardiol Angeiol* 1994 ; 43 : 160-6.
17. Belcaro G, Nicolaides AN, Errichi BM, *et al.* Superficial thrombophlebitis of the legs : a randomised, controlled follow-up study. *Angiology* 1999 ; 50 : 523-9.
18. Marchiori A, Verlato F, Sabbion P, *et al.* High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study. *Haematologica* 2002 ; 87 : 523-7.
19. Lozano FS, Almazan A. Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis : a prospective study. *Vasc Endovascular Surg* 2003 ; 37 : 415-20.
20. The STENOX Study Group. A randomized double-blind comparison of low-molecular-weight heparin, a non-steroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 1657-63.
21. The VESALIO Investigators Group. High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 1152-7.
22. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Systematic Review*, 2007, Issue 2. Art. No. : CD004982.
23. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 ; 133 (6 Suppl.) : 454S-545S.
24. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, *et al.* Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 ; 133 : 381S-453S.
25. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis : anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007 ; 146 : 278-88.
26. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmüller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001 ; 88 : 913-30.
27. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2001 ; 358 : 9-15.