

EVALUATION DE LA FREQUENCE ET DES FACTEURS PREDICTIFS PRECOCES DU SYNDROME POST-THROMBOTIQUE SEVERE EN CAS DE TVP ILIO-FEMORALE AIGUË

Le syndrome post-thrombotique (SPT), est la plus fréquente complication à long terme des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs (TVP). Au SPT modéré présentant une morbidité faible tant en termes de symptômes (lourdeurs de jambes, crampes...) que de signes cliniques (œdème vespéral, varices..) il convient d'opposer le SPT sévère, invalidant, dont le stade le plus avancé est constitué par la survenue d'une claudication veineuse et de troubles trophiques cutanés (dermo-hypodermite, ulcère de jambe). Des études suggèrent que la survenue d'un SPT, et à plus forte raison d'un SPT sévère, altère profondément la qualité de vie et génère un surcoût important, l'impact en termes de Santé Publique restant à préciser.

Cependant, il n'existe pas de prise en charge pleinement efficace pour prévenir le SPT en cas de TVP. En effet, le port de la contention élastique ne permet qu'une réduction de 50% de l'incidence des SPT. Aussi des essais thérapeutiques sont en cours à l'international afin d'évaluer l'efficacité de techniques de recanalisation précoce (fibrinolyse in situ +/- ultra sons) en cas de TVP aiguë. Ces essais ont des critères d'inclusion larges, basés sur le seul caractère proximal (ilio-fémoral) de la TVP, et utilisent des critères de jugement intermédiaires (survenue d'un SPT sans préjuger de sa gravité). Si ces essais permettront d'avoir des éléments de réponse quant à l'efficacité clinique de ces techniques, ils ne permettront pas de baser des recommandations de pratiques. En effet, nous ne disposons pas de toutes les données épidémiologiques nécessaires afin d'optimiser l'impact en Santé Publique de ces thérapeutiques ni de déterminer les patients qui en bénéficieront vraiment.

Ainsi, ces techniques innovantes mais non dénuées de morbidité et coûteuses, si elles s'avéraient efficaces, ne devraient être réservées qu'à la prévention des formes les plus sévères de SPT, *i.e.* celles qui sont susceptibles d'altérer significativement la qualité de vie: claudication veineuse et grosse jambe séquellaire résistantes à la contention ou troubles trophiques cutanés. Or, la fréquence de survenue de ce type de complication en cas de TVP ilio-fémorale, seule localisation reconnue pour l'usage de ces techniques, est inconnue. Seule une étude observationnelle pourrait en donner une estimation fiable. Nous ignorons donc la proportion de patients présentant ce type de TVP qui pourrait bénéficier de ces thérapeutiques. Le retentissement sur la qualité de vie et les coûts induits par ces SPT reste aussi à préciser afin de compléter cette évaluation globale du SPT sévère dans cette localisation. Enfin, il est important de tenter de caractériser des facteurs prédictifs précoces de survenue du SPT sévère pour déterminer, a priori, le risque de SPT propre à chaque patient. L'enjeu est d'éviter l'exposition de patients présentant une TVP proximale, mais à risque faible, à des thérapeutiques invasives et identifier la population à plus haut risque qui pourrait éventuellement tirer bénéfice de ces techniques endovasculaires.

Dans cette perspective nous nous proposons de réaliser, en complément des essais thérapeutiques internationaux, une étude observationnelle pour évaluer le SPT sévère en cas de TVP ilio-fémorale aiguë, en Médecine Vasculaire. En effet la très grande majorité des TVP y est prise en charge, notamment celles qui pourraient relever d'une prise en charge spécifique compte-tenu de l'étroite collaboration existante entre médecins vasculaires et Chirurgiens / radiologues vasculaires.

Objectifs:

Principal : Détermination de la fréquence du SPT sévère en cas de TVP fémoro-iliaque.

Secondaires : Détermination des facteurs prédictifs de survenue du SPT sévère, évaluations de la fréquence du SPT selon les critères de Villalta et la CEAP, de la claudication veineuse, du coût et du retentissement sur la qualité de vie du SPT sévère.

Design : Etude nationale, observationnelle, prospective, multicentrique, recrutement mixte (hospitalier, ambulatoire). Adjudication des événements par un comité d'expert indépendant. La durée de suivi des patients sera de deux ans car il a été démontré que la très grande majorité des SPT sévères survenaient au cours des deux premières années. Afin de documenter l'évolution à plus long terme, une visite de suivi à 5 ans est prévue.

Population : Patients consécutifs, présentant une TVP aiguë (<15 jours) intéressant au moins les veines iliaques primitive/externe ou fémorales, sans trouble des fonctions supérieures, non grabataires, avec espérance de vie > 2 ans, sans antécédent de TVP ipsilatérale compliquée de SPT, sans AOMI avec trouble trophique.

Critères diagnostiques et facteurs étudiés : Survenue d'un SPT sévère à l'issue du suivi à 24 mois, défini comme la présence d'une claudication veineuse, ou d'une grosse jambe séquellaire non soulagées par la compression élastique (constatée à 2 reprises à 3 mois d'intervalle au moins et à plus de 3 mois de la TVP) ou d'un trouble trophique cutané (dermo-hypodermite, ulcère) du côté de la TVP. En plus de l'étude des facteurs de risque classique de SPT, nous étudierons l'influence de paramètres non étudiés à ce jour sur la survenue d'un SPT sévère: présence et quantification du syndrome clinique d'obstruction veineuse initial et les caractéristiques anatomo-hémodynamiques de la TVP aiguë.

Nombre de sujets nécessaires: 525: Fréquence attendue SPT sévère 5%, précision +/- 2%, perdus de vue <3%, décès: 12%

Analyse statistique : La fréquence cumulée du SPT sévère sera déterminée à l'aide des méthodes de Kaplan-Meier. Une analyse intermédiaire sera effectuée afin d'affiner l'estimation du nombre de sujets nécessaires en fonction de la fréquence des événements déjà constatés. Les facteurs prédictifs seront analysés à l'aide des tests de Log-Rank et de modèles de Cox.

Déroulement pratique :

- **Durée de l'étude**: 4 ans (mise en place: 6 mois, recrutement: 1 an, suivi: 2 ans, analyse statistique: 6 mois). + visite à 5 ans
- **Période de recrutement**: 1 an, diagnostic réalisé par écho-doppler des membres inférieurs.
- **Suivi**: 2 ans avec 4 visites de suivi à 3, 6, 12 et 24 mois (+ visite à 27 mois en cas de premier signe de SPT à 24 mois)
- **Investigateurs**: réseau déjà existant et opérationnel des médecins investigateurs de la SFMV
- **Faisabilité**: 2069 TVP dont 562 TVP iliaques ou fémorales recrutées en 1 an (recrutement séquentiel sur des courtes périodes) dans l'étude OPTIMEV par le réseau investigateur de la SFMV

Retombées attendues et perspectives : Apport d'informations complémentaires aux essais thérapeutiques en cours nécessaires pour implémenter les résultats de ces essais dans la population française en caractérisant notamment la population la plus à risque de SPT sévère en cas de TVP ilio-fémorale, donnée actuellement indisponible dans la littérature internationale.