



HAL
open science

Évaluation de l'angioplastie-stenting proximal dans le traitement du syndrome post-thrombotique. Cohorte prospective du CHRU de Brest

Aurore Martin Agnoux

► **To cite this version:**

Aurore Martin Agnoux. Évaluation de l'angioplastie-stenting proximal dans le traitement du syndrome post-thrombotique. Cohorte prospective du CHRU de Brest. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02972673

HAL Id: dumas-02972673

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02972673v1>

Submitted on 20 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Année : 2020

Thèse présentée par :

Madame **Aurore MARTIN AGNOUX**

Née le 18 Novembre 1987 à LAVAL

Thèse soutenue publiquement le 2 Octobre 2020

Évaluation de l'angioplastie-stenting proximal dans le traitement du syndrome post-thrombotique. Cohorte prospective du CHRU de Brest.

Président	Mr le Professeur Luc BRESSOLLETTE
Membres du jury	Mr le Professeur Francis COUTURAUD
	Mr le Professeur Pierre GOUNY
	Mr le Docteur Ali BADRA
Directeur de thèse	Mr le Docteur Simon GESTIN

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE
FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTE DE BREST
1^{er} SEPTEMBRE 2020

Doyens honoraires

FLOCH Hervé (†)
LE MENN Gabriel (†)
SENECAIL Bernard
BOLES Jean-Michel
BIZAIS Yves (†)
DE BRAEKELEER Marc (†)

Doyen

BERTHOU Christian

Professeurs émérites

BOLES Jean-Michel	Réanimation
BOTBOL Michel	Pédopsychiatrie
CENAC Arnaud	Médecine interne
COLLET Michel	Gynécologie obstétrique
JOUQUAN Jean	Médecine interne
LEFEVRE Christian	Anatomie
LEHN Pierre	Biologie cellulaire
MOTTIER Dominique	Thérapeutique
OZIER Yves	Anesthésiologie-réanimation
YOUINOU Pierre	Immunologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de Classe Exceptionnelle

BERTHOU Christian	Hématologie
BRESSOLLETTE Luc	Médecine vasculaire
COCHENER-LAMARD Béatrice	Ophthalmologie
DEWITTE Jean-Dominique	Médecine et santé au travail
DUBRANA Frédéric	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FEREC Claude	Génétique
FOURNIER Georges	Urologie
GENTRIC Armelle	Gériatrie et biologie du vieillissement
GILARD Martine	Cardiologie
GOUNY Pierre	Chirurgie vasculaire
KERLAN Véronique	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
LE MEUR Yannick	Néphrologie
LE NEN Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LEROYER Christophe	Pneumologie
MANSOURATI Jacques	Cardiologie
MERVIEL Philippe	Gynécologie obstétrique
MISERY Laurent	Dermato-vénéréologie
NONENT Michel	Radiologie et imagerie médicale
REMY-NERIS Olivier	Médecine physique et réadaptation

ROBASZKIEWICZ Michel	Gastroentérologie
SALAUN Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
SARAUX Alain	Rhumatologie
TIMSIT Serge	Neurologie
WALTER Michel	Psychiatrie d'adultes

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1^{ère} Classe

AUBRON Cécile	Réanimation
BAIL Jean-Pierre	Chirurgie digestive
BEN SALEM Douraied	Radiologie et imagerie médicale
BERNARD-MARCORELLES Pascale	Anatomie et cytologie pathologiques
BEZON Éric	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BLONDEL Marc	Biologie cellulaire
CARRE Jean-Luc	Biochimie et biologie moléculaire
COUTURAUD Francis	Pneumologie
DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc	Pédiatrie
DELARUE Jacques	Nutrition
DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	Rhumatologie
DUEYMES Maryvonne	Immunologie
GIROUX-METGES Marie-Agnès	Physiologie
HU Weiguo	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
HUET Olivier	Anesthésiologie-réanimation
L'HER Erwan	Réanimation
LACUT Karine	Thérapeutique
MARIANOWSKI Rémi	Oto-rhino-laryngologie
MONTIER Tristan	Biologie cellulaire
NOUSBAUM Jean-Baptiste	Gastroentérologie
NEVEZ Gilles	Parasitologie et mycologie
PAYAN Christopher	Bactériologie-virologie
PRADIER Olivier	Cancérologie
SEIZEUR Romuald	Anatomie
STINDEL Éric	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
VALERI Antoine	Urologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2^{ème} Classe

ABGRAL Ronan	Biophysique et médecine nucléaire
ANSART Séverine	Maladies infectieuses
BROCHARD Sylvain	Médecine physique et réadaptation
BRONSARD Guillaume	Pédopsychiatrie
CORNEC Divi	Rhumatologie
CORNEC-LE GALL Emilie	Néphrologie
GENTRIC Jean-Christophe	Radiologie et imagerie médicale
HERY-ARNAUD Geneviève	Bactériologie-virologie
IANOTTO Jean-Christophe	Hématologie
LE GAC Gérald	Génétique
LE MARECHAL Cédric	Génétique
LE ROUX Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
LE VEN Florent	Cardiologie
LIPPERT Éric	Hématologie
THEREAUX Jérémie	Chirurgie digestive
TROADEC Marie-Bérenghère	Génétique

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers Hors Classe

JAMIN Christophe	Immunologie
MOREL Frédéric	Biologie et médecine du développement et de la reproduction

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1^{ère} Classe (en attente des avancements de classe 2020)

BRENAUT Emilie	Dermato-vénérologie
DE VRIES Philine	Chirurgie infantile
DOUET-GUILBERT Nathalie	Génétique
HILLION Sophie	Immunologie
LE BERRE Rozenn	Maladies infectieuses
LE GAL Solène	Parasitologie et mycologie
LODDE Brice	Médecine et santé au travail
MAGRO Elsa	Neurochirurgie
MIALON Philippe	Physiologie
PERRIN Aurore	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PLEE-GAUTIER Emmanuelle	Biochimie et biologie moléculaire
QUERELLOU Solène	Biophysique et médecine nucléaire
SCHICK Ulrike	Cancérologie
TALAGAS Matthieu	Histologie, embryologie et cytogénétique
UGUEN Arnaud	Anatomie et cytologie pathologiques
VALLET Sophie	Bactériologie-virologie

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2^{ème} Classe (en attente des avancements de classe 2020)

BERROUGUET Sofian	Psychiatrie d'adultes
GUILLOU Morgane	Addictologie
ROBIN Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
ROUE Jean-Michel	Pédiatrie
SALIOU Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TROMEUR Cécile	Pneumologie

Professeurs des Universités de Médecine Générale

LE FLOC'H Bernard
LE RESTE Jean-Yves

Maîtres de Conférences de Médecine Générale

BARAIS Marie
NABBE Patrice

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BEAURUELLE Clémence	Bactériologie virologie
BAGACEAN Cristina	Hématologie
CHAUVEAU Aurélie	Hématologie biologique
KERFANT Nathalie	Chirurgie plastique

ROPARS Juliette Pédiatrie
THUILLIER Philippe Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques

Professeur des Universités Associé

METGES Jean-Philippe Cancérologie

Maître de Conférences des Universités Associé

GURIEC Nathalie Nutrition

Professeurs des Universités Associés de Médecine Générale

BARRAINE Pierre
CHIRON Benoît

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

BEURTON-COURAUD Lucas
DERRIENNIC Jérémy
VIALA Jeanlin

Professeur des Universités

BORDRON Anne Biologie cellulaire

Maîtres de Conférences des Universités

BERNARD Delphine Biochimie et biologie moléculaire
BOUSSE Alexandre Génie informatique, automatique et traitement du signal
DANY Antoine Epidémiologie et santé publique
LE CORNEC Anne-Hélène Psychologie
LANCIEN Frédéric Physiologie
LE CORRE Rozenn Biologie cellulaire
MIGNEN Olivier Physiologie
MORIN Vincent Electronique et informatique

Maîtres de Conférences des Universités Contractuels LRU

GHIS MALFILATRE Marie Sociologie démographie
MERCADIE Lolita Psychologie

Attachée Temporaire d'Enseignement et de Recherche

GHANEM Rosy Biochimie et biologie moléculaire

Professeurs Certifiés / Agrégés du second degré

MONOT Alain Français
RIOU Morgan Anglais

Professeurs Agrégés du Val-de-Grâce (Ministère des Armées)

DULOU Renaud

Neurochirurgie

Maîtres de Stages Universitaires - Référents (Ministère des Armées)

LE COAT Anne

Médecine Générale / Urgence

SCELLOS Olivia

Médecine Générale

Remerciements

Je tiens à remercier le Professeur Luc Bressollette, le Professeur Francis Couturaud, le Professeur Gouny, le Docteur Ali Badra, le Docteur Simon Gestin, de me faire l'honneur de constituer le jury de cette thèse, d'en évaluer le travail et de m'avoir transmis de votre expérience et de votre savoir au cours de ma formation de médecin.

J'adresse tous mes remerciements au Docteur Gestin pour m'avoir confié ce sujet de thèse et d'en avoir encadré la réalisation. Je remercie très sincèrement et très vivement l'ensemble de l'équipe de Médecine Vasculaire brestoise au sein de laquelle j'ai pu évoluer ces dernières années, apprendre mon métier dans lequel je m'épanouis pleinement, le tout dans une ambiance de service chaleureuse. Merci à vous Luc, Philippe, Simon, Laurent, Françoise, Stéphanie et Hugo.

Merci à l'équipe de CCTV avec qui j'ai traversé une expérience extrêmement riche tant sur le plan humain que professionnel. Un merci tout particulier au Professeur Bezon, au Professeur Gouny, au Docteur Khalifa, au Docteur Choplain, des expériences au bloc opératoire sans pareil qui bouleversent et émerveillent au travers d'une chirurgie de précision, de toute beauté. Merci pour votre investissement au profit du cœur de notre métier, le patient.

Je tiens également à adresser mes vifs remerciements aux médecins animant le service de radiologie interventionnelle : Professeur Michel Nonent, Docteur Thomas Hébert, Docteur Jean-Romain Risson, Docteur Antoine Boizet et Docteur Ali Kollo ; ainsi qu'à toute l'équipe des manipulateurs de radiologie. Cette expérience à vos côtés durant ce dernier semestre de phase d'approfondissement aura été très enrichissante. Merci pour votre professionnalisme, expertise et humanité. Ce fût un réel plaisir et privilège d'évoluer à vos côtés.

Merci également aux internes, infirmiers, aides-soignants, secrétaires et autres acteurs de l'hôpital public qui auront été présents tout au long de ce parcours de formation professionnalisante.

Un grand merci à ma famille et aux amis, Claude, Jean-Pierre, Noémie, Ginie, Juliette... qui rendent les moments de vie si précieux.

A toi Romain, depuis la plage des Blancs sablons une vague de bonheur nous emmène vers un bel avenir, pour la vie.

A mes parents, à Quausse et É'Jude. Présents à chaque étape, soutenant, encourageants, bienveillants, source d'épanouissement et d'impulsion. Un merci infini...

TABLE DES MATIERES

Remerciements	7
Table des matières	8
Liste des abréviations et des sigles	9
Liste des tableaux et figures	10
Introduction générale	12
Chapitre 1 : Maladie thrombo-embolique veineuse et ses complications : un enjeu sur la qualité de vie	14
1. MTEV et ses sous-entités	14
1.1 Diagnostic et facteurs de risque de la MTEV	14
1.2 Physiopathologie du thrombus veineux	16
1.2.1 Pathogénie du thrombus veineux	16
1.2.2 Résolution du thrombus.....	22
1.3 Traitements de la thrombose veineuse profonde	23
2. Le syndrome post-thrombotique, principale complication de la thrombose veineuse profonde	30
2.1 Rappels anatomiques.....	30
2.2 Définition et diagnostic du syndrome post-thrombotique.....	31
2.3 Hypothèses sur la physiopathologie du syndrome post-thrombotique.....	34
2.4 Facteurs de risque et retentissement socio-économique du syndrome post-thrombotique	37
2.5 Bilan para-clinique du syndrome post-thrombotique	38
2.6 Traitements du syndrome post-thrombotique	39
Conclusion de l'étude bibliographique et objectifs et de la thèse	41
Chapitre 2 : Résultats préliminaires de la recanalisation veineuse dans le contexte d'un syndrome post-thrombotique consécutif à une thrombose veineuse profonde proximale. Cohorte prospective au CHRU de Brest	42
Introduction	42
Matériel et méthode	43
Résultats marquants	44
Discussions et perspectives sur la recanalisation veineuse dans le syndrome post-thrombotique	48
Conclusion générale	57
Références bibliographiques	58
Annexes.....	
Annexe 1 – Consultation préopératoire, procédure endovasculaire du SPT et péri-opératoire ainsi que protocole de suivi clinique et para-clinique	66
Annexe 2 – Questionnaires et scores relatifs au suivi du SPT et à l'observance thérapeutique au cours d'un SPT	68
Annexe 3 – Serment d'Hippocrate	77
Annexe 4 – Autorisation d'imprimer	78

Liste des abréviations et des sigles

ADP : Adenosyl di-phosphate
AOD : Anticoagulant oraux directs
AVK : Anti-vitamine K
CCTV : Chirurgie Cardiaque, Thoracique et Vasculaire
ETEVEV : Événement thromboembolique veineux
GR : Globule rouge
GVS : Grande veine saphène
HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
HNF : Héparine non fractionnée
ICAM-1 : Inter-cellular adhesion molecule 1
IL : Interleukin
IMC : Indice de masse corporelle
INR : International normalized ratio
IPAQ : International Physical Activity Questionnaire
IRSN : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS : Inhibiteur sélectif des récepteurs de la sérotonine
IVC : Insuffisance veineuse chronique
IVS : Insuffisance veineuse superficielle
KLF2 : Krüppel-like factor 2
MTEV : Maladie thrombo-embolique veineuse
NETs : Neutrophil extracellular traps
NF- κ B : Nuclear factor- κ B
NO : Monoxyde d'azote
OMS : Organisation mondiale de la santé
OR : Odd ratio
PAF : Platelet activating factor
PAI : Plasminogen activator inhibitor
PGI₂ : Prostaglandine I₂
PNN : Polynucléaires neutrophiles
PSGL-1 : P-selectin Glycoprotein Ligand-1
PVS : Petite veine saphène
QoL : Qualité de vie
SPT : Syndrome post-thrombotique
TEV : Thromboembolique veineuse
TF : Tissue factor
TM : Trombomodulin
TNFalpha : Tumor necrosis factor
t-PA : tissue-Plasminogen activator
TVP : Thrombose veineuse profonde
TVS : Thrombose veineuse superficielle
uPA : urokinase-type Plasminogen activator
VCAM1 : Vascular cell adhesion protein 1
vWF : von Willebrand factor

Liste des tableaux et figures

- Tableau 1. Score de probabilité clinique de l'embolie pulmonaire : score de Genève modifié.
- Tableau 2. Score de probabilité clinique de la thrombose veineuse profonde : score de Wells modifié.
- Tableau 3. Liste non exhaustive des facteurs de favorisants acquis ou constitutionnels de la maladie thromboembolique veineuse.
- Tableau 4. Caractéristiques générales, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des anticoagulants oraux directs dans le traitement de la MTEV.
- Tableau 5. Critères diagnostic du score de Villalta.
- Tableau 6. Caractéristiques générales de la population avant recanalisation veineuse (anthropologiques, du SPT et score de qualité de vie générale).
- Tableau 7. Scores diagnostic et de qualité de vie des patients de la cohorte avant intervention, à 1, 3 et 6 mois de la recanalisation veineuse.
-
- Figure 1. Acteurs cellulaires et moléculaires ainsi que mécanismes impliqués dans l'hémostase physiologique et la thrombogénèse.
- Figure 2. Réseaux veineux superficiel et profond simplifié des membres inférieurs par vue antérieure et postérieure.
- Figure 3. Système veineux cave abdominal.
- Figure 4. Troubles trophiques secondaires au SPT.
- Figure 5. Hypothèse des mécanismes centraux impliqués dans la physiopathologie du syndrome post-thrombotique.
- Figure 6. Pourcentage du temps d'activité sur une journée en préopératoire et à 3 mois de la recanalisation veineuse.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une maladie fréquente des veines dont l'incidence augmente avec l'âge et touche annuellement 1 à 2 personnes pour 1000 (1). Elle regroupe deux entités principales : les thromboses veineuses (occlusion ou rétrécissement d'une veine périphérique par un caillot de sang) et les embolies pulmonaires (caillot dans une artère pulmonaire).

L'incidence annuelle de la MTEV en Amérique du Nord et en Europe a été estimée, pour 100 000 sujets, à environ 160 thrombose veineuse profonde (TVP) et 20 embolie pulmonaire (EP) symptomatique non fatale, chiffres augmentés à 50 EP détectées par autopsie (2). En France, on ne dénombre pas moins de 119 670 cas par an selon l'analyse rétrospective de Bouée *et al* réalisée sur l'année de 2011 (3) comprenant un échantillon randomisé de 77% de la population française. Ils estiment ainsi une incidence annuelle de 119,8 TVP et 64,2 EP pour 100 000 sujets. Le groupe d'étude de la thrombose de Bretagne Occidentale (EPI-GETBO) retrouvait des résultats très similaires à l'échelle régionale entre 1998 et 1999 avec 124 TVP et 60 EP pour 100 000 individus (4).

L'incidence varie selon l'âge avec aux alentours de 3 cas pour 10 000 chez les 25-35 ans (5) et 1 cas pour 100 chez les individus âgés de plus de 55 ans (1) ou 75 ans selon les études (4). Il s'agit de la 3^{ème} cause de mortalité cardiovasculaire après la maladie coronaire et l'infarctus du myocarde avec plus de 500 000 décès par an dans l'Union Européenne, pour une population de 500 millions (6) et plus de 7000 décès par an en France pour une population de presque 50 millions, chiffres de 2011 (3). A noter que la MTEV touche davantage les hommes que les femmes.

Cette entité représente ainsi un problème de santé publique majeur. En effet, la MTEV est une cause importante de morbi-mortalité à travers le monde. Tandis que l'embolie pulmonaire grève le pronostic vital de la maladie et donc sa mortalité (taux de mortalité de 5 à 15%) (7), la thrombose veineuse peut quant à elle, être à l'origine d'une profonde altération de la santé et de la qualité de vie dès lors qu'elle se complique d'un syndrome post-thrombotique dont l'impact socio-économique est majeur (8).

Dans un premier temps, et après un état des lieux sur la stratégie diagnostic de la maladie thromboembolique veineuse, de ses facteurs de risques, sa physiopathologie ainsi que de ses traitements, ce manuscrit présentera l'état de l'art des connaissances scientifiques actuelles sur le syndrome post-thrombotique, principale complication de la thrombose veineuse profonde, sa physiopathologie et les issues thérapeutiques, palliatives, actuellement disponibles.

Dans un second temps, les résultats émanant de nos travaux de recherche menés par approche interventionnelle et observationnelle seront présentés et discutés. Ce travail de thèse s'intègre dans un projet de consultation multidisciplinaire avec étroite collaboration entre les services de Médecine Vasculaire, Radiologie Interventionnelle et Chirurgie Vasculaire du CHRU de Brest. Ce projet a été défendu par le Dr Simon GESTIN qui en est le porteur principal, et le Dr Laurent BAUDINO. Au vu du contexte sanitaire de 2020, le choix de présenter nos résultats sous forme d'une étude préliminaire et non d'un article c'est imposé, résultats qui représentent un socle pour la suite de la constitution de notre cohorte prospective brestoise.

Age > 65 ans	+1
Antécédent de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire	+1
Chirurgie sous anesthésie générale ou fracture d'un membre inférieur < 1 mois	+1
Cancer solide ou hématologique actif ou rémission < 1 an	+1
Douleur unilatérale d'un membre inférieur	+1
Hémoptysie	+1
Fréquence cardiaque : ≥ 75 bpm	+1
Supplément si fréquence cardiaque > 95 bpm	+1
Douleur à la palpation d'un trajet veineux et œdème unilatéral d'un membre inférieur	+1
Score < 2 : probabilité faible (prévalence de l'EP < 10%) ; score 2-4 : probabilité intermédiaire (prévalence de l'EP d'environ 30%) ; score ≥ 5 : probabilité forte (prévalence de l'EP > 60%)	

Tableau 1. Score de probabilité clinique de l'embolie pulmonaire : score de Genève modifié (modifié du Collège des Enseignants de Pneumologie) (9).

Si la probabilité clinique est faible, le dosage des D-Dimères par test ELISA ou latex quantitatif doit être effectué, éliminant l'EP en cas de négativité et posant l'indication d'une imagerie (angioscanner spiralé thoracique multibarette) en cas de positivité. Dans les autres cas de probabilité, le bilan du patient doit être complété par une imagerie (angioscanner thoracique le plus souvent du fait de sa disponibilité).

Age > 65 ans	+1
Cancer actif (dernier traitement ≤ 6 mois, ou palliatif)	+1
Paralysie, parésie ou plâtre d'un membre inférieur	+1
Alitement de plus de 3 jours ou chirurgie majeure de moins de 4 semaines	+1
Douleur sur un trajet veineux	+1
Œdème de tout le membre inférieur	+1
Plus de 3 cm de différence dans la circonférence des mollets	+1
Œdème prenant le godet du côté symptomatique	+1
Circulation veineuse collatérale non variqueuse	+1
Diagnostic alternatif au moins aussi probable que le diagnostic de TVP	-2
Score -1 ou 0 : probabilité faible (prévalence de la TVP de 5%) ; score 1 ou 2 : probabilité intermédiaire (prévalence de la TVP de 30%) ; score > 2 : probabilité forte (prévalence de la TVP de 70%)	

Tableau 2. Score de probabilité clinique de la thrombose veineuse profonde : score de Wells modifié (modifié du Collège des Enseignants de Pneumologie) (9).

L'examen du patient doit être complété d'un écho-doppler veineux des membres inférieurs en cas de probabilité intermédiaire.

Chapitre 1 :

Maladie thrombo-embolique veineuse et ses complications : un enjeu sur la qualité de vie

1. MTEV et ses sous-entités

1.1 Diagnostic et facteurs de risque de la MTEV

La maladie thrombo-embolique veineuse est une pathologie multifactorielle où facteurs environnementaux, génétiques et biologiques peuvent exercer un rôle plus ou moins prépondérant dans la pathogenèse de la maladie.

Les signes cliniques d'une MTEV sont peu spécifiques : œdème du mollet, dilatation veineuse superficielle non variqueuse, douleur spontanée ou provoquée par la palpation du mollet, dyspnée, douleur thoracique, etc. c'est pourquoi le diagnostic de MTEV résulte de l'association de symptômes et facteurs de risque et s'articule en plusieurs étapes. Après avoir évoqué l'hypothèse diagnostique selon le cadre nosologique du patient, il s'agit d'établir un score de probabilité clinique (tableau 1 et 2) qui sera complété, selon sa classification faible, intermédiaire ou forte, d'examen complémentaires biologiques ou d'imagerie.

Tandis que le diagnostic d'EP et sa description morphologique peuvent être établis après réalisation d'un angio-scanner thoracique ou d'une scintigraphie de ventilation-perfusion, le diagnostic de certitude de TVP repose sur l'écho-doppler veineux. Ce dernier est réalisé sur l'ensemble du réseau veineux profond et superficiel des membres inférieurs. Le diagnostic est signé dès lors qu'il est mis en évidence une absence de compressibilité de la veine par la sonde d'échographie (10). Un thrombus endoluminal d'aspect hypoéchogène et arrondi est en faveur d'une thrombose récente, contrairement à des séquelles thrombotiques habituellement hyperéchogènes, hétérogènes, avec aspect d'épaississement de la paroi vasculaire, plus ou moins associées à des phlébolites (calcifications des parois d'une veine). Une thrombose veineuse peut être à l'origine d'une obstruction complète de la veine et donc d'une absence de flux doppler pulsé ou couleur après manœuvre de chasse veineuse.

Près de la moitié des événements thromboemboliques veineux sont « non provoqués », autrement dit, idiopathiques. La majorité des événements thromboembolique survient ainsi dans des circonstances dites favorisantes. Ces facteurs n'ont pas tous le même impact. Ils sont classés en 3 catégories : majeurs, modérés et faibles et sont constitutionnels ou acquis (tableau 3). Ces facteurs modulent la durée du traitement anticoagulant mais nous reviendrons sur ce point dans une autre partie. A noter que les antécédents de MTEV familiaux représentent un facteur de risque indépendamment d'une thrombophilie héréditaire identifiable, connue.

D'autre part, il est important de traquer une éventuelle néoplasie sous-jacente lorsque le contexte est évocateur, qu'aucun facteur favorisant n'est retrouvé ou après 50 ans avant de conclure à un événement idiopathique. Les néoplasies sont la première cause de mortalité, suivies des pathologies cardiovasculaires et respiratoires chez les patients atteints d'une MTEV avec un risque de décès augmenté dans les 8 années suivant l'épisode initial (1 ; 11). Dans la suite de ce manuscrit, nous nous intéresserons tout particulièrement à la thrombose veineuse profonde.

	Persistant	Transitoire
Majeurs (Odds ratio > 6)		
Acquis		
Chirurgie récente (< 3 mois)		+
Traumatisme des membres inférieurs (< 3 mois)		+
Hospitalisation pour affection médicale aiguë (< 3 mois)		+
Cancer avec chimiothérapie (< 2 ans)	+	
SAPL	+	
Constitutionnel		
Déficit en antithrombine	+	
Déficit en protéine C	+	
Déficit en protéine S	+	
Modérés (2 < Odds ratio < 6)		
Acquis		
Contraception oestro-progestative		+
Traitement hormonal substitutif		+
Grossesse / post-partum		+
Antécédent de MTEV	+	
Insuffisance cardiaque congestive, maladie inflammatoire intestinale, pathologie hématologique non maligne	+	
Constitutionnel		
Mutation Leidein du gène du facteur V (rs 6025)	+	
Mutation du gène de la prothrombine G20210A (rs 1799963)	+	
Facteur VIII > 150 %	+	
Groupe sanguin non O	+	
Faibles (Odds ratio < 2)		
Acquis		
Varices	+	
Obésité	+	
Voyage prolongé > 6h		+
Constitutionnel		
Mutation du gène du facteur IX	+	
Mutation du gène du facteur XI	+	

Tableau 3. Liste non exhaustive des facteurs de favorisants acquis ou constitutionnels de la maladie thromboembolique veineuse (modifié du Collège des Enseignants de Pneumologie, (9 ; 12).

1.2 Physiopathologie du thrombus veineux

Rudolf Virchow, médecin pathologiste et homme politique allemand (1821-1902), pose les fondations des mécanismes physiopathologiques de la MTEV en 1856. Il développe son concept sous le nom de Triade de Virchow qui comprend 3 paramètres clefs: le flux sanguin, l'état de l'endothélium vasculaire et la composition du contenu sanguin (13). Il postule ainsi que l'association d'une stase veineuse, d'une dysfonction endothéliale et d'anomalie de l'hémostase par hypercoagulabilité du plasma sont le point de départ de tout épisode thromboembolique veineux qui commence, le plus souvent, dans les « poches » valvulaires des grandes veines (12 ; 14), zones d'hypoxie propices aux turbulences ainsi qu'à une stase veineuse. Dans des études radiographiques et post-mortem, les analyses ont montré que ces valves étaient fréquemment le siège de thrombi (15).

1.2.1 Pathogénie du thrombus veineux

Tandis qu'en situation physiologique le caillot sanguin se forme rapidement après une atteinte de la paroi endothéliale pour prévenir de toute perte sanguine ; le thrombus veineux thromboembolique se forme sur plusieurs jours à semaines et très généralement au sein d'une veine dont l'endothélium est exempt de lésion. Ainsi, dans la première situation, il existe un équilibre fin via des systèmes complexes, dynamiques, entre la formation physiologique de caillots sanguin consécutive à l'effraction endovasculaire et les protéines naturelles anticoagulantes (ex. protéine C, protéine S) via multiples voies de signalisation afin de garantir l'hémostase.

Les modèles animaux de thrombose veineuse (ex. modification du flux veineux par induction d'une stase ou de turbulences ; lésion vasculaire par chlorure ferrique et électrolytes ; souris knock-out avec déplétion en protéine C ou en antithrombine...) ont permis de gagner grandement en connaissance sur la pathogénie de la thrombose veineuse. Par l'identification des acteurs cellulaires et moléculaires mis en cause, leur degré d'implication et les voies mécanistiques empruntées, il est désormais possible de reconstituer plus précisément l'histoire d'une thrombose veineuse. Parmi ces acteurs centraux, on retrouve : l'endothélium vasculaire, les leucocytes et leurs dérivés les NETs (neutrophil extracellular traps), les plaquettes, les microvésicules (particulièrement celles positives au facteur tissulaire), les globules rouges et enfin la cascade de coagulation (émergence du rôle des facteurs XII et XIII de la cascade la coagulation) suivi du système fibrinolytique.

L'endothélium vasculaire :

Il est aujourd'hui reconnu que l'endothélium vasculaire joue un rôle central dans la régulation de l'hémostase de part ses capacités à produire des molécules pro- ou anticoagulantes, des molécules vasodilatatrices ou vasoconstrictrices ainsi que des molécules d'adhésion cellulaire et des cytokines (16) (figure 1).

Lorsqu'il existe une agression vasculaire, quelle soit physique (traumatisme) ou fonctionnelle (ex. sepsis), les cellules endothéliales endossent un rôle pro-thrombotique, pro-coagulant et pro-inflammatoire (18). L'endothélium vasculaire active alors les systèmes pro-inflammatoires et thrombogènes qui sont à l'origine d'une vasoconstriction (16). Cet état de vasoconstriction résulte du relargage de PAF (Platelet activating factor) et d'endothelin-1. L'état de thrombose est quant à lui favorisé par la production de von Willebrand factor (vWF), tissue factor (TF), facteur V et PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) dont le

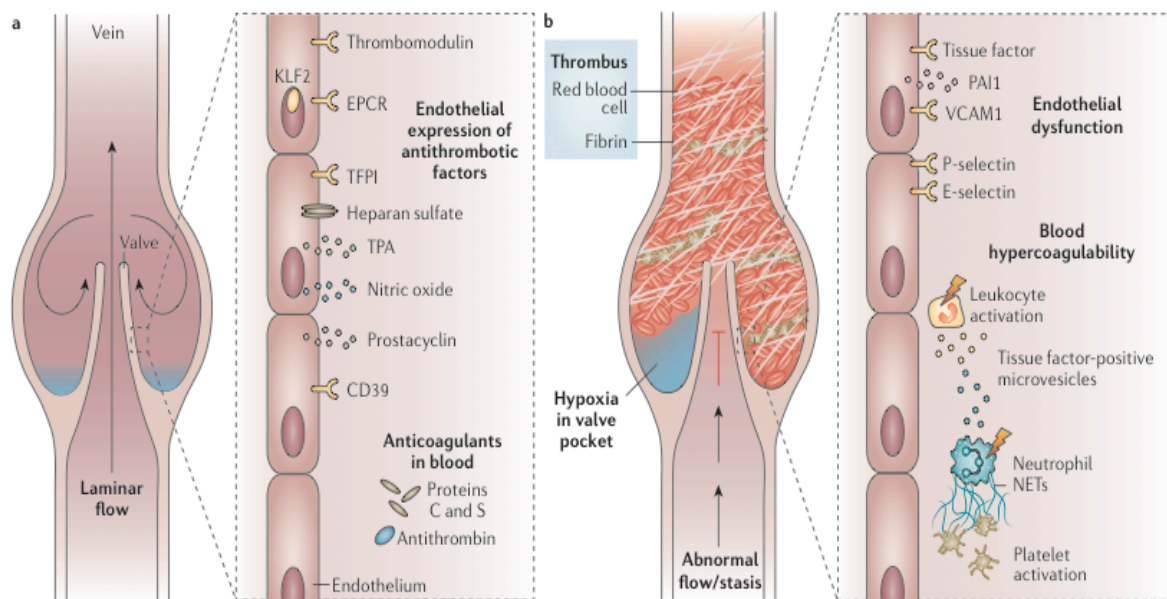


Figure 1. Acteurs cellulaires et moléculaires ainsi que mécanismes impliqués dans l'hémostase physiologique et la thrombogénèse (12).

a. Dans des conditions physiologiques, les cellules endothéliales maintiennent un état de vasodilatation (production de NO, adénosine, facteur hyperpolarisant) et fibrinolytique local en bloquant la formation de thrombine après détection des variations de flux sanguin (inhibition de la voie extrinsèque par le TFPI, activation de la protéine C via la thrombomoduline produite par les cellules KLF2, activation de l'antithrombine). Ainsi, dans cet environnement local, sont supprimées : l'activation de la cascade de la coagulation, de l'adhésion, l'activation des plaquettes (production d'adénosine, NO, PGI₂, élimination de l'ADP), de l'inflammation et des leucocytes. La surface vasculaire endothéliale est donc naturellement non thrombogène et ceci, par le biais de nombreux mécanismes (18):

- (1) production endothéliale de thrombomoduline (TM) avec pour conséquence l'activation de la protéine C ;
- (2) l'expression d'héparane de sulfate et de dermatane de sulfate au niveau endothélial qui accélère l'activité de l'anti-thrombine et du co-facteur de l'héparine ;
- (3) l'expression constitutive de tissue factor pathway inhibitor (TFPI) ;
- (4) la production locale de plasminogène tissulaire activateur (tPA) et d'urokinase type plasminogène activateur (uPA).

D'autre part, la fabrication de monoxyde d'azote, de prostacycline et d'IL-10 par l'endothélium, inhibe l'adhésion et l'activation des leucocytes et est à l'origine d'une vasodilatation.

b. Dans des conditions pathologiques, la formation d'un thrombus veineux est rendue propice par la combinaison d'un flux sanguin turbulent, d'une dysfonction endothéliale et d'anomalies de l'hémostase. L'absence de contrôle de la coagulation et de l'activation des cellules du système immunitaire inné pourrait être à l'origine de la séquence des événements impliqués dans la pathogénie thrombotique. La stase veineuse mène à l'hypoxie qui mène à l'activation locale de l'endothélium. Ce dernier exprime alors des protéines d'adhésion (P-selectin, E-selectin, VCAM1) qui facilitent l'adhésion des monocytes, neutrophiles, microvésicules leucocytaires qui sont à l'origine de l'expansion importante du thrombus. Les neutrophiles libèrent des NETs qui piègent les globules rouges, plaquettes, molécules de fibrinogènes, toutes alors activées et entretenant la formation et la consolidation du thrombus veineux. L'endothélium activé exprime également davantage de facteurs pro-coagulants tels que PAI-1 et le tissue factor.

NO : nitric oxide ; KLF2 : Krüppel-like factor 2 ; EPCR : endothelial protein C receptor ; TFPI : tissue factor pathway inhibitor ; TPA : tissue plasminogen activator ; PAI1 : plasminogen activator inhibitor 1 ; VCAM1 : vascular cell adhesion protein 1 ; NETs : neutrophil extracellular traps

passage au niveau des différentes couches de la paroi vasculaire est facilité par l'hyperperméabilité induite par l'état pro-inflammatoire.

Un environnement pathologique est généré en situation d'hypoxie, d'inflammation et/ou d'altération du flux sanguin, à l'origine d'une dysfonction de l'endothélium vasculaire devenant pro-thrombogène malgré l'absence de lésion endothéliale. Dans ces conditions, l'endothélium réduit alors son expression en KLF2 (Krüppel-like factor 2) ayant pour conséquence une réduction en thrombomodulin (propriétés anticoagulantes) et le facteur de transcription pro-inflammatoire NF- κ B est activé (nuclear factor- κ B) (12). Ce facteur de transcription favorise à son tour l'expression de protéines d'adhésion (vascular cell adhesion protein 1 – VCAM1, E-selectin); initie l'activation des voies pro-coagulantes par augmentation de ses facteurs tels que l'anti-fibrinolytique PAI1 et possiblement le tissue factor qui active la voie extrinsèque et par réduction des facteurs anti-thrombotiques (19). Von Brühl *et al*, montrent dans leur étude de 2012 réalisée sur un modèle murin de TVP, que ce sont les leucocytes (monocytes et neutrophiles) qui sont à l'origine de l'activation de la cascade coagulation via le facteur tissulaire (20).

Toutes ces molécules favorisent la thrombogenèse. L'activation de l'endothélium aboutit également à la translocation de protéines d'adhésion leucocytaires et des microvésicules leucocytaires, les P-selectin. Ces protéines sont produites par les granules de stockage des cellules endothéliales (Weibel-Palade bodies) et se lient aux leucocytes et/ou microvésicules leucocytaires via leur ligand P-selectin Glycoprotein Ligand-1 (PSGL-1). Les preuves scientifiques s'accumulent quant au rôle prépondérant des acteurs moléculaires impliqués dans l'immunité innée sur le processus thromboembolique veineux. Pour exemple, l'inhibition des P-selectin ou de leur ligand par voie pharmaceutique dévoile une moindre initiation et extension du thrombus ainsi qu'une meilleure résolution du thrombus veineux comparé à un traitement par Enoxaparin (21-23).

Les leucocytes :

Dans les années 70s, Gwendylen Stewart établit les fondements de nouvelles hypothèses de travail basées sur les interactions entre le système inflammatoire et la thrombogenèse. Il est plus tard décrit que la formation d'un thrombus est accompagnée d'une réponse inflammatoire qui a pour conséquence de remodeler le thrombus lui-même et la paroi vasculaire. En 2013, Engelmann et Massberg introduisent le concept d'immunothrombose, selon lequel une thrombose veineuse résulte de l'activation de la cascade de coagulation, médiée par les leucocytes et leurs multiples interactions (24). Les données fondamentales convergent vers ce concept et les données scientifiques sur la contribution active des leucocytes dans la promotion de la thrombogenèse veineuse s'accumulent.

Les leucocytes, notamment les neutrophiles et les monocytes, sont constitutifs des thrombi veineux, au même titre que les globules rouges et la fibrine, bien que ce soit en de moindres proportions (25). Leur adhésion et activation sont initiées par les protéines d'adhésion cellulaire exprimées par l'endothélium et dont le nombre est massivement augmenté en situation pathologique comme celles rencontrées dans la thrombogenèse (P-selectin, E-selectin) (18). Les P-selectin sont présentent sur les leucocytes, les granules alpha des plaquettes et sur le corps endothélial Weibel-Palade de l'endothélium vasculaire. La transcription des E-selectin est quant à elle stimulée par les P-selectin dès leur translocation à la surface de l'endothélium vasculaire (12), lui-même activé par la stase veineuse et l'ischémie. Ces protéines d'adhésion cellulaire facilitent le roulement lent des leucocytes tels que les monocytes et les neutrophiles, leur amarrage et donc leur adhésion endothéliale (26).

L'adhésion des leucocytes mais aussi des plaquettes aux P-selectin, se fait via leur antigène P-selectin Glycoprotein Ligand-1 (PSGL-1), présents à la surface cellulaire.

La présence des leucocytes au contact de l'endothélium vasculaire favorise l'expansion du thrombus via la formation d'un squelette composé de fibrinogène, plaquettes et érythrocytes, piégés par les NETs (neutrophils extracellular traps), eux-mêmes libérés par les neutrophiles activés (27). Il est ainsi proposé que les polynucléaires neutrophiles (PNN) exercent une activité pro-thrombotique par le biais des NETs, réseau extracellulaire composé d'ADN, d'histones et de protéines antimicrobiennes (12). D'autre part, les neutrophiles initient la formation de fibrine par le biais des NETs en délivrant du TF et les monocytes représentent une source importante de TF lors d'une TVP (20). Les modèles rongeurs (rats et souris) de thrombose veineuse soulignent l'implication du tissue factor leucocytaire dans la pathogénie de la thrombose veineuse. Zhou *et al* montrent notamment chez le rat, une rapide accumulation de leucocytes positifs au tissue factor à l'initiation de la thrombogénèse (19).

Les plaquettes :

Les plaquettes semblent également jouer un rôle déterminant dans la régulation cellulaire du système immunitaire inné et ainsi de la thrombose veineuse mais les données restent actuellement controversées.

En cas de thrombocytose associée à un cancer ou d'autres pathologies, le risque de MTEV augmente (12) et inversement, dans les modèles animaux avec souris déficientes en plaquettes, l'incidence thrombotique diminue (20). Les études fondamentales sur modèles animaux ou *in vitro*, suggèrent l'implication des plaquettes dans la taille du thrombus, sa porosité et donc son accessibilité aux fibrinolytiques en vue de la résolution du thrombus veineux (28).

Une méta-analyse portant sur 2 essais cliniques (WARFASA & ASPIRE) met en évidence que la délivrance d'antiagrégant à faible posologie après anticoagulation curative de 6 à 18 mois lors du traitement d'un ETEV, en réduit sa récurrence (29). Cependant, Riedl *et al*, après revue de la littérature, concluent que les antiagrégants pourraient intervenir dans la prévention de la MTEV mais qu'il n'y a pas d'évidence scientifique qui, à ce jour, indique que l'inhibition des plaquettes soit efficace pour le traitement d'un ETEV ou prévenir son incidence (30).

Davantage de recherches sont à mener afin d'identifier les voies de signalisation plaquettaires empruntées dans la constitution d'une thrombose veineuse.

Les microvésicules :

Les microvésicules sont des vésicules membranaires, inframicroniques, excrétées par certaines cellules activées et apoptotiques (leucocytes, plaquettes, cellules endothéliales et globules rouges). Leurs fonctions principales résident dans la protection et dans la communication intercellulaire. Elles ont aujourd'hui un rôle central et reconnu dans la pathogénie thrombotique (28) bien que les connaissances sur leur contribution dans la physiopathologie d'une thrombose veineuse restent incomplètes.

Les taux de microvésiculaires leucocytaires ou plaquettaires sont élevés en cas de thrombose veineuse mais aucun argument scientifique ne vient appuyer le fait que ce sont des taux élevés qui augmentent le risque de thrombose veineuse.

Quelques études animales suggèrent que ce sont particulièrement les microvésicules positives au facteur tissulaire qui contribueraient à la thrombogénèse (12). Les microvésicules dérivées des monocytes libèrent du TF dans les zones de lésion et/ou inflammatoires en se

liant aux P-selectin présentent à la surface des cellules endothéliales et des plaquettes activées, à l'origine de la production de fibrine (20). Les microvésicules issues des cellules endothéliales sont également reconnues comme inductrices des monocytes qui relâchent alors du tissue factor (17). Les microvésicules interviennent également dans l'inhibition de la fibrinolyse, retardant la résolution du thrombus et facilitant ainsi sa croissance.

Les globules rouges :

Un thrombus est majoritairement formé de fibrine et de globule rouge (GR). Le thrombus veineux est d'ailleurs appelé 'thrombus rouge' du fait de cette composition prédominante en globules rouges. Peu d'importance leurs étaient portées jusqu'à récemment, mais les données scientifiques suggérant leur contribution active au processus thrombotiques s'accumulent et les premières études mécanistiques émergent depuis peu. La participation active des GR dans la formation, structure, propagation et stabilité des thrombi est dorénavant explorée ainsi que son impact sur l'activité cellulaire locale et les propriétés rhéologiques du sang circulant.

Bon nombre d'anomalies quantitatives comme qualitatives des GR ont pu être répertoriées ces dernières années et corrélées à la pathogénie thrombotique.

Il est rapporté qu'un taux d'hématocrite élevé augmente le risque de MTEV (31) par 1,5 chez les hommes pour un premier événement et chez les femmes uniquement lors d'une récurrence thromboembolique veineuse (TEV ; 32-33). Les patients ayant une polyglobulie secondaire à une hémopathie de type syndrome myéloprolifératif ou une polyglobulie essentielle présentent également davantage d'EVEV (34). Il est établi que l'hématocrite est positivement corrélé à la viscosité du sang (35) qui pourrait favoriser la stase veineuse (36) établissant ainsi un phénomène de boucle thrombotique auto-entretenu.

Un ensemble d'anomalies qualitatives et fonctionnelles des érythrocytes a également été associé aux thromboses (micro- ou macrocytose, anomalies de formes, propriétés viscoélastiques).

Les patients atteints d'une thalassémie ou d'une sphérocytose, ayant subi une splénectomie, sont associés à un risque accru de MTEV de 3,3 fois ce qui pourrait être expliqué par une moindre clairance des érythrocytes anormaux (37-38).

Les mécanismes impliqués demeurent aujourd'hui mal compris et difficiles à explorer bien que les évidences sur la contribution des érythrocytes dans le processus thrombotique s'accumulent de part les études épidémiologiques.

Le thrombus veineux se forme doucement, induit par le phénomène de stase veineuse ou de baisse de flux avec comme site privilégié, les poches des valves veineuses. L'agrégation des GR augmente la viscosité et contribue ainsi à la formation du thrombus en cours et en son sein. Il en résulte une augmentation de taille du thrombus ainsi que de solidité et réduit sa perméabilité. En situation pathologique, les GR anormaux et ceux dérivant des microvésicules peuvent également stimuler la génération de thrombus par activation plaquettaire ou des autres cellules sollicitées dans la pathogénie de la thrombose veineuse (128). Les pistes de recherche sont aujourd'hui tournées vers les propriétés biochimiques et biophysiques des globules rouges avec un accent particulier posé sur la relation entre la coagulation et l'hématocrite ainsi que, selon l'état physio- ou physiopathologique initial (anémie, polyglobulie, sphérocytose, drépanocytose...) les interactions avec :

- l'endothélium vasculaire ; pour exemple, l'hémoglobine libérée par les GR hémolysés piège l'oxyde d'azote, ce qui inhibe les mécanismes endogènes prévenant la vasoconstriction et ainsi, pourrait faciliter les interactions d'adhésion avec la paroi vasculaire (39),

- les plaquettes ; il existe une augmentation de l'activation plaquettaire et donc de leur agrégation via le relargage d'ADP par les GR hémolysés ou anormaux (39-40),
- la cascade de coagulation via l'exposition de phosphatidylserine sur leur membre externe qui active la voie intrinsèque *in vitro* (41-43), sans démonstration claire à ce jour pour une reproduction du phénomène *in vivo* qui probablement est effectif selon des conditions bien définies,
- le fibrinogène et la fibrine. La liaison GR-fibrinogène suivi de leur interférence, est un médiateur clef de la sédimentation érythrocytaire et de la viscosité sanguine (44-45). De plus, la rétention des GR au sein du thrombus dépend du réseau de densité de fibrine ainsi que du facteur de coagulation XIIIa et de ses liaisons croisées avec la chaîne alpha de la fibrine (46 ; 129). Aleman et son équipe rapportent dans leurs travaux réalisés sur modèles animaux, que les souris knock-out pour le facteur XIII ont des thrombi de moindre taille (contenu en GR abaissé) que les souris contrôle. Ces résultats sont reproduits à l'échelle clinique (échantillons de sang) après injection d'un inhibiteur du facteur XIII (46).

Les facteurs de coagulation :

Les facteurs de coagulation jouent un rôle central dans la formation du thrombus veineux, ceci, après activation de la cascade de coagulation par le système inflammatoire et l'immunité innée. Il existe deux voies de signalisation qui peuvent être à l'origine de la formation de fibrine : la voie extrinsèque activée par le complexe facteur tissulaire-facteur VII ou facteur tissulaire-facteur VIIa ; et la voie intrinsèque (voie contact), activée par le facteur XII en lien avec le kininogène et le prekallikrein plasmatique (47).

Nous avons pu voir préalablement dans le modèle murin de von Brühl *et al* (sténose de la veine cave inférieure), que les monocytes expriment une forte teneur de tissu factor, à l'origine de l'activation de la voie extrinsèque de la cascade de coagulation lors d'une thrombose veineuse (20). L'équipe de Day *et al* ne retient pas cette hypothèse et met en avant dans son propre modèle (ligature de la veine cave inférieure), une activation de la voie extrinsèque par le tissu factor issu des cellules endothéliales vasculaires (48). La discordance des résultats observés entre ces deux études peut être attribuée aux différences de type de modèle. Intuitivement, on pourrait supposer que le modèle de von Brühl *et al* est plus transposable aux perturbations observées lors d'une thrombose veineuse chez l'Homme où le flux circulant est généralement non totalement interrompu (20).

La voie intrinsèque peut également être activée par les cellules de l'immunité. Les NETs, libérés par les neutrophiles, sont à même de former un complexe avec le facteur XIIIa du fait de leur polarité négative (20 ; 26) et donc de produire, *in fine*, de la fibrine. Les neutrophiles ont aussi la propriété de se lier au facteur XII (26), ce qui présente une voie directe d'activation de la voie intrinsèque par les neutrophiles.

Beaucoup d'inconnus résident encore à l'équation de l'enchaînement cellulaire à l'origine de l'activation de la coagulation et donc de la formation d'un thrombus veineux lorsque le flux sanguin est altéré. Cependant, les concepts d'immuno-thrombose et d'endothélium actif ont ouvert de nouveaux champs d'exploration et permettent aujourd'hui d'aborder les séquences moléculaires et cellulaires impliquées tant dans la formation du thrombus que dans sa résolution.

1.2.2 Résolution du thrombus

Il est aujourd'hui admis que le thrombus veineux est biologiquement actif, activité à l'origine de son extension, sa solidification, mais également de sa résolution, venant alors compléter la fibrinolyse physiologique.

Les anticoagulants naturels tels que la protéine C et la protéine S inhibent les facteurs de la coagulation et exercent ainsi une activité fibrinolytique contrebalançant l'expansion du thrombus comme décrit dans la section précédente (16). Cette activité est complétée par la plasmine qui est l'enzyme centrale fibrinolytique. Elle active le plasminogène, une proenzyme, et participe à la lyse du caillot sanguin par la fragmentation de la fibrine et du fibrinogène, son précurseur. La plasmine est activée par l'urokinase plasminogen activator (uPA), probablement produite à la fois par les leucocytes ayant envahis le thrombus et ceux préalablement présents dans l'endothélium vasculaire (17). L'intégrité des fonctions de l'endothélium vasculaire est ainsi déterminante dans le processus fibrinolytique. L'activité fibrinolytique est également exercée par le thrombus en soi, qui agit à la fois sur lui-même et les parois vasculaires à son contact. La résolution a proprement parlé du thrombus et les mécanismes de fragmentation empruntés, sont à mettre en relation avec l'envahissement rapide de ce dernier par les cellules endothéliales, les leucocytes et les fibroblastes. Le thrombus se résout partiellement ou complètement (49) et peut également emboliser. Lorsque sa destruction n'est pas complète, on observe des modifications endoluminales avec, en aigu comme à terme, un épaississement de la paroi vasculaire (50). Les raisons pour lesquelles la résolution complète du thrombus échoue demeurent partiellement élucidées. Aussi, la résolution d'un thrombus veineux implique des processus fibrinolytiques mais également immuno-inflammatoires, comme en témoignent les résultats des travaux de recherche de ces dernières années.

Il apparaît que les cellules de l'immunité innée (neutrophiles, monocytes) jouent le rôle de chef d'orchestre dans la résolution du thrombus. Les polynucléaires neutrophiles sont les premières cellules de l'immunité à envahir le thrombus en cours de formation, tant en type qu'en nombre (20). Leur recrutement commence dès la 6^{ème} heure d'une TVP, ce qui est facilité par les protéines d'adhésion cellulaires (P-selectin, E-selectin), situées sur la paroi de l'endothélium vasculaire et dont l'expression est augmentée lors de la thrombogenèse (cf. section précédente). Sans contradiction avec ces éléments, l'inhibition pharmacologique des P-selectin est associée à une meilleure résolution du thrombus, par diminution du recrutement des PNN (21), certes précurseurs de la résolution du thrombus veineux mais également forts promoteurs de la coagulation. Malgré cette ambivalence fonctionnelle, le rôle des PNN est essentiel sur la lyse du thrombus (51) avec comme stimulateur clef, la chimiokine Il-8 (17). Cette dernière est fortement suspectée d'être à l'initiation des signaux moléculaires à l'origine de la stimulation des PNN vers un phénotype fibrinolytique. Dans un deuxième temps, ce sont les monocytes qui interviennent dans la résolution du thrombus (20). Leur taux est maximal à J8 du début de l'épisode de TVP et ce sont eux qui, probablement, sont les cellules de l'immunité innée les plus importantes dans la résolution du thrombus. Ils participent à la néo-angiogenèse et à la phagocytose, processus indispensables, œuvrant pour la maturation du thrombus (17). Le remaniement du thrombus est ainsi coordonné par les cytokines pro-inflammatoires mais aussi par les facteurs de croissance et protéases que les monocytes sécrètent.

Ainsi, la résolution du thrombus par fibrinolyse ou phagocytose, la néovascularisation et le remodelage angiogénique dépendent grandement de l'intégrité fonctionnelle de l'endothélium vasculaire associée à la réponse du système immunitaire et de son activité inflammatoire. Ces

processus assurent la recanalisation veineuse, qui malgré tout, est parfois incomplète pour des raisons non encore entièrement comprises.

L'ensemble de ces données physiopathologiques laisse entrevoir une thérapie non anti-coagulante, ou du moins en complément, pour le traitement d'une thrombose veineuse profonde et l'optimisation de la résolution du thrombus, avec notamment, le développement de cibles thérapeutiques accélérant sa résolution (21 ; 28). On pourrait ainsi escompter une diminution à long terme des complications thromboemboliques veineuse.

Dans le sous-chapitre suivant nous aborderons les différents moyens thérapeutiques et leur durée aujourd'hui recommandée en fonction des facteurs de risque contemporain à l'épisode thrombotique, ceci, spécifiquement dans le contexte d'une thrombose veineuse profonde.

1.3 Traitements de la thrombose veineuse profonde

La prise en charge thérapeutique des TVP inclut différents procédés parmi lesquels : une anticoagulation curative, la compression veineuse et des méthodes invasives par voie endovasculaire. Leur indication ainsi que leur durée seront discutées dans cette partie.

L'anticoagulation :

° La durée de l'anticoagulation :

Il est aujourd'hui admis que lors d'une TVP proximale (ilio-fémoro-poplité) et ce, quelque soit le contexte clinique, un traitement anticoagulant est indiqué pour une durée minimale de 3 mois en dehors de toute contre-indication (Grade A) (52).

La présence de facteurs favorisants, précédemment cités (Tableau 3), et selon leur temporalité lors de l'événement thromboembolique veineux (ETEVE), influence la durée du traitement anticoagulant qui peut-être étendue au-delà de 3 mois :

- facteur déclenchant majeur transitoire survenu dans les 3 derniers mois (ex. chirurgie, anesthésie générale supérieure à 30 minutes, immobilisation de 3 jours minimum, fracture d'un membre inférieur avec décharge), la durée d'anticoagulation recommandée est de 3 mois ;
- facteur de risque persistant majeur (ex. cancer actif, syndrome des anti-phospholipides), la durée de traitement recommandée est de 6 mois minimum et à poursuivre tant que le facteur de risque persiste ;
- idiopathique (absence de facteur déclenchant majeur, absence de facteur de risque persistant majeur), l'anticoagulation est indiquée pour une durée minimale de 6 mois avec indication à poursuivre le traitement selon le contexte clinique (persistance de facteurs dont l'influence sur le risque d'événement thromboembolique est faible ou mal démontré) et soumis à l'évaluation d'un spécialiste.

Parmi ces facteurs dont l'impact sur le risque d'ETEVE est faible ou mal démontré et donc susceptible de moduler la durée de l'anticoagulation en l'augmentant, on compte : la mise en place d'un filtre cave, la récurrence de TVP proximale ou d'une EP idiopathique (risque de 9% après le 1^{er} épisode de MTEVE idiopathique, risque de 15% si MTEVE récidivante), la

préférence du patient (perception du patient face au risque de récurrence), une thrombophilie majeure connue, une hypertension pulmonaire post-thromboembolique. La durée de l'anticoagulation est toutefois pondérée par le risque hémorragique du patient dont les facteurs de risque majeurs sont : âge supérieur à 65 ans, antécédent d'hémorragie digestive, accident vasculaire cérébral, alcoolisme chronique, diabète, prise concomitante de traitements antiagrégants).

A noter que dans le contexte d'une thrombose veineuse profonde distale (sous-poplité), les recommandations décrites ci-dessus ne sont pas applicables et uniquement de grade C (52-53). Lorsque la TVP est symptomatique et associée à un facteur déclenchant transitoire évident ou lorsque la TVP est à risque d'extension, il est suggéré d'introduire une anticoagulation curative de 6 semaines. La durée doit être prolongée à un minimum de 3 mois en cas de contexte idiopathique ou lorsqu'un facteur persistant ou récidivant est associé ou s'il s'agit d'un cancer évolutif. En cas de TVP distale pauci-symptomatique, une surveillance échographique seule sur deux semaines est également suggérée (54).

° Le choix de l'anticoagulant :

Un traitement anticoagulant à posologie curative est ainsi indiqué lors d'une thrombose veineuse profonde. Il existe une variété de molécules disponibles.

La molécule de choix a tout d'abord été dans les années 30, l'héparine non fractionnée (HNF), découverte en 1916. Peu de temps après, les anti-vitamines K (AVK) ont trouvé leur place dans le traitement des TVP avec le développement de la Warfarine et de la Phenprocoumon. Dans les années 80, sont apparues les héparines de bas poids moléculaires (HBPM). Enfin, dans les années 2000, les anticoagulants oraux d'action directe (AOD) ont émergé sur le marché des anticoagulants. Leur simplicité d'utilisation et l'accumulation des études evidence based medicine en faveur de ces molécules ont propulsé leur nombre d'indication. Il existe à ce jour 4 molécules sur le marché : Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran, Edoxaban. Les propriétés des différentes molécules sont présentées dans le tableau 4.

Les AVK agissent sur le cycle de conversion de la vitamine K et son 2-3 époxyde. Ainsi, ils bloquent la synthèse hépatique des facteurs de coagulation vitamine-K dépendants (facteurs II, VII, IX et X). Ce fût le traitement 'Gold standard' pendant près de 50 ans. Les AVK nécessitent une phase initiale parentérale du fait de leur délai d'action compris entre 36 et 72h. Les AVK présentent quelques difficultés d'usage tels que : une fenêtre thérapeutique étroite, une variabilité interindividuelle secondaire aux polymorphismes, un grand nombre d'interactions médicamenteuses et alimentaires, un effet tératogène. Il s'agit de la 1^{ère} cause d'hospitalisation pour accident iatrogène (accidents hémorragiques et récurrences thrombotiques). Tous ces éléments font que les AVK relèvent d'un monitoring régulier via l'INR dont l'objectif s'étant de 2 à 3 dans la majorité des situations cliniques.

Les AOD inhibent directement l'activité enzymatique du facteur Xa (Rivaroxaban, Apixaban et Edoxaban) ou de la thrombine (facteur IIa ; Dabigatran) avec une rapidité d'action entre 2 et 4h après son ingestion. Différentes études ont montré l'absence d'infériorité en terme d'efficacité et de sécurité des AOD par rapport aux héparines relayés par de la WARFARINE. Les différentes études pour chaque AOD sont :

- EINSTEIN-DVT (deep vein thrombosis) pour le Rivaroxaban avec 3449 patients (131),

	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran (prodrogue)
Cible	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur Xa	Thrombine
Biodisponibilité	80 à 100%	~ 50%	~ 60%	< 10%
Tmax	2 à 4h	1 à 3h	1,5h	1,25 à 3h
Demi-vie	9 à 13h	8 à 15h	10 à 14h	12 à 14h
Elimination digestive (biliaire) – rénale (urinaire)	66% – 33%	75% - 25%	65% - 35%	20% - 80%
Effets indésirables principaux				
	Nausées, cytolyse hépatique, prurit	Nausées, anémie		Nausées, diarrhées, douleurs abdominales, anémie, hépatite
Interactions médicamenteuses				
	Antifongiques azolés, ritonavir, rifampicine	ISRS et IRSN	Vérapamil, dronédarone, quinidine, atorvastatine, digoxine	Antifongiques azolés, ritonavir, amiodarone, vérapamil, clarithromycine
Contre-indications générales				
Insuffisance rénale sévère ; grossesse ; allaitement ; traitement concomitant anticoagulant ; prothèses valvulaires cardiaques ; saignement évolutif cliniquement significatif ; lésion ou maladie à risque significatif de saignement majeur (ex. ulcère gastro-duodéal) ; hypersensibilité à la substance ou à un excipient				
Posologie				
	15 mg x 2/j pendant 21 jours puis 20 mg/j	10 mg x 2/j pendant 7 jours puis 5 mg x 2/j	HBPM 5 jours puis 60 mg/j ou 30 mg/j si clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min ou si poids < 60 kg	HBPM 5 jours puis 150 mg x 2/j

Tableau 4. Caractéristiques générales, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des anticoagulants oraux directs dans le traitement de la MTEV.

Les anticoagulants oraux sont utilisés dans le traitement curatif de la MTEV depuis leur évaluation respective dans des essais randomisés à grande échelle. A noter que les anticoagulants oraux n'ont pas d'antidote et pas de moyen de surveillance du degré d'anticoagulation. La publication récente, en Mars 2020 dans le New England Journal of Medicine, de l'étude CARAVAGGIO, élargit le champ d'application des AOD aux thromboses veineuses en contexte de cancer. Ainsi, l'Apixaban a été démontré comme ayant une efficacité équivalente (non inférieure) à la Daltéparine (HBPM) sans augmentation de risque de saignement majeur (55).

Le Tmax correspond au temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration plasmatique. La demi-vie d'un médicament correspond au temps requis pour que sa concentration sanguine dans l'organisme diminue de moitié. Il est établi qu'après 5 demi-vies, tout médicament est éliminé de l'organisme. La biodisponibilité est une donnée importante utilisée en pharmacocinétique. Elle correspond à la proportion d'une substance administrée per os qui atteint la circulation sanguine sous forme inchangée.

ISRS : inhibiteur sélectif des récepteurs de la sérotonine ; IRSN : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

- RE-COVER (2540 patients) (132), RE-COVER II (2589 patients) et Pooled RE-COVER pour le Dabigatran,
- AMPLIFY pour l'Apixaban avec 5395 patients (133),
- HOKUSAI-VTE (venous thromboembolism) pour l'Edoxaban avec 1046 patients (absence d'autorisation de mise sur le marché-AMM en France) (134).

Nombre d'avantages ont été décrits pour les AOD. On peut notamment souligner leur simplicité d'utilisation avec une prise direct per os sans recourir à un traitement parentéral initial (pour le Rivaroxaban et l'Apixaban), une absence de surveillance biologique favorisant l'observance, une inhibition réversible et spécifique du facteur Xa ou IIa.

A noter que le taux de mortalité à moyen terme peut être influencé selon le type de molécule employée et sa durée pour traiter l'épisode aigu (7).

En effet, dans le cadre nosologique des TVP :

- l'utilisation d'une HBPM est plus efficace comparée à une HNF sur le taux de mortalité à 3 à 6 mois,
- les HBPM et les AOD ont la même efficacité à 3 mois sur le taux de mortalité.

L'ensemble des données scientifiques disponibles à ce jour montre qu'une anticoagulation seule est un traitement sub-optimal, bien qu'il s'agisse de la pierre angulaire, aux vues des complications observées sur le long terme. D'autres moyens thérapeutiques ont donc été développés, parfois plus agressifs, afin de restaurer plus rapidement la perméabilité du réseau veineux profond et donc de préserver la fonction valvulaire ('The Open Vein Hypothesis'). L'objectif d'une restauration précoce d'un réseau *ad integrum* ou *quasi normalis* s'inscrit dans l'hypothèse qu'il préviendrait la morbidité liée au SPT. Nous reviendrons sur les mécanismes de son développement plus tard dans ce manuscrit.

Parmi les autres moyens thérapeutiques à disposition, nous développerons par la suite la compression veineuse et les méthodes interventionnelles qui demeurent plus invasives.

La compression veineuse :

La prescription d'une compression veineuse associée à une mobilisation précoce continue d'être suggérée, avec pour objectifs de réduire l'œdème et l'hypertension veineuse en phase aiguë de TVP. La compression élastique est utilisée à visée symptomatique. Elle n'a aucun effet sur le risque de récurrence thromboembolique mais soulage la sensation de lourdeur, douleur et réduit l'œdème (52). Une seconde analyse issue de l'étude SOX, menée en double aveugle et comparant l'effet d'une compression élastique contre un placebo, infirme ces données sur la douleur en phase aiguë mais ces résultats sont controversés du fait d'une observance pauvre et du fait que les premières mesures aient été réalisées à 15 jours du diagnostic (56).

Une compression élastique de classe III en phase aiguë de 21 à 36 mmHg (normes françaises versus 34 à 46 mmHg pour les normes européennes) est donc aujourd'hui suggérée à visée symptomatique, avec recouvrement de la zone lésée. Lorsqu'il s'agit d'une thrombose proximale ilio-fémorale, une compression élastique de type collant plus ou moins complété d'un panty peut convenir aux types de symptômes présentés.

Thrombolyse pharmaco-mécanique ou thrombolyse par cathéter dirigé :

Aujourd'hui, la prise en charge interventionnelle des patients ayant une thrombose veineuse sus-inguinale (iliaque voire ilio-fémoral), est devenue plus courante et acceptée comme moyen thérapeutique immédiat. A court terme, ce type de traitement permet de réduire ou d'éliminer le thrombus, ce qui permet alors de restaurer un flux veineux normal à des fins d'optimisation de la tolérance des symptômes des formes très sévères et ainsi d'éviter une amputation sur ischémie veineuse. Cependant, l'objectif à court terme est limité, notamment parce qu'il n'y a pas d'impact sur la durée de l'anticoagulation et pas de diminution du risque d'embolie pulmonaire. La restauration d'un flux veineux en aigu a en définitive un intérêt de prévention du risque de développer un SPT et permet ainsi une réduction de la morbidité à long terme (57). Ces techniques semi-invasives réalisées par voie percutanée intègrent des méthodes de thrombectomie/thrombolyse mécanique ou chimique qui peuvent être associées réalisant alors un système de thrombectomie pharmaco-mécanique.

Il existe 5 catégories différentes de thrombectomie mécanique que nous allons détailler, toutes impliquant l'introduction d'un cathéter mis au contact du thrombus frais (58) :

- les dispositifs rhéolytiques parmi lesquels le système AngioJetTM. Ceux-ci génèrent un jet de sérum physiologique à haute vitesse sur les bords du cathéter créant ainsi une zone de basse pression où le thrombus macère avant d'être aspiré. L'aspiration du thrombus est réalisée via le cathéter percutané tout au long de son trajet au fur et à mesure de son retrait.
- les systèmes d'aspiration tels que Aspirex ou le système d'aspiration Trellis. Ce dernier requiert une unité d'entraînement génératrice d'oscillations qui mélangent le thrombus à des agents thrombolytiques entre deux occlusions de ballons.
- les systèmes alliant action mécanique et d'aspiration afin de capturer et retirer le thrombus de la lumière veineuse. Il existe à ce jour les systèmes FlowTrierer et ClotTrierer tels que utilisés dans l'étude ATTRACT (59).
- les dispositifs de rotation génèrent de hautes fréquences via une hélice tournant au sein de la veine thrombosée permettant ainsi sa fragmentation. Le système est contrôlé par une pédale. Les résidus du thrombus sont ensuite aspirés à l'extérieur de la veine via le cathéter. Parmi les techniques de thrombectomie mécanique par système de rotation, il y a : Amplatz, Rotarex, Trerotola ou encore Cleaner.
- les dispositifs de thrombolyse par ultra-sons qui, via un transducteur situé au sein du cathéter, permettent la macération du caillot ce qui facilite son mélange aux produits thrombolytiques.

Le reperméation de la veine peut également se faire par thrombolyse chimique seule (« catheter-directed thrombolysis »). La thrombolyse est dirigée par un cathéter qui diffuse un fibrinolytique (ex. streptokinase, tissu-Plasminogen-Activator – t-PA, urokinase, alteplase, reteplase...). Il existe deux types de cathéter : standard aux orifices latéraux et le système d'infusion périphérique Trellis décrit ci-dessus.

Ces techniques peuvent être plus ou moins complétées d'une angioplastie au ballon et/ou d'une pose de stent en cas de thrombus résiduel important.

Ces pratiques représentent une option thérapeutique intéressante et sont actuellement recommandées pour les patients ayant une symptomatologie initiale sévère post-TVP iliaque et/ou fémorale (1^{er} épisode homolatéral) comme en cas de diagnostic de *phlegmasia cerulea dolens* ou lorsque les symptômes sont majeurs malgré l'initiation de l'anticoagulation (impotence et douleur persistantes) (60). Le geste doit être réalisé par une équipe entraînée

dans les 14 jours suivant l'événement thrombotique, pour les patients ayant un risque de saignement faible et une espérance de vie acceptable.

Leur recommandation pourrait-être étendue en cas de reconnaissance absolue d'un intérêt à long terme sur la prévention du SPT, qui reste encore débattue et sera abordée plus amplement dans un autre chapitre. Il est notamment à préciser que ces méthodes invasives peuvent engendrer la destruction des valves (ex. AngioJet). Cette destruction peut ainsi participer au développement d'un SPT et ces méthodes perdraient alors leur intérêt de prévention. Sans un retentissement bénéfique sur le risque de SPT, ces techniques, outre dans le cadre des symptomatologies invalidantes, perdent également de leur intérêt face au coût économique qu'elles représentent. Deux études rétrospectives se sont attachées à évaluer le coût global des différents types d'intervention, hospitalisations comprises (58). Il ressort que le coût total d'une hospitalisation est réduit de 44 à 49% lorsqu'une thrombolyse mécanique est réalisée comparée à une thrombolyse pharmaceutique, avec un temps passé en unité de soins intensifs moindre.

Il est suggéré de recourir aux méthodes endovasculaires, plus invasives, à la phase aiguë de l'épisode thromboembolique veineux chez les patients les plus symptomatiques (douleurs perpétuant l'impotence fonctionnelle, différence de plus de 4 cm du diamètre crural), dont le thrombus est extensif et dans un délais court après l'épisode n'excédant pas 14 jours. Ce type d'intervention est à modérer selon le risque de saignement.

Les différents moyens thérapeutiques employés lors de l'épisode princeps ont pour vocation d'éviter la récurrence aiguë, l'extension du thrombus, l'embolisation, facilitent la thrombolyse naturelle mais également de prévenir les complications sur le long terme. En effet, il existe :

- 1) un risque cumulé de récurrence de 5 à 10% à 1 an ; 15 à 25% à 5 ans (61) et 30% à 10 ans après un premier événement de TVP proximale idiopathique,
- 2) 10% des TVP se compliquent d'une embolie pulmonaire,
- 3) entre 20 et 50% selon les études de syndrome post-thrombotique après une thrombose veineuse profonde proximale dont 5 à 10% étant sévères et pouvant aller jusqu'à l'ulcération (62-63) ; jusqu'à 30% de SPT après une TVP distale dans l'étude CATCTUS-PTS (65) ; de prévalence supérieure chez les patients avec une thrombose d'extension ilio-fémorale (66) et enfin,
- 4) 2 à 3% d'hypertension artérielle pulmonaire après une embolie pulmonaire.

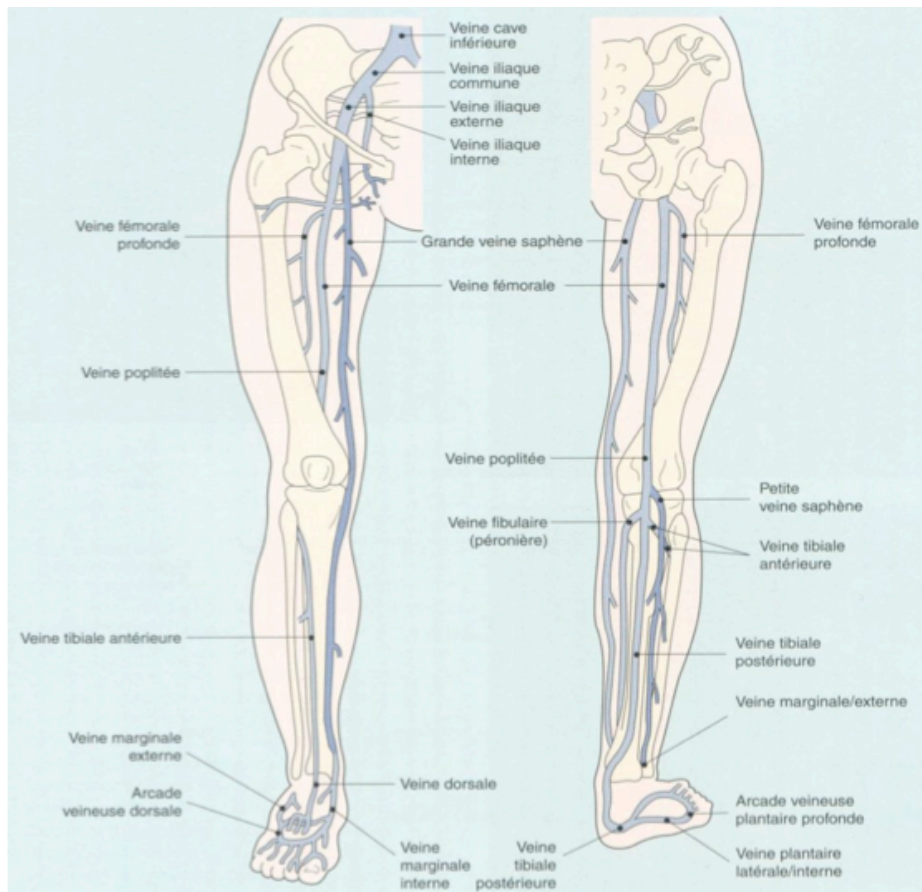


Figure 2. Réseaux veineux superficiel et profond simplifié des membres inférieurs par vue antérieure et postérieure (10).

Le réseaux veineux profond se compose de veines situées : 1) à l'étage crural avec les veines fémorales commune, superficielle et profonde, 2) à l'étage patellaire avec la veine poplitée et enfin, 3) à l'étage jambier avec les veines tibiales antérieure et postérieure ainsi que la veine fibulaire.

Les veines superficielles sont indépendantes des trajets artériels. Les deux axes principaux superficiels sont la grande veine saphène (GVS) et la petite veine saphène (PVS).

La GVS prolonge la veine marginale médiale du pied en passant par la partie antérieure de la malléole médiale. Elle remonte la jambe en longeant le tibia (sur sa face médiale) puis le triceps sural. A l'étage patellaire, elle passe au niveau de la face postérieure des condyles médiaux du tibia et du fémur. A l'étage crural, elle remonte sur la face médiale puis la face antérieure de cuisse jusqu'à son abouchement avec le confluent fémoral à 4 cm au-dessous du ligament inguinal. Le diamètre moyen de la GVS est de 4 mm à son origine et de 7 mm à sa terminaison (jonction saphéno-fémorale).

Par opposition à la GVS, la PVS prolonge la veine marginale latérale du pied et contourne la malléole latérale par sa partie postérieure. Située en sous-cutané sur la partie inférieure du mollet qu'elle remonte verticalement, elle passe ensuite au travers du fascia crural au tiers supérieur de jambe avant de poursuivre dans le sillon séparant les chefs du muscle gastrocnémien. Elle forme une crosse et se draine dans la veine poplitée au niveau de l'articulation patellaire (jonction saphéno-poplitée). Il n'est pas rare de rencontrer des variantes anatomiques avec une terminaison de la petite veine saphène dans la grande veine saphène, la veine fémorale, les veines profondes du tiers inférieur crural ou encore dans les veines profondes de jambe. On retrouve une anastomose inter-saphène qui se dissocie de la crosse, chemine obliquement la face médiale de la cuisse avant de s'aboucher à la grande veine saphène. Son calibre moyen est de 4 mm.

2. Le syndrome post-thrombotique, principale complication de la thrombose veineuse profonde

2.1 Rappels anatomiques et fonctionnel du système veineux

Le réseau veineux des membres inférieurs se compose du système veineux profond et superficiel (figure 2). La circulation veineuse s'effectue de la superficie vers la profondeur avec communications étagées directes (jonctions ostio-tronculaires) et indirectes entre les 2. Le réseau veineux des membres inférieurs bénéficie de valvules ostiales et de valves sur l'ensemble de son trajet et dont la fonction est d'éviter le reflux veineux (67). Les réseaux veineux superficiels et profonds sont anastomosés via des veines perforantes directes au niveau du pied et au niveau du tiers inférieur de la jambe (avec passage transfascial). Il existe aussi des veines perforantes indirectes qui relient les veines superficielles aux veines musculaires qui se drainent à leur tour dans les veines du réseau profond.

Les veines du réseau profond sont satellites des artères, au nombre de 2 veines pour 1 artère, à l'exception des artères poplitée et fémorale, sauf variante anatomique (figure 2).

Au niveau du pied, via des veines perforantes, les veines plantaires superficielles latérales et médiales s'abouchent dans les veines tibiales postérieures et les veines superficielles du dos du pied. Ces dernières se drainent dans les veines tibiales antérieures. Au niveau de la patella, les veines profondes tibiales antérieure et postérieure fusionnent et se drainent dans la veine poplitée. La veine poplitée a un calibre moyen de 8 mm environ et deviendra la veine fémorale sous l'arcade du grand adducteur. Les veines fibulaires forment des affluents des veines tibiales postérieures.

La veine fémorale, de 9 mm de diamètre environ, chemine verticalement la cuisse (bord latéral puis face postérieure et enfin bord médial) jusqu'au niveau du triangle du scarpa où elle reçoit la veine fémorale profonde pour former le trigone fémoral. La veine fémorale commune devient la veine iliaque externe après son passage sous le ligament inguinal, en aval de l'abdomen. La veine fémorale profonde reçoit la GVS ainsi que les branches veineuses suivantes : veine du quadriceps, veine circonflexe médiale, veine circonflexe latérale, veines perforantes.

La veine iliaque externe s'unit à la veine iliaque interne pour former la veine iliaque commune qui se draine dans la veine cave inférieure, axe veineux principal abdominal (figure 3).

Les axes profonds, musculaires et superficiels sont explorés lors de tout examen échographique devant une suspicion de thrombose veineuse. Est distingué ensuite une atteinte proximale (iliaque, fémorale, poplitée ou encore tronc tibio-fibulaire) de distale ainsi que obstructive (perte de reflux veineux après chasse veineuse secondaire au thrombus intra-luminal) de non obstructive.

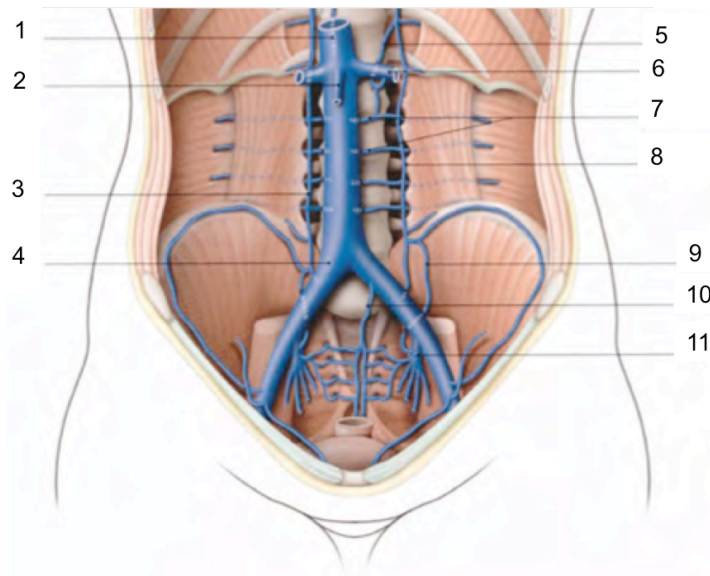


Figure 3. Système veineux cave abdominal (67).

Le système veineux cave, collecteur terminal des veines du corps, est formé de deux réseaux veineux interdépendants (inférieur et supérieur). Dans ce schéma seul le réseau inférieur abdominal est illustré. La veine cave inférieure collecte l'ensemble du retour veineux de la partie infradiaphragmatique du corps et se déverse dans l'atrium droit (au niveau du corps de la vertèbre thoracique T9). Elle naît de l'union des veines iliaques communes droite et gauche. Elle suit un trajet vertical et parallèle à la partie droite colonne vertébrale, depuis le corps vertébral lombaire L5. C'est au niveau du centre tendineux, constituant le diaphragme, que la veine cave inférieure devient thoracique sur un court segment. La partie abdominale a une longueur moyenne de 20 cm pour un diamètre de 22 mm. La partie thoracique présente un calibre moyen de 33 mm.

En bleu, le réseau veineux.

1. Veine cave inférieure dans sa portion thoracique ; 2. Veine ovarique ou spermatique droite ; 3. Veine lombale ascendante droite ; 4. Veine iliaque commune droite ; 5. Anastomose azygo-rénale ; 6. Veine rénale gauche ; 7. Veines lombaires ; 8. Veine lombale ascendante gauche ; 9. Veine ilio-lombaire ; 10. Veine sacrale moyenne ; 11. Veine iliaque interne

2.2 Définition et diagnostic du syndrome post-thrombotique

Le syndrome ou maladie post-thrombotique, est défini comme la traduction clinique des anomalies qui surviennent à plus ou moins long terme à la suite d'une thrombose des veines profondes proximales, et plus rarement distales, des membres inférieurs aboutissant à une insuffisance veineuse profonde chronique. Bien que l'étiologie soit parfaitement connue, il n'existe à ce jour, pas de traitement qui permette d'exercer une prise en charge curative de la maladie. Cette dernière demeure préventive (réduction du risque de survenue d'un SPT sévère) ou palliative (stabilisation ou prévention de l'aggravation de la symptomatologie en lien avec l'insuffisance veineuse chronique secondaire au syndrome post-thrombotique).

Définition et caractéristiques du syndrome post-thrombotique :

Le SPT est caractérisé par la combinaison d'un ensemble de symptômes, signes cliniques et fonctionnels. Ces manifestations sont la conséquence d'un retour veineux altéré, résultant de la combinaison de lésions des valves veineuses et d'une maladie obstructive dans un contexte

d'événement thrombotique veineux profond initial. Le SPT s'apparente ainsi à une insuffisance veineuse secondaire. La physiopathologie sera abordée dans la section suivante.

Les symptômes diffèrent d'un patient à l'autre, peuvent être intermittents ou permanents bien qu'ils se chronicisent lorsqu'ils perdurent plusieurs mois (63 ; 68). Ils s'aggravent généralement en fin de journée, après une station debout prolongée, à la marche, par temps lourd et humide, ou encore lorsqu'il existe un chauffage au sol. Ils s'améliorent au repos, après surélévation des jambes, par le contact avec le froid, avec la contention élastique, par l'exercice physique.

Parmi les symptômes du SPT on retrouve : douleur, lourdeur, fatigue vespérale, fourmillement, prurit, œdème, crampes (essentiellement nocturnes ou à la marche-claudication veineuse).

Les signes cliniques sont similaires à ceux de l'insuffisance veineuse chronique. Ils regroupent dans un premier temps : télangiectasies, œdème prenant le godet, dyschromie avec dermite ocre (hyperpigmentation brunâtre), eczéma veineux (placards érythémato-vésiculeux, prurigineux), ectasies veineuses. Dans un deuxième temps, apparaissent des veines variqueuses et à un stade plus sévère, atrophies blanches de Millian (zones blanches d'aspect cicatriciel), lipodermatosclérose (fibrose du tissu sous-cutané) et ulcère (63 ; 69) (figure 4).



Figure 4. Troubles trophiques secondaires au SPT (70).

Les troubles trophiques observés selon la sévérité du SPT, reflète l'hyperpression veineuse chronique à l'origine d'une microangiopathie (71) qui se caractérise par des altérations morphologiques de la vascularisation capillaro-veinulaire distale. Ces altérations sont à l'origine d'une extravasation plasmatique se traduisant cliniquement par un œdème de stase. C'est l'extravasation des éléments figurés du sang dans le tissu interstitiel qui est responsable, à terme, de la coloration brunâtre du derme (présence de pigments ferriques des hématies). L'extravasation des polynucléaires dans le derme peut quant à elle générer une hypodermite de stase dès lors que ces derniers sont activés, lésions devenant progressivement scléreuses fragilisant d'autant plus le retour veineux. Les atrophies blanches de Millian (zones blanches d'aspect cicatriciel) sont la conséquence de microthromboses et d'une fibrose cicatricielle. La lipodermatosclérose autrement dénommée « botte scléreuse » résulte d'une fibrose du tissu sous-cutané secondaire aux multiples épisodes de dermo-hypodermite.

Diagnostic du syndrome post-thrombotique :

Il n'existe à ce jour aucun test d'imagerie, biologique ou encore fonctionnel 'gold standard' permettant d'établir le diagnostic du SPT. Pendant de longues années, cliniciens et chercheurs ont utilisés une grande variété de critères diagnostics rendant les différentes études à ce sujet difficilement comparables. Dans un objectif de standardisation et lors du symposium du 54^{ème} meeting de la société internationale de thrombose et d'hémostase, le sous-comité du contrôle de l'anticoagulation a publié un état des lieux des échelles utilisables, afin que les études suivantes soient cadrées et comparables (72).

Plusieurs essais cliniques se sont appuyés sur des échelles cliniques afin d'étudier le syndrome post-thrombotique mais seulement trois ont été développées spécifiquement pour poser le diagnostic de SPT après une thrombose veineuse profonde proximale objectivée (73) : l'échelle de Brandjes (74), la mesure de Ginsberg (75) et le score de Villalta (76) (Tableau 5).

En pratique clinique, le score de Villalta est aujourd'hui utilisé du fait de sa bonne corrélation avec les marqueurs anatomiques et physiologiques du SPT ainsi qu'avec les scores génériques et spécifiques au SPT avec la qualité de vie des patients en terme de santé (63 ; 72). C'est aujourd'hui le score le plus utilisé pour le diagnostic, le suivi du SPT mais aussi pour l'évaluation de la sévérité de la maladie (62-63 ; 76-79). Cependant, le score de Villalta n'inclut pas les symptômes fluctuant avec l'activité (claudication veineuse) et est relativement non spécifique, tout comme les autres scores développés. Il est possible de l'associer à la classification CEAP qui nécessite la réalisation d'une cartographie veineuse, rendant possible de préciser l'anatomie (veine profonde, superficielle ou perforante) et la physiopathologie (reflux ou obstruction). D'autre part, il a été développé un score permettant aux patients d'évaluer eux-mêmes leur score de Villalta (80).

La détermination du score de Villalta nécessite l'intervention d'un clinicien qui effectue une seule évaluation, pas avant 3 mois après l'épisode aigu, avec l'aide d'une échelle visuelle, sans qu'il n'y ait eu de pose de compression veineuse le jour de l'évaluation qui doit se faire au cours d'une après-midi. De plus, le patient ne doit pas divulguer au clinicien le côté atteint. Le patient remplit tout d'abord le questionnaire puis l'examineur qui ne doit pas avoir connaissance des résultats du patient ainsi que des résultats antérieurs. La jambe non atteinte doit également être évaluée et le questionnaire doit être rempli tous les 3 à 6 mois pendant un minimum de 2 années à la suite de l'événement thromboembolique veineux (72).

Dans leur étude, Engeseth *et al*, ont eu pour objectif d'examiner la précision du score de Villalta avec l'utilisation de critères cliniques pré-définis : une thrombose veineuse profonde objectivée, une plainte chronique (> 1 mois) ipsilatérale au membre ayant l'antécédent de TVP proximale (fémoral +/- iliaque), une plainte apparue après l'événement thrombotique, la faible probabilité d'un diagnostic différentiel (81). Les auteurs mettent en évidence les limitations du score de Villalta et proposent un score composite où seraient pris en compte les symptômes cliniques tout comme la gêne fonctionnelle et leurs fluctuations dans le temps, la chronologie du SPT, sa chronicité ou encore les comorbidités (diagnostic différentiel éventuel). Ces modifications permettraient de poser avec davantage de spécificité le diagnostic de SPT. La comparabilité des études cliniques serait ainsi améliorée.

Score de Villalta		Absent	Léger	Modéré	Sévère
Signes fonctionnels	Lourdeur	0	1	2	3
	Douleur	0	1	2	3
	Crampes	0	1	2	3
	Prurit	0	1	2	3
	Paresthésies	0	1	2	3
Signes cliniques	Œdème pré-tibial	0	1	2	3
	Induration cutanée	0	1	2	3
	Hyperpigmentation	0	1	2	3
	Ectasie veineuse	0	1	2	3
	Erythème	0	1	2	3
	Douleur du mollet à la palpation	0	1	2	3
	Ulcère veineux	Absent	Absent	Absent	Présent

Tableau 5. Critères diagnostic du score de Villalta.

En pratique clinique, le SPT est diagnostiqué à partir de 3 à 6 mois de l'évènement thrombotique veineux profond, dès lors que le score est \geq à 5 et/ou qu'il y a un ulcère veineux du côté homolatéral à la TVP. Chaque critère est classé de 0 à 3, avec 0 : absent ; 1 : léger ; 2 : modéré ; 3 : sévère. De 0 à 4 le SPT est absent ; de 5 à 9 le SPT est léger ; de 10 à 14 le SPT est modéré ; au-delà de 15 ou s'il y a un ulcère veineux le SPT est sévère (76).

La mesure de Ginsberg associe comme critères des symptômes de type douleur et œdème du membre inférieur, qui sont chroniques et quotidiens (durant plus de 1 mois), améliorés par l'élévation des jambes, majorés en fin de journée ou après orthostatisme/position assise prolongée, et qui sont présents à 6 mois de l'épisode de TVP. Il existe une excellente corrélation de cette mesure avec les scores de QoL et davantage de formes sévères de SPT sont identifiés en comparaison au score de Villalta (68).

L'échelle de Brandjes implique une reproductibilité des symptômes subjectifs (évalués par le patient) et objectifs (critères cliniques) à 3 mois d'intervalle. Cette échelle n'est utilisée que dans une étude (74).

2.3 Hypothèses sur la physiopathologie du syndrome post-thrombotique

La physiopathologie du syndrome est complexe et demeure partiellement élucidée. Après une thrombose veineuse profonde, les veines se recanalisent / se reperméabilisent via les mécanismes physiopathologiques expliqués dans la première partie (73). Le délai de reperméation veineuse est variable et s'effectue de façon plus ou moins complète. Dans un grand nombre de cas, la lumière veineuse reste obstruée par de la fibrine (thrombus incomplètement détruit et transformé) formant ainsi des séquelles thrombotiques qui rendent le chenal irrégulier, parfois multiples voire inexistant. Les veines poplitée et fémorale superficielle sont celles qui se recanalisent le plus difficilement (82). La paroi veineuse est alors épaissie (50 ; 82), perd en compliance et le calibre de la veine peut ainsi être augmenté (82). L'augmentation de calibre modifie la cohésion des valves qui deviennent alors incontinentes. De plus, l'environnement inflammatoire favorise la persistance de thrombi qui sont à l'origine d'une destruction partielle ou totale des valves veineuses qui deviennent aussi incontinentes par lésion directe.

En effet, l'hypothèse principale sur la physiopathologie du SPT propose que : 1) l'obstruction résiduelle de la veine par le thrombus progressivement transformé en fibrine ; 2) la destruction des valves par ce thrombus ; 3) sont des phénomènes tout deux orchestrés par

l'inflammation locale ou à distance de la zone de thrombose en aiguë ; le tout étant à l'origine d'une hypertension veineuse (Figure 5).

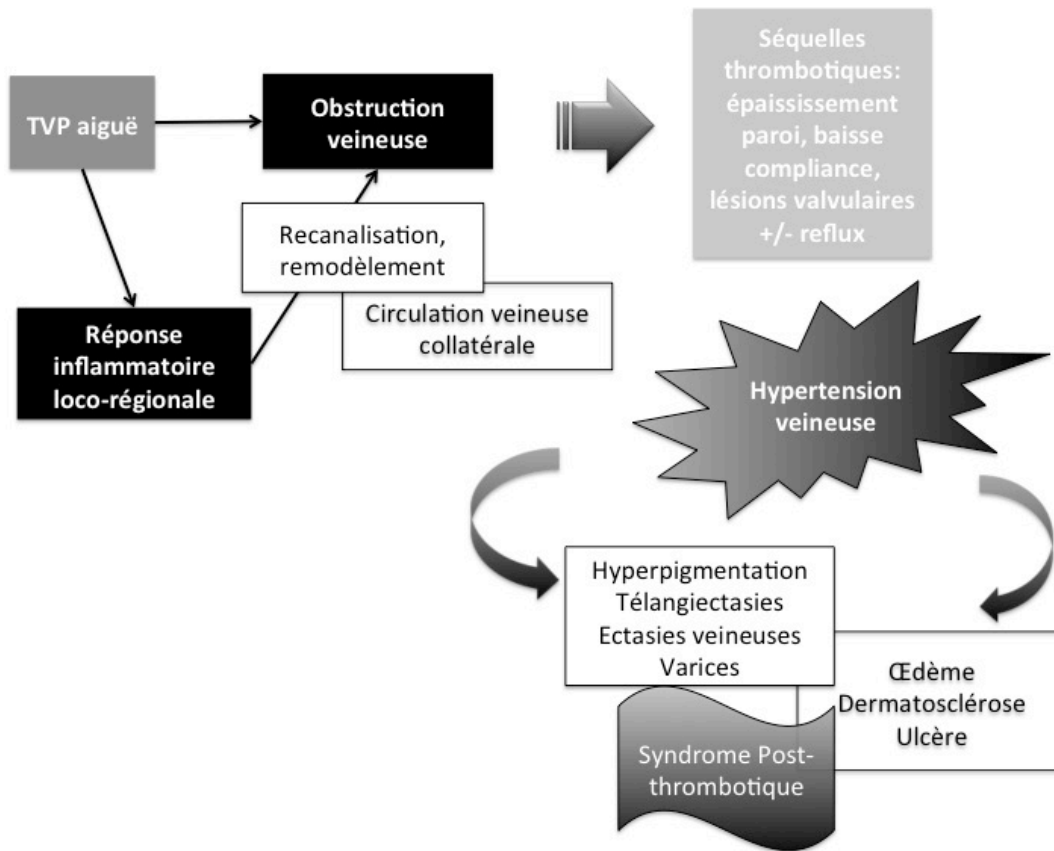


Figure 5. Hypothèse des mécanismes centraux impliqués dans la physiopathologie du syndrome post-thrombotique (modifié à partir de Kahn *et al* ; 63).

Le SPT résulte ainsi de l'hypertension veineuse secondaire à l'obstruction veineuse par le thrombus et/ou à l'incontinence valvulaire. La proportion de chacun de ces paramètres à l'histoire du syndrome post-thrombotique demeure non résolue.

La pression veineuse normale découle d'un équilibre entre l'atrium droit et la pression hydrostatique retrouvée dans les pieds. Cet équilibre est assuré par la combinaison de : a) la pompe cardiaque, b) l'état du capital veineux et sa fonctionnalité et c) l'état fonctionnel de la pompe surale assuré par la statique plantaire, la dynamique neuro-articulaire de la marche et le muscle diaphragmatique. Toute altération d'un de ces systèmes entrave irrémédiablement un bon retour veineux.

L'augmentation de la pression veineuse conduit à une réduction de la perfusion musculaire et à une augmentation de la perméabilité des tissus, qui est à l'origine des manifestations locales du SPT. On observe ainsi progressivement des altérations morphologiques microcirculatoires vectrices d'une hyperperméabilité capillaire se traduisant par une extravasation plasmatique. L'extravasation des éléments figurés du sang tels que les polynucléaires dans le derme peut quant à elle générer une hypodermite de stase dès lors que ces derniers sont activés, lésions devenant progressivement scléreuses fragilisant d'autant plus le retour veineux. L'apparition d'une hypodermite scléreuse rend le tissu cutané rigide, ce qui

marque un tournant déterminant dans la maladie par aggravation du retour veineux et diminution de la mobilité articulaire.

La réaction inflammatoire locale aurait un rôle dans le retard de la dissolution du thrombus, ainsi qu'en induisant la fibrose des parois veineuses ce qui favorise alors le reflux valvulaire. Les facteurs de croissance et les chimiokines, spécialement les interleukines suivantes se retrouvent impliquées : IL-6, IL-8 et IL-10. Le patrimoine génétique selon certains polymorphismes géniques pourrait également avoir un rôle dans le remodelage de la paroi veineuse (83).

Lors d'une TVP isolée, le réseau veineux superficiel est quant à lui épargné par la thrombose mais joue alors un rôle de suppléance du réseau profond en cas d'obstruction et leurs valves deviennent progressivement incompetentes du fait de leur dilatation (73). Au moment de l'épisode aigu, le système veineux superficiel peut également être affecté et de la même manière que pour le réseau veineux profond, il peut en résulter une insuffisance valvulaire post-thrombotique. Dans 23 à 64% des cas, il existe à la fois un reflux du réseau veineux superficiel et profond.

Les veines du réseaux veineux musculaire via les veines perforantes se retrouvent aussi impactées et dilatées du fait du reflux ou de l'obstruction du réseau veineux profond. D'autre part, la dysfonction de la pompe musculaire aggrave le tableau général. Cette dysfonction survient par différents phénomènes dont l'atrophie musculaire liée à la l'impotence fonctionnelle secondaire à la douleur déclenchée par la marche.

En cas d'obstruction du réseau veineux profond, il se crée un réseau de collatéralité dont la qualité et l'efficacité sont déterminantes sur le retentissement physiopathologique et clinique du SPT.

Les atteintes tissulaires observées dans les formes de SPT sévère ou évoluées résultent de l'augmentation permanente de la pression veineuse qui finit par atteindre également la microcirculation (71).

Il n'existe pas de corrélation entre le degré d'atteinte du réseau veineux à l'écho-Doppler et la clinique (84). La discordance peut être parfois très prononcée avec de faibles arguments ultrasonores pour des lésions post-thrombotiques et l'importance des symptômes décrits par le patient. Une explication possible à cette discordance est la qualité et l'efficacité du réseau de collatéralité développé à la suite de la thrombose veineuse. Dans leur étude, Kurstjens *et al* montrent une pression intra-veineuse de la veine fémorale commune plus importante suite à une obstruction post-thrombotique ilio-fémorale comparée à la pression de la veine fémorale commune controlatérale, considérée comme contrôle car indemne d'ETEV (17 mmHg vs 12,8 ; $p=0,001$) (84). Ils montrent également lors du contrôle phlébographique après obstruction iatrogène par ballon disposée en intra-veineux dans veine iliaque externe, une augmentation significative de la pression intra-veineuse de la fémorale commune. Cette pression post-obstruction iatrogène est également significativement supérieure à celle du membre du patient touché par un SPT. Cette différence peut aisément être expliquée par l'absence de réseau veineux de collatéralité dans le membre sain, soulignant ainsi son importance. Également dans ce sens, Neglen et Raju ont montré par phlébographie des membres inférieurs, l'existence d'une importante collatéralité chez 78% de leurs patients ayant présenté une TVP (85). Après recanalisation (angioplastie/stenting veineux), 72% d'entre eux ne présentaient plus de collatéralité, 17% avait une nette diminution de leur réseau de collatérales et chez 11%, aucun changement n'était observé.

Le réseau de collatérales présente ainsi une voie alternative au système veineux profond, compensant son obstruction et diminuant la pression endovasculaire qu'elle exerce. La qualité du réseau de collatérales laisse supposer son rôle déterminant pour une bonne tolérance des symptômes, diminuer la microangiopathie et par extension, l'évolution vers l'apparition de troubles trophiques.

Une compréhension plus fine des processus immuno-inflammatoires mis en jeu initialement lors de la formation / dissolution du thrombus veineux, permettrait d'établir des cibles thérapeutiques diminuant ou supprimant les séquelles dues à cet environnement inflammatoire. Les méthodes de recanalisation endoveineuses apparaissent pour le moment, une alternative de choix face aux situations cliniques les plus sévères ou encore mal tolérées sur le plan clinique.

2.4 Facteurs de risque et bilan socio-économique du syndrome post-thrombotique

Pour rappel, la prévalence du SPT suite à une TVP est importante (entre 20 et 50%), bien qu'il soit aujourd'hui impossible de prédire précisément quels individus développeront un syndrome post-thrombotique. Cependant, au cours des 15 dernières années, différents facteurs de risque ou biomarqueurs ont pu être identifiés, au moment du diagnostic d'une TVP ou de son suivi comme moyen prédictif du développement d'un SPT (63 ; 86-88). Parmi ceux-ci, on retrouve :

- un âge avancé et/ou un IMC élevé,
- une insuffisance veineuse primaire,
- une TVP initiale proximale (iliaque) et/ou étendue (ilio-fémorale),
- un score de Villalta initial élevé,
- des taux de marqueurs d'inflammation (IL-6, CRP, ICAM-1) élevés au moment du diagnostic de TVP ou persistants dans les semaines et mois suivant, ainsi que pour les D-dimères (marqueurs indirects de l'activation de la coagulation),
- une anticoagulation sub-thérapeutique en AVK (INR < 2) pendant les 3 premiers mois de traitement,
- la récurrence ipsi-latérale d'un épisode thrombotique,
- la persistance de symptômes et signes fonctionnels à 1 mois de l'épisode aigu,
- la présence d'un thrombus résiduel à l'écho-doppler à 3-6 mois de l'épisode princeps.

Les facteurs reconnus pour favoriser le développement d'un SPT sévère sont : le genre masculin, le diabète, également un IMC important, l'existence de varices prélabiles et une récurrence d'ETEV (89).

A l'opposé, les facteurs protecteurs seraient représentés par le port d'une compression veineuse (Schulman S et al, 2006 ; 74 ; 86) et l'activité physique (91-92).

Aujourd'hui des scores prédictifs du SPT ont été développés. Rabinovich *et al* ont développé un score clinique de prédiction du SPT 'SOX-PTS' (87). Ce score inclut un IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, l'estimation de la catégorie du Villalta de modérée à sévère lors du diagnostic de TVP et si la TVP concernait la veine iliaque externe ou non. Dans une seconde publication, le même auteur procède à une validation externe du score 'SOX-PTS' qui permet ainsi d'estimer le risque de développer un SPT, modéré à sévère ou sévère chez des patients ayant présenté

un premier épisode de TVP proximale (93). Ce score permet également de prédire la sévérité du SPT avec un OR de 12,17 si le score est supérieur ou égal à 4. Dans leur article de 2020, Makedonov *et al* fait état de l'ensemble des scores prédictifs actuellement disponibles, au nombre de 3 (94). L'intérêt de tels scores est d'effectuer un suivi rapproché de ces patients à risque augmenté, de renforcer les mesures préventives médicales (perte de poids, augmentation activité physique, port d'une compression veineuse) et d'éventuellement proposer un traitement interventionnel dans la prise en charge en aigu de ces patients.

Le coût sociétal est extrêmement lourd avec la nécessité de soins à la personne, de matériel pour les soins locaux et du fait d'une perte de productivité. Il est estimé à 1% du budget de la santé dans certains pays occidentaux avec, selon les études, un coût annuel allant de 300 à 600 millions de livres au Royaume-Uni, environ 10000€/patient en Allemagne (95) et environ 7000\$/patient aux Etats-Unis (63) dès lors que le SPT atteint un stade sévère avec ulcère. Ce coût de santé est majoritairement attribuable au nombre important de visites médicales/paramédicales et à la prescription de médicaments/matériels de soin.

2.5 Bilan para-clinique du syndrome post-thrombotique

Une fois le diagnostic de syndrome post-thrombotique posé, il est important de réaliser une évaluation anatomique et hémodynamique du réseau veineux profond et superficiel du patient afin de lui proposer la prise en charge thérapeutique la plus adaptée.

La méthode de référence pour évaluer la pression veineuse ambulatoire et confirmer qu'il existe bien une hyperpression au sein du système veineux profond implique de réaliser une mesure au repos ainsi qu'après exercice de flexion d'orteil ou genuflexion. Il est également important de réaliser une mesure sans puis avec brassard à air pour comprimer le système veineux superficiel. La détermination de la pression veineuse profonde peut également être réalisée par l'utilisation d'un cathéter disposé sur les veines du dos du pied. Cette méthode n'est cependant pas utilisée du fait qu'elle soit bien plus invasive.

En pratique clinique, sont effectués un écho-doppler veineux des membres inférieurs et une cartographie veineuse superficielle. L'association de ces examens permet d'extraire comme informations :

- évaluation des syndromes obstructifs iliaque et fémoro-poplitée, tout particulièrement en fémoral commun en deçà de la jonction saphéno-poplitée, avec détermination de la qualité du flux alimentant le réseau iliaque. Ces critères sont primordiaux et déterminants sur la technique opératoire pouvant être proposée. En cas de flux venant de la veine iliaque de mauvaise qualité, il y a une contre-indication à un geste de recanalisation veineuse. Et s'il existe une obstruction fémoral commune, une endophlébectomie doit être associée au cathétérisme pour rétablissement du flux profond ;

- présence d'une collatéralité prenant le relais du système profond obstrué ;
- présence d'un reflux profond associé ou non à un reflux du réseau veineux superficiel.

Dans la situation où le patient présente un SPT modéré à sévère, un phléboscan est réalisé afin d'effectuer une analyse morphologique plus fine du réseau veineux abdominal, permettant ainsi de rechercher la présence d'un syndrome obstructif iliaque défini comme une réduction de calibre de plus de 50%, la présence d'une collatéralité, d'un syndrome de Cockett. Cet examen permet également d'effectuer le « sizing » pré-opératoire en vue de la possible pose d'un stent veineux. A distance de tout geste de recanalisation veineuse, un second phléboscan peut-être réalisé afin d'évaluer la perméabilité veineuse sur le site d'intervention (angioplastie ± stenting, endophlébectomie) et notamment s'il existe des complications locale à type de plicature ou fracture de stent, s'il s'est développé un thrombus pariétal.

Dans le cadre du bilan général du SPT, les patients réalisent également une épreuve fonctionnelle sur tapis de marche (pente 10%, 3,2 km/h) pour évaluer le périmètre de marche en cas de claudication veineuse et ainsi suivre son amélioration si possibilité d'intervention.

Le SPT représente un problème de santé publique majeur et croissant du fait de l'augmentation de la prévalence des TVP avec l'âge, d'une prolongation de l'espérance de vie et donc du vieillissement de la population. Le SPT est à l'origine d'une profonde altération de la qualité de vie (QoL), d'une part, par les symptômes qu'il occasionne, d'autre part, par la gêne fonctionnelle qu'il génère. En effet, le SPT limite les activités de la vie quotidienne, les interactions sociales, l'aptitude au travail et est à l'origine d'une détresse psychologique. Un grand nombre d'études souligne cet impact délétère que peut exercer le SPT sur la qualité de vie. Les patients avec antécédent de TVP non compliquée d'un SPT ont ainsi de meilleurs scores de qualité de vie spécifique à la maladie que ceux ayant développé un SPT. De plus, ces scores se dégradent avec le degré de sévérité du SPT (77). Les scores de QoL génériques sont également plus altérés chez les patients souffrant d'un SPT comparés aux patients atteints d'une ostéo-arthrite, d'une angine ou encore d'une pathologie pulmonaire chronique (78). Les scores actuellement utilisés dès l'apparition d'un SPT et pour son suivi manquent pour beaucoup de validité dans le cadre précis de cette pathologie chronique. Le score de qualité de vie spécifique à la maladie veineuse chronique le plus fréquemment utilisé est le Veine-Qol, présenté en annexe 2. Ce dernier vise à évaluer l'impact à long terme d'une thrombose veineuse profonde (96).

2.6 Traitements du syndrome post-thrombotique

Les moyens thérapeutiques proposés actuellement pour le SPT sont essentiellement palliatifs et visent à améliorer le confort de vie et diminuer le risque de complication infectieuse, hémorragique et d'impotence fonctionnelle. Les axes de recherche sur la prise en charge préventive du SPT sont nombreux et seront développés dans la discussion du chapitre 2.

Le port d'une compression élastique de 30-40 mmHg jusqu'à 50 mmHg est utilisé à visée symptomatique et dans l'objectif de prévenir des complications trophiques liées à l'hyperpression veineuse et l'atteinte microcirculatoire. En association au port d'une compression veineuse, des mesures d'hygiène de vie sont mises en place pour diminuer la pression veineuse au niveau des membres inférieurs. Ainsi, les patients sont vivement encouragés à perdre du poids en cas de surpoids ou d'obésité bien qu'il n'y ait pas à ce jour d'étude démontrant son impact positif sur le SPT, à effectuer une activité physique régulière, à surélever les jambes au repos et à les hydrater. Il existe une limitation fonctionnelle à la fois objective et subjective recensée chez les patients dont l'importance est corrélée au degré de sévérité de la maladie. Deux essais de petite échelle, ont évalué l'efficacité d'une activité physique dans le traitement du SPT ou d'une IVC. Il en ressort une meilleure fonction musculaire du mollet, de sa force, une amélioration de la qualité de vie, une diminution de la sévérité du SPT et l'absence d'effet indésirable (91-92).

Des traitements par voie endoveineuse sont également proposés en vue de rétablir un flux veineux profond et font l'objet de recherche de cette thèse. Ils seront abordés plus amplement dans la seconde partie de la thèse.

La complication la plus délétère du SPT et plus généralement de l'insuffisance veineuse chronique est l'ulcère veineux avec 1% de la population présentant un ulcère veineux (97). Cet état lésionnel cutané résulte d'une hypertension veineuse majorée en orthostatisme qui est induite par la défaillance du système veineux. La défaillance du système

veineux est quant à elle la conséquence d'un reflux veineux valvulaire (primitif ou secondaire) et/ou suite à l'obstruction de la veine par d'éventuelles séquelles de TVP comme décrit précédemment.

L'ulcère veineux typique est situé en zone péri-malléolaire, il est non douloureux, de forme irrégulière avec des bordures nettes, volontiers étendu, habituellement limité au plan sous-cutané et donc peu creusant, présente un caractère plus ou moins exsudatif et fibrineux. Il est associé à un œdème de jambe, une sensation de lourdeurs, de phlébalgies. La peau péri-lésionnelle présente bien souvent de l'eczéma, des atrophies blanches, une dermite ocre ou encore une hypodermite de stase. Son traitement est assuré par des soins locaux de pansements dont la fréquence et le type sont modulés par le degré exsudatif de la plaie, son éventuelle infection (utilisation de pansements à base d'oxyde de zinc) ou sa quantité de fibrine. Les pansements doivent être impérativement associés à une compression veineuse de classe III éventuellement réduite à II en cas d'intolérance pour remédier à cette stase veineuse pourvoyeuse d'aggravation. La greffe de peau est également proposée lorsque le risque de récurrence est estimé à faible. Cependant, la prise en charge étiologique est incontournable avec tentative de rétablissement d'un flux veineux profond pour entériner cette complication majeure lorsque les traitements conservateurs sont insuffisants.

Conclusion de l'étude bibliographique et objectifs de la thèse

L'ensemble de ces données souligne que le syndrome post-thrombotique est aujourd'hui une complication majeure et un enjeu socio-économique et de santé publique tant il représente une baisse de la qualité de vie, de la productivité et augmente les coûts liés aux soins des patients concernés. L'étude bibliographique confirme aussi que la pathogénie du SPT est partiellement comprise et probablement qu'une meilleure maîtrise des mécanismes physiopathologiques initiaux impliqués dans la formation et la résolution du thrombus veineux permettrait davantage d'efficacité dans la prévention secondaire au développement d'un SPT post-ETEVE.

Les moyens thérapeutiques aujourd'hui employés sont insatisfaisants du fait de leur limitation à des méthodes palliatives. La recanalisation veineuse dont l'objectif est de rétablir un flux veineux profond, est actuellement utilisée dans différents centres et montre des résultats encourageants.

En dépit du volume de connaissances actuelles sur ce sujet de santé publique contemporain, aucune information n'existe à l'échelle locorégionale sur l'impact à court et à long terme d'une prise en charge plus invasive du syndrome post-thrombotique sur l'amélioration de la qualité de vie. Dans cette perspective, les objectifs principaux de ce travail de thèse ont été (1) d'évaluer l'impact de la recanalisation veineuse sur la qualité de vie dans le contexte de syndrome post-thrombotique ; et (2) d'établir une cohorte brestoise, cette pratique thérapeutique étant nouvellement implantée au CHRU de Brest (Avril 2019).

Pour répondre à ces objectifs, cette étude a été réalisée après sélection de patients vivant en Bretagne, présentant un syndrome post-thrombotique sévère (score de Villalta supérieur à 14 et/ou présence d'ulcère veineux) à modérée (score de Villalta compris entre 10 et 14), ne répondant pas ou très peu à un diagnostic différentiel et dont les symptômes sont apparus après événement thromboembolique veineux proximal sur le membre ipsi-latéral. Sur le plan méthodologique, brièvement, les patients ont bénéficié d'une recanalisation veineuse par voie endovasculaire sous anesthésie générale ou locale assistée avec en amont du geste ainsi que dans les semaines et mois suivants, une évaluation clinique et ultrasonographique (score de Villalta, écho-doppler) associée à la détermination de l'évolution des différents scores de qualité de vie.

Chapitre 2 :

Résultats préliminaires de la recanalisation veineuse dans le contexte d'un syndrome post-thrombotique consécutif à une thrombose veineuse profonde proximale. Cohorte prospective au CHRU de Brest

Introduction

Le SPT représente la complication majeure d'une TVP dont l'incidence est entre 20 et 50% des cas. Habituellement le SPT se développe dans les 2 premières années consécutives à un ETEV du membre inférieur mais possiblement jusqu'à 5 ans (89). Dans 5 à 10% des cas, il s'agit d'une forme sévère de SPT. Les symptômes et signes cliniques qui en découlent sont variés et évoluent au cours du temps pour un même patient. L'inconfort clinique et la symptomatologie se majorent au cours de la journée avec au départ une amélioration au lever, jusqu'à l'apparition de troubles trophiques qui eux, une fois présents, sont irréversibles. Il existe donc une évolutivité de la clinique au cours du temps.

Le SPT est à l'origine d'une profonde altération de la qualité de vie dont l'importance est corrélée positivement à la sévérité du SPT (89). Le SPT présente un risque hémorragique ou même infectieux lorsque notamment se développe un ulcère, véritable porte d'entrée cutanée aux agents infectieux. L'incidence des ulcères post-thrombotiques est de 1 à 4% à 2 ans et de 2 à 10% à long terme. Ces complications augmentent la consommation de soins. L'infection d'un ulcère en ralentit sa guérison, augmente le risque de bactériémie et donc de complication grave. Ce syndrome représente ainsi un coût économique important et une comorbidité pourvoyeuse de complications non négligeables.

La compréhension des mécanismes physiopathologiques de ce syndrome est un enjeu de santé publique et donc un objectif déterminant dans l'optimisation de sa prise en charge ou dans sa prévention. Le coût des soins est de 35 à 45% supérieur chez un patient ayant eu une TVP non compliquée de SPT. Il est aujourd'hui admis que l'hypertension veineuse est le paramètre déterminant dans le développement de ce syndrome. A l'origine de cette hyperpression veineuse, l'obstruction des axes veineux profonds et/ou la destruction des valves.

Afin de diminuer cette hyperpression veineuse, une prise en charge symptomatique est proposée ainsi que des traitements plus spécifiques en lien avec les conséquences anatomiques précédemment décrites dans ce manuscrit. Dans le cas de la destruction valvulaire, une reconstruction chirurgicale à type de valvuloplastie peut-être proposée. Cette intervention est pratiquée dans très peu de centres et ses résultats sont mitigés. En cas d'obstruction veineuse résiduelle, il est pratiqué une recanalisation veineuse dans divers centres en France comme à l'étranger. A l'échelle locorégionale, il n'existe pas d'expérience ou de référence de recanalisation veineuse. Après conciliation multidisciplinaire entre médecins, chirurgiens et radiologues vasculaires, un projet médico-chirurgical sur le syndrome post-thrombotique sévère des membres inférieurs a été initié à Brest et lancé en Avril 2019. Il est ainsi dorénavant proposé un traitement endovasculaire veineux aux patients dans cette situation clinique d'impasse thérapeutique.

Dans ces travaux de thèse, nous avons recruté des patients présentant un SPT modéré à sévère. Leur perception et vécu quant à l'impact de leur symptomatologie sur leur quotidien en terme de qualité de vie générale, spécifique au syndrome ou encore en lien avec leur activité physique, ont été conciliés au travers de questionnaires présentés dans leur intégralité en annexe 2. L'objectif de ces travaux préliminaires qui s'inscrivent dans un projet scientifique de long terme, est de constituer une cohorte locorégionale sur laquelle nous souhaitons évaluer l'impact d'une recanalisation veineuse proximale dans un contexte de SPT, sur la qualité de vie.

Matériel & Méthodes

Il s'agit d'une étude interventionnelle bâtie sur une cohorte prospective brestoise avec recrutement des patients au cours de consultations de médecine vasculaire lors du diagnostic ou du suivi de syndrome post-thrombotique ainsi qu'en consultation de chirurgie vasculaire. Les patients éligibles à l'étude sont porteurs d'un SPT modéré à sévère et ne présentent pas de barrière linguistique, élément indispensable à la compréhension des questionnaires de qualité de vie remis au cours de l'étude et donc garantissant la fiabilité des réponses apportées. Aucun potentiel conflit ou lien d'intérêt ne sont à déclarer pour le doctorant comme pour le directeur de thèse dans le cadre de ce travail de thèse.

Après bilan auprès des médecins vasculaires avec collecte des données anthropologiques, hémodynamiques, interrogatoire sur la symptomatologie et les antécédents, mais également après la réalisation d'un écho-doppler afin de confirmer l'origine veineuse et écarter une composante artérielle des symptômes, une cartographie veineuse est réalisée pour préciser le retentissement sur le système veineux superficiel. Enfin, les patients bénéficient d'un phléboscaner pour préciser la morphologie précise des lésions. Le bilan d'imagerie permet ainsi d'appréhender de la façon la plus exhaustive possible le retentissement morphologique du syndrome post-thrombotique et ainsi de proposer une recanalisation veineuse adaptée à chaque patient.

Une épreuve d'effort à type de tapis de marche est également réalisée pour rechercher une claudication veineuse, élément le plus souvent absent des scores cliniques diagnostiques et pourtant à l'origine d'une limitation fonctionnelle parfois très importante.

A l'issue du bilan de la pathologie, le patient bénéficie ensuite d'une consultation de chirurgie vasculaire où lui sont présentés la technique de recanalisation veineuse (angioplastie +/- pose de stent), ses risques, ses complications et l'enjeu de l'observance médicamenteuse (anticoagulant et antiagrégant), paramètre indispensable au maintien de la perméabilité du matériel endoveineux.

Les patients répondant aux critères de sélection, bénéficient d'un traitement endovasculaire pour syndrome obstructif ilio-fémoral dont la procédure est précisée en annexe 1.

Les patients éligibles à l'étude se sont vus remettre tout un ensemble de questionnaires de qualité de vie de type « scores », à savoir : VILLALTA, IPAQ, EURO-QOL, VEIN-QOL ou encore, les scores GIREL et CELEST en rapport avec le degré d'observance ; disponibles en annexe 2. Les patients auront remplis ces questionnaires en préopératoire, à 1 et 2 semaines puis 1, 3, 6 et enfin 12 mois de l'intervention au cours de consultations de suivi de médecine vasculaire, en amont ou en aval de cette dernière. A ces dates, une réévaluation écho-doppler est également effectuée. Ces données ne sont pas présentées dans ce travail de thèse.

Le critère de jugement principal de cette étude est ainsi l'amélioration de la qualité de vie, à court et à long terme, après procédure de recanalisation veineuse proximale dans un contexte de SPT, par évaluation au travers de différents scores qualitatifs.

Les données anthropométriques et les caractéristiques initiales du SPT ont été présentées comme médiane \pm déviation standard ou nombre associé au pourcentage dans les tableaux et figures de ce manuscrit. Il s'agit de résultats préliminaires, les inclusions étant toujours en cours. Chaque individu était son propre contrôle pour l'évaluation de l'évolution des activités et de la qualité de vie en général. Les différences entre les groupes ont été déterminées par l'utilisation de test U Mann-Whitney avec le logiciel bioStaTGV. Dans tous les tests, $p < 0,05$ a été considéré comme statistiquement significatif.

Résultats marquants

Description générale de la population

Au moment de l'écriture de ce manuscrit, 4 femmes (71%) et 2 hommes (29%) sont inclus dans l'étude, le recrutement des patients ayant été ralenti par le contexte sanitaire de 2020. Les caractéristiques des patients, dont anthropologiques, sont présentées dans le tableau 6.

Caractéristiques	
Âge médian en années	49 \pm 14
Genre masculin	2 (29%)
IMC	32,3 \pm 8,5
Localisation de la thrombose	
Veine cave inférieure	2 (33)
Iliaque	6 (100)
Fémorale	1 (17)
EP concomitante	1 (17)
Thrombophilie	2 (33)
Stade SPT (Villalta)	
Léger	1 (17)
Modéré	2 (33)
Sévère	3 (50)
Euro-Qol	67,5 \pm 29,8

Les valeurs sont présentées comme médiane \pm déviation standard ou nombre (pourcentages)

Tableau 6. Caractéristiques générales de la population avant recanalisation veineuse (anthropologiques, du SPT et score de qualité de vie générale).

Aucun des patients inclus dans l'étude ne présentait de co-morbidité grave (insuffisance cardiaque, néoplasie, pneumopathie, maladie systémique...). Un patient a présenté une embolie pulmonaire concomitante lors de l'épisode thrombo-embolique veineux princeps. Il existe cependant un doute sur un second individu dont l'épisode de TVP s'est déroulé au cours de la période néonatale avec un séjour en réanimation ayant nécessité la pose d'une voie veineuse centrale. Il est rapporté un arrêt cardio-respiratoire au cours de ce séjour pouvant possiblement être en lien avec une embolie pulmonaire massive (compte-rendu non disponible). A ce titre, 83% des individus ont présenté un épisode provoqué (pilule oestro-progestative, fracture du membre inférieur, dispositif intra-veineux) versus 17% spontané

(idiopathique). Le seul individu ayant eu un ETEV idiopathique bénéficiait d'un traitement anticoagulant au long cours (XARELTO 20 mg / 24h) pour des épisodes récurrents.

Une éventuelle contribution artérielle aux symptômes a été écartée chez l'ensemble des patients au cours des examens para-cliniques initiaux (écho-doppler artériel des membres inférieurs, IPS). De même, aucune anomalie neurologique pouvant interférer sur la mobilité n'a été retrouvée. Il a été retrouvée chez une patiente une atteinte rhumatologique (tendinopathie achilléenne), bien distinguée et distinguable par la patiente quant aux limitations fonctionnelles en lien avec le SPT ou la tendinopathie. 3 patients présentaient une claudication veineuse lors de l'épreuve du tapis de marche tandis que les 3 autres patients n'ont pas été soumis à cet examen. Aucun des patients n'a bénéficié d'une réadaptation vasculaire.

Description du SPT initial

Initialement, 50% des patients présentait un SPT sévère (dont 33% compliqué d'un ulcère veineux), 33% un SPT modéré et 17% (soit 1 patient) un SPT léger à la limite de modéré selon la cotation du score de Villalta. Ce dernier patient a tout de même été inclus dans l'étude du fait d'une limitation majeure dans ses activités professionnelles et personnelles, et du fait d'une demande de prise en charge plus invasive par le patient lui-même.

Le score Euro-Qol représente une auto-évaluation sur l'état de santé tel que perçu par un patient. Dans cette étude, la médiane de l'estimation donnée par les patients en préopératoire est de 67,5/100. Les différents items de ce score sur les limitations d'activité avant tout geste endovasculaire, sont décrits comme :

- sévères pour la mobilité pour 33% des patients, modérées pour 33% également, légères pour 17% et absentes pour 17% ;
- totale pour 66% des patients quant à l'autonomie à la personne et légèrement altérée pour 44% ;
- sévères à légères pour les activités courantes telles que le travail, les études, les travaux domestiques, les activités familiales ou encore les loisirs (grande variabilité) ;
- modérées pour 50% des patients en terme de douleurs ou d'inconfort, sévères pour 33% et légères pour 17%
- légères ou absentes concernant l'anxiété ou le sentiment de dépression pour 33% des patients à chacun des grades, modérées ou sévères pour 17% respectivement.

Le score Veine-Qol, évalue quant à lui la qualité de vie spécifiquement en lien avec le syndrome post-thrombotique, les symptômes qu'il occasionne et leurs caractéristiques. Les résultats de ce questionnaire avant intervention sont les suivants :

- 100% des individus ont la sensation de jambes lourdes ou pesantes, tous les jours.
- pour 83% des patients, les crampes nocturnes sont absentes ou présentent moins d'une fois par semaine. Pour 17%, soit 1 patient, il existe des crampes nocturnes plusieurs fois par semaine.
- il n'existe pas d'homogénéité sur le moment de la journée où les symptômes sont les plus marqués. Pour 33% des patients respectivement, les symptômes surviennent majoritairement à la mi-journée ou en fin de nuit ou à tout moment de la journée.
- pour 67% des patients, les symptômes sont bien moins bons ou à peu près superposables à ceux présentés l'année précédente.

- 67% des patients rapportent un impact du SPT sur le temps qu'ils consacrent au travail ou à d'autres activités ainsi qu'une diminution des activités accomplies par rapport au souhait initial.

- l'ensemble des patients décrit des douleurs de jambe moyennes à intenses.

Les résultats du score IPAQ montrent en terme de dépenses physiques une absence totale d'activités intenses (supérieures à 10 minutes, avec grandes difficultés respiratoires) pour 67% des patients et de l'ordre de 2,5 fois par semaine pour 33%. 66% déclarent avoir une activité modérée (10 minutes minimum, avec difficulté moyenne à respirer normalement) au cours d'une semaine dont la médiane est de 2 jours d'activité moyenne sur 7. L'estimation du nombre d'heure réel passé n'est pas quantifiable par les sujets. Enfin, le nombre de jour par semaine à marcher 10 minutes est estimé à 2 par 5 patients sur 6 avec une durée médiane de 4h36 (lorsqu'aucune durée n'était donnée par le patient, aucune valeur n'était attribuée).

Pour l'ensemble des 6 patients la procédure de recanalisation veineuse en soi a été un succès après angioplastie / stenting. Un patient a présenté une complication à distance lors de son suivi, à type de fracture de stent, s'étant traduit cliniquement par une gêne permanente, diagnostiquée à 13 mois de l'intervention, par phléboscaner (fracture non visualisée à l'écho-doppler du fait de la localisation inguinale). Une nouvelle prise en charge endovasculaire a été organisée avec pose de stent intra-stent. L'anti-agrégation plaquettaire et l'anticoagulation curative ont alors été reconduites.

Un second patient a présenté une complication à type de thrombose intra-stent, des veines iliaques et de la veine cave inférieure, de caractère asymptomatique, de découverte lors du suivi écho-doppler et sans signe clinique en faveur d'une embolie pulmonaire. Le suivi de ce patient au sein du protocole a été interrompu du fait d'une thrombose complète du stenting. Ce patient était porteur d'un ulcère.

Un troisième patient a eu une complication à type d'hématome au point de ponction, résolutif en 2 semaines. Il n'y a pas eu de complication hémorragique majeur cliniquement en aigu et à ce stade du suivi des patients.

A ce stade de l'étude, nous avons le recul à un an pour deux des six patients. Il est à noter également que nous avons interrompu le suivi d'un patient dès le premier mois du fait d'une thrombose complète intra-stent. Les premiers résultats présentés ci-dessous concernent 5 patients à 1 et 3 mois et 4 ou 3 patients à 6 mois avec des statistiques effectuées entre les différentes dates et avant intervention.

Premiers résultats sur l'impact de la recanalisation veineuse

➤ Impact sur la sévérité du SPT et sur la qualité de vie (Tableau 7)

A 1 et 3 mois de suivi post-recanalisation veineuse, le score de Villalta dont la médiane était initialement de 15,5 et correspondant donc au diagnostic d'un SPT sévère, est de 4 respectivement aux deux dates et le diagnostic de SPT devient ainsi significativement absent.

Les scores Euro-Qol et Veine-Qol ont également été remplis par les patients aux différentes dates de suivi.

	Préopératoire n = 6	M1 n = 5	M3 n = 4-5	M6 n = 3-4
Score de Villalta	15,5 ± 6,55	4 ± 2,59 <i>p-value 0,004</i>	4 ± 2,05 <i>p-value 0,008</i>	4,5 ± 7,41 <i>p-value 0,066</i>
Euro-Qol	67,5 ± 18,8	80 ± 14,4 <i>p-value 0,169</i>	80 ± 15,2 <i>p-value 0,399</i>	81 ± 35,9 <i>p-value 0,521</i>
Veine-Qol				
Jambes lourdes	Tous les jours	Jamais <i>p-value 0,003</i>	Moins d'une fois par semaine <i>p-value 0,005</i>	Jamais <i>p-value 0,009</i>
Douleurs dans les jambes	Tous les jours	Jamais <i>p-value 0,027</i>	Moins d'une fois par semaine <i>p-value 0,012</i>	Moins d'une fois par semaine <i>p-value 0,012</i>

Les valeurs sont présentées comme médiane ± déviation standard

Tableau 7. Scores diagnostic et de qualité de vie des patients de la cohorte avant intervention, à 1, 3 et 6 mois de la recanalisation veineuse.

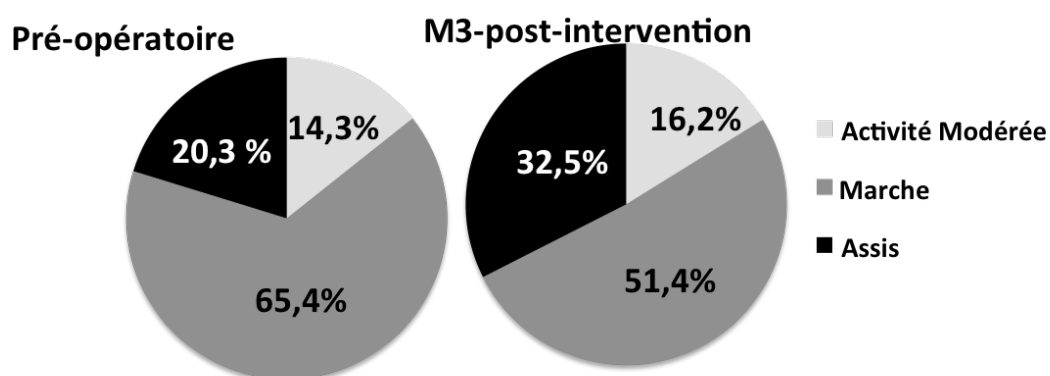


Figure 6. Pourcentage du temps d'activité sur une journée en préopératoire et à 3 mois de la recanalisation veineuse.

Il en ressort une amélioration du score de qualité de vie générale avec une médiane de 80 à 1 et 3 mois et de 81 à 6 mois. Cependant, comparativement à l'évaluation en préopératoire, cette augmentation n'est pas significative. En revanche, certains items du score de qualité de vie spécifique à la maladie veineuse chronique, Veine-Qol, sont significativement améliorés. La sensation de jambes lourdes ou pesantes ainsi que les douleurs ressenties dans les jambes sont significativement moins présentes aux différentes dates de suivi en comparaison de l'état préopératoire. La gêne passe d'une fréquence journalière à une disparition totale ou une fréquence de moins d'une fois par semaine. Les autres items présentés en annexe 2 composant ce questionnaire ne sont pas significativement modifiés à ce stade d'inclusion des patients et de suivi, à savoir notamment le moment de la journée où les symptômes sont les plus intenses et l'impact sur l'équilibre psychique.

➤ Impact sur l'activité physique

Sur le plan de l'activité physique, avant intervention et à 3 mois de la recanalisation veineuse, il y a une augmentation significative de l'activité modérée et une absence d'effet sur le temps passé assis, à marcher ou encore à exercer une activité physique intense (Figure 6).

Au cours du suivi des patients en consultation de médecine vasculaire, aucune rupture thérapeutique n'a été objectivée, concernant le traitement médicamenteux ou le port de compression veineuse qui a été potentialisé à distance de la recanalisation veineuse. En effet le score CELEST a augmenté notablement du fait d'une meilleure tolérance. Le score GIREL montre une relative bonne observance avec un oubli ponctuel de la prise de l'anticoagulant ou de l'antiagrégant pour certains. Les résultats portant sur la durée de prise d'anticoagulant ou d'antiagrégant plaquettaire à la suite du geste de recanalisation veineuse ne sont pas présentés dans ce manuscrit et feront office de discussion dans un travail de mémoire prochain.

Discussion

En conclusion, nos travaux préliminaires convergent avec l'ensemble des résultats accumulés à l'échelle nationale comme internationale sur le bénéfice d'une recanalisation veineuse après stenting proximal par voie endovasculaire sur la qualité de vie et les capacités fonctionnelles.

En premier lieu, il est objectivé une amélioration clinique notable des symptômes et des signes physiques à travers la réduction drastique du score de VILLALTA, la diminution de la fréquence des symptômes recensés dans le score Veine-Qol et l'augmentation du score de qualité de vie général évalué par Euro-Qol. Il est à spécifier que le poids des patients était stable au cours du suivi. Par conséquent, ce paramètre ne peut expliquer l'amélioration symptomatique observée. D'une part, le score de VILLALTA a diminué significativement pour l'ensemble des patients constituant la cohorte et ayant réalisé une recanalisation veineuse avec succès. Le SPT classé initialement de forme sévère ou modéré, est devenu, dès le 3^{ème} mois post-interventionnel, absent ou léger. Les équipes de Grenoble, Lille et Marseille obtiennent des résultats similaires publiés notamment par l'équipe marseillaise (98). D'autre part, les différents symptômes collectés dans le score Veine-Qol, montrent notamment une nette amélioration quant à la sensation de jambes lourdes, douloureuses ou enflées. Les scores de qualité de vie utilisés dans cette étude, ont également été appliqués aux cohortes locales de différentes équipes françaises et étrangères. Une revue de la littérature publiée en 2015 s'est intéressée aux différents scores utilisés dans les études internationales mais également à la pertinence de chaque score sur la clinique en lien avec la maladie veineuse chronique (99). Il

en ressort à la fois une confirmation de l'impact qu'exerce ce syndrome sur la qualité de vie et que dans un tel contexte clinique, le score Veine-Qol est pertinent.

Les résultats soulignent également l'impact de cette procédure micro-invasive sur l'activité physique. L'ensemble des patients inclus dans la cohorte n'exerçait ni activité intense, ni modérée et très peu de marche avant l'intervention. Après recanalisation veineuse, une majoration a pu être observée pour chacun de ces items. Comme abordé dans la revue de la littérature dans le chapitre 1, l'activité physique est un élément déterminant dans l'amélioration des symptômes. Nous y reviendrons un peu plus tard dans cette discussion.

Wolf *et al*, équipe allemande, ont publié la première étude dans ce domaine de recherche (100). Leur postulat était que le développement d'un stent spécifique au système veineux avec notamment une force radiale plus importante et une plus grande flexibilité, serait le traitement d'avenir du syndrome post-thrombotique en permettant de maintenir la lumière veineuse perméable. L'institut cardiaque et vasculaire a par la suite souligné la pertinence et l'indispensabilité de tels critères dans ses recommandations, notamment pour les veines iliaques primitive et externe ainsi que pour la veine fémorale commune. Les résultats de Wolf et son équipe à 12 mois de l'intervention montraient une diminution significative des symptômes, une faible morbidité ainsi qu'une perméabilité conservée. Dans nos travaux, nous retrouvons des résultats similaires. La perméabilité a également été étudiée chez nos sujets (résultats non publiés dans ce manuscrit). Ces derniers montrent une perméabilité supérieure à 50% du diamètre du stent posé à l'exception d'une patiente pour laquelle un épaississement périphérique à l'endoprothèse est visualisé depuis le 1^{er} mois de suivi. Cet épaississement peut-être en rapport avec un processus thrombotique ou un dépôt de fibrine ce qui pourrait correspondre à l'équivalent d'une hyperplasie myo-intimale post-procédure endovasculaire artérielle. Malgré la réduction du calibre de la lumière, l'amélioration clinique reste significative.

Il est important d'émettre une réserve quant à la durabilité des bénéfices à long terme d'une telle procédure mais également face au risque engendré par la prise d'un anticoagulant au long cours. La cohorte bretoise se constituant actuellement sera ainsi suivie annuellement sans limite de temps pré-établi. En revanche, en cas de durabilité des bénéfices observés et attendus, élément plutôt favorable lorsque l'on s'intéresse aux cohortes des autres centres, la recanalisation veineuse peut s'avérer être un réel enjeu thérapeutique lorsqu'il y a d'une part une limitation fonctionnelle importante mais aussi lorsqu'une complication à type d'ulcère c'est développée. La patiente de notre étude suivie pour un ulcère évoluant depuis déjà 1995 malgré une prise en charge médicale « optimale », a vu dès le 3^{ème} mois d'intervention une ré-épidermisation de plus 2 cm en périphérie de l'ulcère. Il est en contre partie à souligner qu'en cas de présence de matériel endovasculaire il existe un risque de re-thrombose et donc de perte de gain initial. L'attitude thérapeutique à adopter vis à vis du traitement anticoagulant n'est pas encore établi sur ce risque de thrombose intra-stent. Ainsi, en cas de nécessité de poursuivre un traitement anticoagulant *ad vitam aeternam*, le risque hémorragique est à mesurer et réévaluer tout au long du suivi.

Les méthodes interventionnelles comme moyen thérapeutique, quelles cibles et quelles méthodes ?

Nous avons ainsi pu voir précédemment que les patients souffrant d'une forme modérée à sévère de SPT compliquée ou non d'un ulcère peuvent bénéficier d'une prise en charge endovasculaire par recanalisation veineuse proximale avec à ce jour, des résultats encourageants aux échelles locales, nationales et internationales (63).

D'autres centres proposent également des méthodes plus invasives aux patients présentant un SPT sévère. Parmi ces méthodes il y a la chirurgie valvulaire ou encore les pontages veineux distaux saphéno-poplité ou saphéno-tibial en cas d'obstruction veineuse infra-inguinale (101-103) et les pontages veineux proximaux fémoro-fémoral ou fémoro-cave si l'obstruction veineuse initiale est iliofémorale (104-105). Ce type de procédure, bien plus invasive, relève de compétences très spécifiques et ne peut-être proposée que dans quelques centres d'expertise. Les résultats avancés pour les pontages distaux montrent à 6-125 mois de suivi, un bénéfice clinique pour 31 à 75% des patients, un taux de perméabilité veineuse de 69%, une disparition de la claudication veineuse proche de 82% et une guérison des ulcères pour 59% des patients. Concernant les patients ayant effectué une revascularisation par pontage proximal, 37 à 100% ont une perméabilité conservée de 6 à 144 mois de suivi, 25 à 100% ont une amélioration clinique, jusqu'à 53% présentait un œdème minime voir absent et pas de limitation d'activité. Les ulcères étaient guéris chez 83% des patients à 12 mois.

Le bénéfice d'une recanalisation veineuse quelque soit la méthode, mis en évidence au travers de toutes ces études, sur les symptômes et les signes cliniques du syndrome post-thrombotique, est incontestable. En revanche, les complications n'ont pas été abordées dans cette partie mais on peut signaler une reprise de la marche / de l'activité physique et professionnelle bien plus rapides après intervention par voie endovasculaire, des douleurs résiduelles au point d'entrée bien moins prononcées et de plus courte durée, un coût interventionnel plus économique et des soins post-procédure également moins importants en terme de matériel et de temps.

La prévention du syndrome post-thrombotique, pierre angulaire dans la stratégie thérapeutique : rôle des méthodes non invasives et des méthodes interventionnelles

° Compression veineuse

L'intérêt du port d'une compression veineuse est régulièrement remis en question quant à ses effets sur le long terme et donc son impact sur la prévention du développement du SPT.

Initialement, deux études de faible effectif, mono-centriques, randomisées mais non en double aveugle concluaient sur l'intérêt de chaussettes de compression élastique de 30-40 mmHg dans les 2 années succédant une TVP pour réduire le risque de SPT (62 ; 74). L'étude SOX publiée par Kahn et son équipe en 2014 va à l'encontre des premiers résultats. Cette nouvelle étude de plus grand effectif, multicentrique, randomisée avec contrôle par placebo concluait à l'absence de bénéfice du port d'une compression veineuse élastique après une thrombose veineuse proximale sur le risque de SPT, de récurrence thromboembolique ou sur la qualité de vie (56).

La littérature scientifique est donc hétéroclite à ce sujet. Cependant, les méta-analyses, toutes limites gardées du fait de l'hétérogénéité des études recensées, tendent à soutenir l'idée de bénéfices attendus quant à la prévention du développement d'un syndrome post-thrombotique quant elle est portée dès le premier mois succédant un événement thrombotique veineux profond et pour une durée de au moins 6 mois (106-107).

Concernant la problématique de la durée idéale du port d'une compression veineuse, l'étude OCTAVIA de Mol *et al* a mis en évidence dans un essai randomisé, contrôlé, la non infériorité de l'arrêt du port d'une compression élastique à un an de l'ETEV proximal sur le risque de développer un SPT (108). L'étude IDEAL-DVT dont l'objectif était comparable et a été réalisée sur un suivi de 2 années suivant l'événement (109). Dans cette étude, les patients ayant à 2 contrôles consécutifs selon un protocole pré-défini un score de Villalta < 5,

pouvaient arrêter de porter une compression élastique. Leurs résultats valident, selon ce protocole, un arrêt plus précoce de la compression veineuse sans augmenter le risque de complication vers un SPT.

De façon récurrente, la question d'une compression veineuse à type de bas ou de chaussettes est également posée. Prandoni *et al* ont montré dans l'étude Canano comprenant 367 patients, l'absence de différence entre les 2 types de compressions de 30-40 mmHg à 36 mois de suivi après une première TVP proximale en terme de prévention du SPT (110). Pour autant, il existe une meilleure tolérance et observance avec les chaussettes de compression.

A ce jour, il n'existe donc pas de réponse claire sur l'intérêt d'une compression veineuse élastique en terme de prévention de SPT et notamment sur la force de cette compression. L'étude française CELEST actuellement en cours de réalisation, permettra de mettre en lumière cet élément de prise en charge initiale (ClinicalTrials.gov identifier NCT01578122). Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle dont l'objectif est de déterminer si une compression veineuse élastique de 25 mmHg exercée à la cheville et portée au moins 3 mois n'est pas inférieure à une compression de 35 mmHg sur le taux de SPT à long terme. Il s'agit d'un essai thérapeutique réalisé sur un suivi de 2 années dont l'inclusion a débuté en 2012. La force de compression est un élément déterminant dans l'observance des patients. D'autre part, les critères de jugement secondaires comprennent la sévérité du SPT et la qualité de vie.

° **Choix de l'anticoagulation et autres médicaments**

L'impact d'une anticoagulation efficace n'est plus à démontrer après un épisode aigu thrombotique proximal. Cependant, si certaines études ont mis en exergue l'absence d'intérêt à suivre une anticoagulation prolongée en vue de prévenir le SPT (90 ; 111), d'autres études tendent à souligner l'importance du choix initial de l'anticoagulant après diagnostic de l'événement aigu.

En effet, Chitsike a montré avec son équipe dans une étude internationale multicentrique sur une cohorte prospective « REVERSE study » (Recurrent Venous thromboembolism Risk Stratification Evaluation) qu'un traitement par WARFARINE en deçà de la cible thérapeutique (INR inférieur à 2) après un premier épisode de TVP était significativement associé au développement d'un SPT avec un odd ratio de 2, comparativement aux patients ayant reçu une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sans relais par un AVK (anti-vitamine K) (112). L'équilibration de l'INR reste toujours un sujet critique au vu des variabilités intra-individuelles observées au cours d'une même journée ou sur plusieurs jours, selon les saisons ou encore selon l'alimentation. Il est suggéré que les HBPM seraient plus efficaces que les AVK du fait de propriétés anti-inflammatoires.

Parmi les anticoagulants oraux directs (AOD), le Rivaroxaban a une action rapide avec un pic d'inhibition du facteur Xa entre 2 et 4h après son ingestion. L'étude Einstein incluant 336 patients avec comparaison de 48% des patients traités par RIVAROXABAN versus 52% des patients traités par ENOXAPARIN ou WARFARINE a montré, à 60 mois d'un événement thromboembolique veineux proximal, une incidence de 29% de SPT dans le 1^{er} groupe contre 40% dans le deuxième suggérant une possible réduction du développement d'un SPT avec un traitement anticoagulant initial par RIVAROXABAN. Ces données suggèrent ainsi une meilleure efficacité du RIVAROXABAN par rapport aux AVK, hypothèse qui pourrait s'expliquer par une plus grande stabilité de la molécule en phase

précoce, une stimulation de la fibrinolyse *in situ* et une action anti-inflammatoire (113). Dans ce sens, une étude rétrospective monocentrique de 100 patients montrent une diminution significative du pourcentage de SPT après traitement par RIVAROXABAN vs WARFARINE (25% vs 49% respectivement, $p\text{-value} = 0,013$) (114). Une seconde étude rétrospective, monocentrique de 309 patients appuie également ces résultats avec une réduction significative du taux de SPT de 14% ($p\text{-value} = 0,013$) entre les patients ayant reçu une anticoagulation par RIVAROXABAN ou par WARFARINE après une première TVP proximale (115).

L'étude Einstein ne montre pas, après analyse d'un critère secondaire, d'impact du taux d'obstruction résiduel de la veine sur le risque de développer un SPT. Les résultats de Piatl *et al*, ont montré une recanalisation partielle ou totale des veines touchées par une TVP significativement inférieure avec l'utilisation de RIVAROXABAN comparativement à la WARFARINE en relais d'une héparine avec un nombre final de veines concernées par les séquelles thrombotiques similaire (116).

Des résultats récents et encourageants suggèrent qu'un traitement par RIVAROXABAN associé à un traitement hypolipémiant réduit le taux de SPT à 6 mois de l'événement thromboembolique veineux (88). L'impact des hypolipémiants représente ainsi une piste de recherche non négligeable dans la prévention du syndrome post-thrombotique et pourrait représenter une alternative intéressante lorsqu'il existe un risque hémorragique majeur (117) ou en prévention secondaire chez une population présentant un risque cardiovasculaire. Les voies de signalisation moléculaire et les mécanismes physiopathologiques généraux impliqués dans cette corrélation restent à établir et forment une piste d'investigation notable.

Aux vues de ces résultats, la qualité et l'efficacité de l'anticoagulation au stade précoce de thrombose veineuse apparaissent déterminants dans la prévention du SPT. De nouvelles cibles thérapeutiques tels que les facteurs IX, XI et XII sont actuellement en cours de développement. Il s'agit d'un nouvel enjeu thérapeutique dans la prévention du SPT et donc de possibles espoirs sur une réduction de son incidence. Le traitement pharmaceutique initial après tout épisode thromboembolique est donc un élément déterminant pour le pronostic futur du patient.

° Mode de vie et activité physique

Les modifications du mode de vie comprenant alimentation et activité physique représentent un enjeu sociétal contemporain dans ce contexte où la prévalence des maladies cardiovasculaires augmente (obésité, syndrome métabolique, diabète, etc.). La pratique des activités physiques et sportives dans le quotidien joue ainsi un rôle crucial sur la prévention primaire, secondaire et tertiaire d'un grand nombre de pathologies environnementales. Leur pratique régulière permet une diminution du risque de morbi-mortalité de 20 à 30%, un allongement de l'espérance de vie de 2 à 3 ans, l'amélioration des capacités cognitives, l'amélioration de la qualité de vie avec préservation d'une autonomie ainsi que la prévention des pathologies chroniques néoplasiques (118). De plus, les activités physiques et sportives représentent un intérêt physique, social et psychologique (prévention des troubles de l'appareil locomoteur, gestion du stress, baisse des dépenses de Sécurité Sociale).

Dans le cadre du SPT, peu d'études ont été menées afin d'étudier les effets du sport sur sa symptomatologie mais également sur sa prévention. La rééducation vasculaire veineuse est une piste actuellement étudiée avec en cours le projet EFFORT 2 qui consiste en une étude randomisée contrôlée pour évaluer l'effet d'un programme d'exercice supervisé (ou par

électrostimulation pour les patients ne pouvant faire d'exercice physique) en vue de prévenir la survenue d'un SPT (ClinicalTrials.gov identifier NCT02148029).

La mobilisation précoce suite à un événement thromboembolique veineux semble être bénéfique pour la réduction de la récurrence et de la sévérité du SPT. Partsch *et al* ont réalisé un essai randomisé comprenant 3 groupes de patients étant soit alités en post-TVP sans compression associée, soit mobilisés précocement avec une compression élastique ou inélastique (119). Il en ressort une réduction significative de la sévérité du SPT à 2 ans dans le groupe mobilisé précocement. Devant le faible risque de nocivité à une mobilisation précoce, cette dernière est recommandée bien que dans cette étude l'effet de la compression et de la mobilisation ne soient pas dissociables.

Ainsi, de part l'absence d'effet délétère évident physique, psychologique ou financier, la pratique d'une activité physique, raisonnée, régulière et raisonnable reste encouragée. Il est également conseillé d'éviter les sources de chaleur, de surélever les jambes lors d'une station assise prolongée, maintenir un IMC dans la cible (18,5 à 24,9) et d'effectuer des soins locaux pour éviter la sécheresse cutanée (86).

° **Thrombectomie et/ou thrombolyse initiale par méthode interventionnelle**

Les méthodes interventionnelles développées dans la synthèse bibliographique et qui sont utilisées lors de la phase aiguë d'une thrombose veineuse profonde, ont un impact direct recherché sur la symptomatologie initiale, et ont pour objectifs de prévenir le développement d'un SPT par rétablissement du flux de perfusion veineux ainsi que de limiter la destruction des valves par l'élimination rapide du thrombus *in situ*. Ces méthodes s'inscrivent alors dans l'hypothèse de la « réouverture veineuse » (open-vein hypothesis) soutenant qu'une intervention rapide et active pour l'élimination du thrombus pourrait améliorer la perfusion veineuse profonde et diminuer le reflux valvulaire (60).

L'adhésion à cette hypothèse est devenue grandissante avec les résultats de l'étude norvégienne CaVenT publiée en 2012. Dans CaVenT, 209 patients présentant une thrombose veineuse profonde aiguë ilio-fémorale ont été assignés aléatoirement à un traitement anticoagulant seul ou associé à une thrombolyse par cathéter dirigé (120). A 24 mois ainsi qu'à 5 ans de suivi après l'épisode, le groupe traité par voie interventionnelle révélait une meilleure perméabilité ilio-fémorale (65,9% vs 47,4% à 1 an, $p=0,012$) et un taux plus bas de SPT (41,1% vs 55,6% à 1 an, $p=0,047$) (120-121).

Après cet engouement premier, face à des résultats prometteurs quant aux bénéfices apportés par une prise en charge interventionnelle en aigu sur le risque de complication à long terme, une étude à plus grande échelle est venue controverser ces conclusions.

L'étude ATTRACT comprend 692 patients, randomisés pour un traitement initial d'une TVP proximale (iliaque et/ou fémorale) par anticoagulant seul ou bien associé à une thrombolyse pharmaco-mécanique (59). Les résultats montrent l'absence de bénéfice d'un traitement pharmaco-mécanique sur le risque de syndrome post-thrombotique mais un risque de saignement majeur accru à 6 ou 12 mois de l'intervention. Les conclusions de ATTRACT peuvent être modérées par le choix d'inclusion au diagnostic de SPT. En effet, dans ATTRACT, les patients étaient répertoriés avoir un SPT dès leur première classification en tant que tel à 6, 8, 10 ou 12 mois. Il existe ainsi possiblement une surestimation du nombre de patients classés comme ayant un SPT, les symptômes et signes cliniques étant initialement intermittents. Cependant, une analyse en sous-groupe sélectionnant les patients classés dans la catégorie des SPT modérés à sévères, tend à montrer l'absence d'impact sur le taux de SPT à 6 mois et ce jusqu'à 2 ans de suivi.

A noter qu'entre les 2 études, CaVenT et ATTRACT, outre une puissance plus importante dans la seconde du fait d'un grand effectif donnant plus de poids aux conclusions de ATTRACT, 60% des patients de CaVenT contre 12% dans ATTRACT ont été traités par thrombolyse par cathéter dirigé. Aussi 40% dans CaVenT et 88% dans ATTRACT ont bénéficié d'une thrombectomie pharmaco-mécanique associée à une thrombolyse par cathéter dirigé. Les résultats de ces 2 études ne sont donc pas directement comparables et laissent entendre que davantage d'investigations doivent être menées sur la thrombolyse par cathétérisme dirigé.

Bien que la thrombectomie pharmaco-mécanique présente théoriquement un nombre d'avantages importants tels que un temps de traitement et un temps d'hospitalisation plus courts, des doses moindre de thrombolytique diminuant ainsi les conséquences systémiques, une réduction plus importante du thrombus initial, un ratio coût/efficacité plus favorable et un temps de phlébographie moindre ; une méta-analyse réalisée par le groupe Cochrane souligne les avantages de la thrombolyse par cathétérisme dirigé comparé aux méthodes considérées plus invasives, à savoir la thrombectomie pharmaco-mécanique. Le groupe Cochrane a ainsi mis en avant qu'avec la thrombolyse chimique ciblée on obtenait une lyse plus complète, une meilleure perméabilité veineuse avec une réduction significative du nombre de SPT à 5 ans lorsque comparé à un traitement systémique par anticoagulation efficace seul malgré un taux de saignement plus important dans le groupe interventionnel (122). Une seconde méta-analyse dresse des conclusions similaires quant à la réduction de l'incidence d'un SPT lorsque les TVP sont traitées initialement par thrombolyse via cathétérisme dirigé alors qu'avec le traitement pharmaco-mécanique non (123). Allant dans ce sens également, une méta-analyse de 2015 a comparé l'efficacité de la thrombolyse chimique ciblée associée à une anticoagulation systémique contre une anticoagulation systémique seule dans le traitement d'une thrombose veineuse profonde proximale (124). Il en ressort que l'adjonction d'une prise en charge interventionnelle au traitement anticoagulant classique est associée, à 6 mois, à une amélioration significative de la perméabilité de la veine traitée avec un taux de SPT amoindri. En revanche, le taux de saignement était deux fois plus important. Une nuance peut toute fois être portée à ces conclusions, le SPT se développant à distance de l'événement princeps et donc le plus souvent au-delà des 6 premiers mois. Une étude multicentrique d'effectif modeste (n= 189) met notamment en évidence une réduction de 26% du taux de SPT dans les 2 années suivant une TVP ilio-fémorale lorsque la prise en charge initiale est associée à une thrombolyse par cathéter dirigé (120).

Au vu de l'ensemble de ces résultats, il est ainsi important de souligner l'accumulation de preuves scientifiques en faveur qu'une élimination du thrombus ilio-fémoral par voie interventionnelle pour la prévention du SPT reste, en terme d'efficacité et de sécurité, fragile mais encourageante et demande ainsi de plus amples investigations. D'autre part, une méta-analyse réalisée par l'équipe de Eckenrode G *et al* de 2019 n'a relevé aucune étude comparant directement l'efficacité et la sécurité d'une anticoagulation seule versus une intervention percutanée endo-veineuse isolée dans le cadre des TVP sous-inguinale (fémoro-poplitée) sur le risque du développement d'un syndrome post-thrombotique (125). Il en est de même pour les TVP sus-inguinale.

Les résultats vont davantage dans le sens d'une absence de bénéfice au long cours d'une thrombectomie pharmaco-mécanique sur les complications d'une TVP proximale par un SPT mais semble soutenir l'intérêt d'une thrombolyse par cathétérisme dirigé. Pour autant, la revue de la littérature à ce sujet réalisée par Wang *et al* en 2018 étaye davantage les perspectives encourageantes d'un traitement initial mécanique ou pharmaco-mécanique sur

les complications par saignement ou encore le coût hospitaliser (57). Les résultats montrent une non infériorité au traitement thrombolytique seul. Le traitement pharmaco-mécanique peut d'autre part représenter un enjeu thérapeutique pour les patients présentant une contre-indication à une anticoagulation (épisode cérébro-vasculaire ou chirurgie majeure récents, accouchement par césarienne dans les 10 jours, etc.). A ce jour, ces patients qui présentent un sur-risque de TVP, bénéficient de la pose d'un filtre cave en prévention d'une complication à type d'embolie pulmonaire en cas de TVP initiale. L'indication de compléter ce geste à une thrombectomie pharmaco-mécanique représente ainsi un possible enjeu thérapeutique mais des études cliniques sont nécessaires afin d'établir l'efficacité et la sécurité d'un tel traitement pour ces tableaux cliniques très spécifiques.

Synthèse des perspectives de traitement du SPT et enjeux thérapeutiques

Davantage d'études sont ainsi à mener afin de répondre précisément sur l'efficacité, la sécurité ou encore le coût des méthodes interventionnelles après un 1^{er} épisode de TVP, tant en phase aiguë que chronique. La prévention du SPT représente un enjeu et un défi de santé publique tout particulièrement intéressant et déterminant. La sélection des patients à ce type de prise en charge thérapeutique est encore décidée au cas par cas et très centre d'expertise dépendant. Des critères de sélection et un cadre plus spécifique restent à définir afin d'élaborer des recommandations précises sur l'utilisation des méthodes interventionnelles au stade précoce comme tardif.

A ce jour, beaucoup d'inconnus résident encore en terme de moyens à mettre en œuvre pour prévenir le SPT mais aussi afin de savoir quelles stratégies thérapeutiques sont à déployer pour une prise en charge palliative optimale. Ainsi, la place des veinotiques dans le traitement du SPT, l'impact d'une perte de poids sur le risque de développer un SPT après TVP ou encore le rôle de l'activité physique en vue de prévenir l'hyperpression veineuse restent des domaines d'investigation à explorer plus finement et au travers d'études randomisées afin de répondre clairement à la contribution de chaque paramètre en terme de prévention ou traitement du SPT.

Dans un autre registre mais avec les mêmes enjeux sanitaires, l'étude bioSOX issue de SOX ayant pour objectif de déterminer l'impact de la compression dans la prévention du SPT s'est attachée à identifier des marqueurs biologiques pouvant prédire le risque de développement du SPT (126-127). Les concentrations plasmatiques de ICAM-1 (Inter-cellular adhesion molecule 1) sont notamment corrélées au développement d'un SPT. Son dosage lors de l'épisode aigu pourrait ainsi s'intégrer dans l'arbre décisionnel thérapeutique et par extension aux études présentées dans la synthèse bibliographique de ce manuscrit, les méthodes interventionnelles pourraient être préférentiellement proposées aux sujets plus à risque de développer un SPT et ayant donc des valeurs de ICAM-1 plus élevées. D'autres biomarqueurs ont également été mis en évidence dans des études cliniques de moindre envergure ou sur modèles animaux. Parmi ces molécules, les Toll-like receptor 4 et 9, faisant partis de la matrice intracellulaire des métalloprotéinases 2 et 9 augmentent et sont associés dans des modèles de knockout à une moindre inflammation de la paroi veineuse. L'IL-6 et le TNFalpha sont élevés initialement lors de l'épisode thrombotique mais décroissent rapidement à distance de l'événement et ne sont pas associés au degré de sévérité du SPT. Il en est de même pour les D-dimères. Aussi, les biomarqueurs semblent être un outil clef dans la stratégie thérapeutique à proposer aux patients présentant un premier épisode de TVP.

Pour finir et afin de gagner en connaissance sur les mécanismes physiopathologiques de la maladie thromboembolique veineuse, les modèles animaux représentent un enjeu crucial. A ce jour, les données scientifiques disponibles sur le rôle central de la paroi endothéliale s'accroissent et ouvrent de nombreuses voies de recherche avec des issues thérapeutiques en perspective. Notamment puisque qu'il n'existe actuellement pas de molécule disponible pour la prévention de la MTEV qui agisse directement sur l'endothélium vasculaire.

Conclusion générale

La santé est définie par l'OMS (Organisation mondiale de la santé) comme « un état de complet bien-être physique, mental et social et ne se constitue pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ». Il s'agit d'un droit fondamental, garant de la paix du monde et de sa sécurité.

Les conditions générales de vie et de soins imposés aux patients atteints d'un syndrome post-thrombotique ne reflètent absolument pas l'état de santé tel que décrit par l'OMS. Il est aujourd'hui uniquement proposé à ces patients un traitement palliatif visant à réduire les symptômes et prévenir l'aggravation du tableau clinique et donc du risque de complications à type d'ulcère, d'infection, d'hémorragie.

L'arrivée de la recanalisation veineuse dans le panel thérapeutique, représente une perspective d'avenir encourageante pour tous les patients présentant à ce jour une forme modérée ou sévère de SPT. Les résultats issus des différents centres français et internationaux convergent à l'unanimité dans ce sens. Néanmoins, il reste déterminant de poursuivre les investigations sur la compréhension des mécanismes impliquées dans la physiopathologie thromboembolique veineuse afin de prévenir tout événement et donc complication à long terme d'une obstruction veineuse totale ou partielle.

La maladie thrombo-embolique veineuse représente ainsi un enjeu économique et de santé publique mondial. Bien que divers moyens thérapeutiques se soient développés pour prévenir ses complications et que le pronostic vital d'une embolie pulmonaire soit grandement amélioré, aux yeux du grand public elle reste encore méconnue. Les données épidémiologiques portant sur l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral témoignent aisément que leur connaissance par le grand public aboutit à un diagnostic et une prise en charge plus rapides avec pour conséquence, une diminution de la morbi-mortalité. Il s'agit ainsi d'un réel objectif de prévention primaire et secondaire que la population soit davantage alertée sur les facteurs de risque de MTEV, ses symptômes et ses conséquences à court et long terme afin de les prévenir au maximum. Depuis 2014 il existe une journée mondiale de la thrombose veineuse fixée au 13 Octobre, date de naissance du Dr. Rudolf Virchow¹, permettant de sensibiliser la population générale à cette maladie encore trop peu connue. Ce plan de Santé Publique passe également par une meilleure application des bonnes pratiques sur le terrain par le corps médical et des recommandations claires quant à la prise en charge des complications de la MTEV. A ce jour, il n'existe en effet aucun consensus sur ce sujet auprès des médecins et chirurgiens vasculaires. La prise en charge thérapeutique des patients ayant eu un ETEV compliqué d'un SPT peut varier d'un centre hospitalier à un autre.

¹Médecin pathologiste et homme politique allemand (1821-1902), fondateur de l'anatomie pathologique moderne, à l'origine de la triade éponyme qui avait posé les fondations de la physiopathologie de la MTEV (130).

Références bibliographiques

- (1) Naess LA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis : a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007 Apr ; 5(4) :692-9.
- (2) Nicolaidis A, Breddin K, Carpentier P, Coccheri S, Conard J, De Stefano V et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol.* 2006 ; 25(2) :101-61.
- (3) Bouée S, Emery C, Samson A, Gourmelen J, Bailly C and Cotté FE. Incidence of venous thromboembolism in France : a retrospective analysis of a national insurance claims database. *Thrombosis J.* 2016 Feb 19 ; 14 :4.
- (4) 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(5) :657-60.
- (5) HAS – Service évaluation économique et santé publique. Dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de contraception hormonale combinée. Saint-Denis La Plaine (France) : Service documentation – Information des publics. 2015 [cité le 8 Avril 2020]. Disponible : http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/synthese_et_recommandations_depistage_trombophilie_chc.pdf
- (6) Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007 ;98 :756-764.
- (7) McManus RJ, Fitzmaurice DA, Murray E, Taylor C. Thromboembolism. *BMJ Clin Evid.* 2011 ; Mar 8(2011) : 0208.
- (8) Kachroo S, Boyd D, Bookhart BK, LaMori J, Schein JR, Rosenberg DJ, Reynolds MW. Quality of life and economic costs associated with postthrombotic syndrome. *Am J Health Syst Pharm.* 2012 Apr 1; 69(7) :567-72.
- (9) Collège des Enseignants de Pneumologie. Items 224 & 326. Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde. Prescription et surveillance des antithrombotiques. [en ligne], 2015 [cité le 12 Mars 2020]. Disponible : http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/items_224_MTEV.pdf
- (10) Quéhé P & Bressollette L. « L'examen écho-doppler veineux des membres inférieurs » Dans Echographie-doppler vasculaire. PU François Rabelais. (Févr 2017). 3-10.
- (11) Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, Cannegieter SC and Rosendaal FR. Long-term survival in a large cohort of patients with venous thrombosis : incidence and predictors. *PLoS Med.* 2012, 9 ; e1001155.
- (12) Wolberg AS, Rosendaal FR, Weitz JI, Jaffer IH, Agnelli G, Baglin T and Mackman N. Venous thrombosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 ; 1 :15006.
- (13) Virchow R. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin. 219-732 (en Allemand). Medlinger Sohn &co., Frankfurt, 1856.
- (14) Reistma PH, Versteeg HH, Middeldorp S. Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012 ; 32 ; 563-568.
- (15) Sevitt S. The structure and growth of valve-pocket thrombi in femoral veins. *J Clin Pathol.* 1974 ; 27(7) :517-528.
- (16) Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 ; 28 :387-391.
- (17) Wakefield TW and Henke PK. The role of inflammation in early and late venous thrombosis : are there clinical implications ? *Semin Vasc Surg.* 2005 ; 18 :118-129.
- (18) Becker BF, Heindl B, Kupatt C, Zahler S. Endothelial function and hemostasis. *Zeitschrift Fur Kardiologie.* 2000 ;89 :160-167.

- (19) Zhou J, May L, Liao P et al. Inferior vena cava ligation rapidly induces tissue factor expression and venous thrombosis in rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 ; 29(6) : 863-869.
- (20) Von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med.* 2012 ; 209(4) : 819-835.
- (21) Diaz JA, Wroblewski SK, Alvarado CM, Hawley AE, Doombos NK, Lester PA et al. P-selectin inhibition therapeutically promotes thrombus resolution and prevents vein wall fibrosis better than enoxaparin and an inhibitor to von Willebrand factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 ; 35(4) : 829-837.
- (22) Ramacciotti E, Myers DD, Wroblewski S, Deatricks KB, Londy FJ et al. P-selectin/PSGL-1 inhibitors versus enoxaparin in the resolution of venous thrombosis : a meta-analysis. *Thromb Res.* 2010 ; 125(4) : e138-e142.
- (23) Eppihimer MJ and Schaub RG. P-selectin-dependent inhibition of thrombosis during venous stasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 ; 20 : 2483-2488.
- (24) Engelmann B and Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013 ; 13 : 34-45.
- (25) Savchenko AS, Martinod K, Seidman MA et al. Neutrophil extracellular traps form predominantly during the organizing stage of human venous thromboembolism development. *J Thrombos Haemost.* 2014 ; 12(6) : 860-870.
- (26) Schulz C, Engelmann B and Massberg S. Crossroads of coagulation and innate immunity : the case of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2013 ; 11 : 233-41.
- (27) Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010 ; 107(36) : 15880-15885.
- (28) Byrnes JR and Wolberg AS. New findings on venous thrombogenesis. *Hemost.* 2017 ; 37 : 25-35.
- (29) Castelluci LA et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism : systemic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013 ; 347 : f5133
- (30) Riedl J, Pabinger I & Ay C. Platelets in cancer and thrombosis. *Hamostaseologie.* 2014 ; 34(1) : 54-62.
- (31) Marchioli R, Finazzi G, Specchia G et al. CYTO-PV Collaborative Group. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2013 ; 368(1) : 22-33.
- (32) Braekkan SK, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T and Hansen JB. Hematocrit and risk of venous thromboembolism in a general population. The Tromso study. *Haematologica.* 2010 ; 95(2) : 270-275.
- (33) Eischer L, Tscholl V, Heinze G, Traby L, Kyrle PA and Eichinger S. Hematocrit and the risk of recurrent venous thrombosis : a prospective cohort study. *PLoS One.* 2012 ; 7(6) : e38705.
- (34) Spivak JL. Polycythemia vera : myths, mechanisms, and management. *Blood.* 2002 ; 100(13) : 4272-4290.
- (35) Kwaan HC and Wang J. Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities. *Semin Thromb Hemost.* 2003 ; 29(5) : 451-458.
- (36) Baskurt OK and Melselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. *Semin Thromb Hemost.* 2003 ; 29 : 435-450.
- (37) Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G and Mannucci AP. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol.* 2000 ; 111(2) : 467-473.

- (38) Schilling RF, Gangnon RE and Traver MI. Delayed adverse vascular events after splenectomy in hereditary spherocytosis. *J Thromb Haemost.* 2008 ; 6(8) : 1289-1295.
- (39) Rother RP, Bell L, Hillmen P and Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin : a novel mechanism of human disease. *JAMA.* 2005 ; 293(13) : 1653-1662.
- (40) Santos MT, Valles J, Marcus AJ et al. Enhancement of platelet eicosanoid production by intact erythrocytes. A new approach to platelet activation and recruitment. *J Clin Invest.* 1991 ; 87(2) : 571-580.
- (41) Peyrou V, Lormeau JC, Héroult JP, Gaich C, Pflieger AM and Herbert JM. Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood. *Thromb Haemost.* 1999 ; 81(3) : 400-406.
- (42) Whelihan MF, Zachary V, Orfeo T and Mann KG. Prothrombin activation in blood coagulation : the erythrocyte contribution to thrombin generation. *Blood.* 2012. Nov 1 ; 120(18) : 3837-45.
- (43) Van Der Meijden PE, Van Schilfgaarde M, Van Oerle R, Renné T, ten Cate H and Spronk HM. Platelet- and erythrocyte-derived microparticles trigger thrombin generation via factor XIIa. *J Thromb Haemost.* 2012 ; 10(7) : 1355-1362.
- (44) Holley L, Woodland N, Hung WT, Cordatos K and Reuben A. Influence of fibrinogen and haematocrit on erythrocyte sedimentation kinetics. *Biorheology.* 1999 ; 36(4) : 287-297.
- (45) Rampling MW. The binding of fibrinogen and fibrin degradation products to the erythrocyte membrane and its relationship to haemorheology. *Acta Biol Med Ger.* 1981 ; 40(4-5) : 373-378.
- (46) Aleman MM, Byrnes JR, Wang JG, Tran R, Lam WA, Di Paola J, Mackman N, Degen JL, Flick MJ and Wolberg AS. Factor XIII activity mediates red blood cell retention in venous thrombi. *J Clin Invest.* 2014 ; 124(8) : 3590-3600.
- (47) Smith SA, Travers RJ and Morrissey JH. How it all starts : initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2015 ; 50(4) : 326-336.
- (48) Day SM, Reeve JL, Pedersen B et al. Macrovascular thrombosis is driven by tissue factor derived primarily from the blood vessel wall. *Blood.* 2005 ; 105(1) : 192-198.
- (49) Killewich LA, Bedford GR, Beach KW and Strandness DE. Spontaneous lysis of deep venous thrombi : rate and outcome. *J Vasc Surg.* 1989 ; 9 : 89-97.
- (50) Chandrashekar A, Garry J, Gasparis A and Labropoulos N. Vein wall remodeling in patients with acute deep vein thrombosis and chronic postthrombotic changes. *J Thromb Haemost.* 2017 ; 15 : 1989-93.
- (51) Stewart GJ. Neutrophils and deep vein thrombosis. *Haemostasis.* 1993 ; 23(1) : 127-140.
- (52) ANSM. Recommandations de bonne pratique : prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. 2009. [cité le 8 Avril 2020]. Disponible : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae4209ebc36d7164d4b7c876ddeaabab.pdf
- (53) Quéré I, Elias A, Maufus M, Elias M, Sevestre MA, Galanaud JP, Bosson JL, Bura-Rivière A, Jurus C, Lacroix P, Zuily S, Diard A, Wahl D, Bertolotti L et al. Unresolved questions on venous thromboembolic disease. Consensus statement of the French Society for Vascular Medicine (SFMV). *J Med Vasc.* 2019 ; 44 : e1-e47.
- (54) Kearon C, Akl EA, Ornella J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M et al. *CHEST.* 2016 ; 149(2) : 315-352.
- (55) Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, Cohen A, Bauersachs R, Brenner B et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med.* 2020 ; 382(17) : 1599-1607.
- (56) Kahn SR, Shapiro S, Wells PS et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014 ; 383(9920) : 880-888.

- (57) Wang CN and Deng HR. Percutaneous endovenous intervention plus anticoagulation versus anticoagulation alone for treating patients with proximal deep vein thrombosis : a meta-analysis and systematic review. *Ann Vasc Surg* 2018 ; 49 : 39-48.
- (58) Wong PC, Chan YC, Law Y, Cheng SWK. Percutaneous mechanical thrombectomy in the treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis : a systemic review. *Hong Kong Med J*. 2019 ; 25 : 48-57.
- (59) Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ et al. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2017 ; 377(23) : 2240-2252.
- (60) Nathan AS, Giri J. Reexamining the open-vein hypothesis for acute deep venous thrombosis. *Circulation*. 2019 ; 139 : 1174-6.
- (61) Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis. Incidence and risk factors. *Arch Intern Med*. 2000 ; 160 : 769-774.
- (62) Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome : a randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 2004 ; 141(4) : 249-256.
- (63) Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M et al. The Postthrombotic syndrome evidence-based prevention, diagnosis and treatment strategies : a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014 ; 130(18) : 1636-1661.
- (64) Galanaud JP, Righini M, Le Collen L, Douillard A, Robert-Ebadi H, Pontal D, Morrison D, Barrellier MT, Diard A, Guénnéguez H, Brisot D, Faïsse P, Accassat S, Martin M, Delluc A, Solymoss S, Kassis J, Carrier M, Quéré I, Kahn SR. Long-term risk of postthrombotic syndrome after symptomatic distal deep vein thrombosis: The CACTUS-PTS study. *J Thromb Haemost*. 2020 Jan 3.
- (65) Galanaud JP, Righini M, Le Collen L, Douillard A, Robert-Ebadi H, Pontal D, Morrison D, Barrellier MT, Diard A, Guénnéguez H, Brisot D, Faïsse P, Accassat S et al. Long-term risk of postthrombotic syndrome after symptomatic distal deep vein thrombosis : the CACTUS-PTS study. *J Thromb Haemost*. 2020 ; Apr ;18(4) : 857-864.
- (66) Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension : a scientific statement from the american heart association. *Circulation*. 2011 ; 123 :1788-1830.
- (67) Vaisseaux du membre inférieur. Dans : Kamina P, Di Marino V, Francke JP, Santini JJ, rédacteurs. *Anatomie Clinique – Membres – Tome 1*. 4^e éd. Paris (FR) : Maloine ; 2009 ; p. 508-513.
- (68) Kahn SR, Desmarais S, Ducruet T, Arsenault L and Ginsberg JS. Comparison of the Villalta and Ginsberg clinical scales to diagnose the post-thrombotic syndrome : correlation with patient-reported disease burden and venous valvular reflux. *J Thromb Haemost*. 2006 ; 4 : 907-908.
- (69) Leizorovicz A. Long-term consequences of deep vein thrombosis. *Haemostasis*. 1998 ; 28(3) : 1-7.
- (70) Kahn SR, How i treat postthrombotic syndrome. *Blood*. 2009 ; 114(21) ; 4624-4631.
- (71) Belcaro GV, Hofmann U, Bollinger A et al. *Laser doppler*. London : Med-Orion, 1994.
- (72) Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C ; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations : a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost*. 2009 ; 7 : 879-883.
- (73) Perrin M, Gillet JL, Guex JJ. Syndrome post-thrombotique. *Angéiologie*, 2003, 19-2040, p.12.

- (74) Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet*. 1997 ; 349(9054) : 759-762.
- (75) Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, Magier D, MacKinnon B, Gent M, et al. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome. Results of a 3-part study. *Arch Intern Med*. 2001 ; 161 : 2105-2109.
- (76) Villalta S, Bagatella P, Piccioli A, Lensing AWA, Prins MH and Prandoni P. Assessment of validity and reproductibility of a clinical scale for the post-thrombotic syndrome. *Haemostasis*. 1994 ; 24 : 158a.
- (77) Kahn SR, Hirsch A, Shrier I. Effect of post-thrombotic syndrome on health-related quality of life after deep venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2002 ; 162 :1144-1148.
- (78) Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL, Holcroft CA, Shrier I, Miron MJ et al. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2008 ; 6 : 1105-1112.
- (79) Kahn SR, Measurements properties of the Villalta scales to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*. 2009 ; 7(5) : 884-888.
- (80) Utne KK, Ghanima W, Foyn S, Kahn SR, Sandset PM, Wik HS. Development and validation of a tool for patient reporting of symptoms and signs of the post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost*. 2016 ; 115 : 361-7.
- (81) Engeseth M., Enden T., Morten Sandset P., Skuterud W., Limitations of the Villalta scale in diagnosing post-thrombotic syndrome. *Thrombosis Research*. 2019 ; 184 : 62-66.
- (82) O'Shaughnessy AM, Fitzgerald DE. The patterns and distribution of residual abnormalities between the individual proximal venous segments after an acute deep vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2001 ; 33 : 379-384.
- (83) Bharath V, Kahn SR, Lazo-Langner A. Genetic polymorphisms of vein wall remodeling in chronic venous disease : a narrative and systemic review. *Blood*, 2014 ; 124(8) :1242-1250.
- (84) Kurstjens RLM, de Wolf MAF, van Laanen JHH, de Haan MW et al. Hemodynamic significance of collateral blood flow in chronic venous obstruction. *Phlebology*. 2015 ; vol 30(15) : 27-34.
- (85) Neglen P and Raju S. Balloon dilatation and stenting of chronic iliac vein obstruction : technical aspects and early clinical outcome. *J Endovasc Ther*. 2000 ; 7 : 79-91.
- (86) Kahn SR, Galanaud JP, Vedantham S, Ginsberg JS. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *J thromb Thrombolysis*. 2016, 41 :144-153.
- (87) Rabinovich A, Ducruet T, Kahn SR, Shapiro S, Tagalakis V, Johri M, Chagnon I, Solymoss S, Opatny L, Miron MJ et al. Development of a clinical prediction model for the postthrombotic syndrome in a prospective cohort of patients with proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2018. 16 ; 262-270.
- (88) Cucuruz B, Kopp R, Pfister K, Noppeney J, et al. Risk and protective factors for post-thrombotic syndrome after deep venous thrombosis. *J Vasc Surg : Venous and Lymph Dis*. 2019 ; 1-6.
- (89) Galanaud JP, Monreal M, Kahn SR. Epidemiology of the post-thrombotic syndrome. *Thromb Res*. 2018 ; Apr164 :100-109.
- (90) Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, Larfars G, Carlsson A, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost*. 2006 ; 4 : 734-42.
- (91) Padberg JR, Johnson MV, Sisto SA. Structured exercise improves calf muscle pump function in chronic venous insufficiency : a randomized trial. *J Vasc Surg*. 2004 ; 39(1) : 79-87.

- (92) Kahn SR, Shrier I, Shapiro S, Houweling AH, et al. Six-month exercise training program to treat post-thrombotic syndrome : a randomized controlled two-centre trial. *CMAJ*. 2011 ; 183(1) : 37-44.
- (93) Rabinovich A, Gu CS, Vedantham S, Kearon C, Goldhaber SZ, Gornik HL, Kahn SR, ATTRACT trial investigators. External validation of the SOX-PTS score in a prospective multicenter trial of patients with proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2020 ; Jun ;18(6) : 1381-1389.
- (94) Makedonov I, Kahn SR and Galanaud JP. Prevention and Management of the post-thrombotic syndrome. *J Clin Med*. 2020. Apr; 9(4): 923.
- (95) O'Donnell TF, Passman MA, Marston WA, Ennis WJ, Dalsing M, Kistner RL, Lurie F et al. Management of venous leg ulcers : Clinical practice guidelines of the society for vascular surgery and the American venous forum. *J Vasc Surg*. 2014 ;60 :3S-59S.
- (96) Ghanima W, Wik HS, Tavoly M, Enden T, Jelsness-Jorgensen LP. Late consequences of venous thromboembolism : measuring quality of life after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2018 ; 164 : 170-176.
- (97) Lal BK. Venous ulcers of the lower extremity : definition, epidemiology, and economic and social burdens. *Seminar in vascular surgery*. 2015 ; 28 : 3-5.
- (98) Hartung O, Barthelemy P, Boufi M, Alimi Y. Traitement endovasculaire des lésions obstructives ilio-caves post-thrombotiques. *Phlébologie*. 2009 ; 62, 1 : 54-59.
- (99) Launois R. Health-related quality-of-life scales specific for chronic venous disorders of the lower limbs. *J Vasc Surg : Venous and Lym Dis*. 2015 ; 3 :219-27.
- (100) Wolf MAF, de Graaf R, Kurstjens RLM, Penninx S, Jalaie H and Wittens CHA. Short-term clinical experience with a dedicated venous nitinol stent : initial results with the sinus-venous stent. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015 ; 50, 518-526.
- (101) Warren R and Thayer TR. Transplantation of the saphenous vein for post-phlebotic stasis. *Surgery*. 1954 ; 35 : 867-878.
- (102) Danza R, Navarro T, Baldizan J. Reconstructive surgery in chronic venous obstruction of the lower limbs. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1991 ; 32 : 98-103.
- (103) Coleman DM, Rectenwald JE, Vandy FC, Wakefield TW. Contemporary results after sapheno-popliteal bypass for chronic femoral vein occlusion. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2013 ; 1 :45-51.
- (104) Palma EC and Esperon R. Vein transplants and grafts in the surgical treatment of the postphlebotic syndrome. *J Cardiovasc (Torino)*. 1960 ; 1 : 94-107.
- (105) Garg N, Gloviczki P, Karimi KM, Duncan AA, Bjarnason H, Kalra M, Oderich GS, Bower TC. Factors affecting outcome of open and hybrid reconstructions for non malignant obstruction of iliofemoral veins and inferior vena cava. *J Vasc Surg*. 2011 ; 53 : 383-393.
- (106) Avila ML, Montoya M, Lumia C, Marson A et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome in adults, a Bayesian meta-analysis. *Thromb Research*. 2019 ; 182 : 20-26.
- (107) Azirar S, Appelen D, Prins MH, Neumann MH et al. Compression therapy for treating post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 ; 9 : CD004177.
- (108) Mol GC, Van De Ree MA, Klok FA, Tegelberg MJAM, Sanders FBM, Koppen S, De Weerdt O, Koster T, Hovens MMC, Kaasjager HAH et al. One versus two years of elastic compression stockings for prevention of post-thrombotic syndrome (OCTAVIA study): Randomised controlled trial. *BMJ*. 2016 ; 353 : i2691.
- (109) ten Cate-Hoek AJ, Amin EE, Bouman AC, Meijer K, Tick LW, Middeldorp S, Mostard GJM, ten Wolde M, van den Heiligenberg SM, van Wissen S et al. Individualised versus standard duration of elastic compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome (IDEAL DVT): A multicentre, randomised, single-blind, allocation-concealed, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*. 2018 ; 5 : e25–e33.

- (110) Prandoni P, Noventa F, Quintavalla R, Bova C, Cosmi B, Siragusa S, Bucherini E, Astorri F, Cuppini S, Valle FD et al. Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings for prevention of the post-thrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis: A randomized trial. *Blood*. 2012 ; 119 : 1561–156.
- (111) Bradbury C, Fletcher K, Sun Y, Heneghan C, Gardiner C, Roalfe A, Hardy P, McCahon D, Heritage G, Shackelford H et al. A randomised controlled trial of extended anticoagulation treatment versus standard treatment for the prevention of recurrent venous thromboembolism (VTE) and post-thrombotic syndrome in patients being treated for a first episode of unprovoked VTE (the ExACT study). *Br. J. Haematol*. 2020 ; Mar 188(6) : 962-975.
- (112) Chitsike RS, Rodger MA, Kovacs MJ, Betancourt MT, Wells PS, Anderson DR, Chagnon I, Le Gal G, Solymoss S, Crowther MA, Perrier A, White RH, Vickars LM, Ramsay T and Kahn SR. Risk of post-thrombotic syndrome after subtherapeutic warfarin anticoagulation for a first unprovoked deep vein thrombosis: results from the REVERSE study. *J Thromb Haemost*. 2012 ; Oct10(10) : 2039-44.
- (113) Carter RLR, Talbot K, Hur WS, Meixner SC, Van Der Gugten JG, Holmes DT, Côté HCF, Kastrup CJ, Smith TW, Lee AYY, Pryzdial ELG. Rivaroxaban and apixaban induce clotting factor Xa fibrinolytic activity. *J Thromb Haemost*. 2018 ; 16(11) : 2276-2288.
- (114) Cheung YW, Middeldorp S, Prins MH, Pap AF, Lensing AWA, ten Cate- Hoek AJ, Villalta S, Milan M, Beyer-Westendorf J, Verhamme P, Bauersachs RM, Prandoni P, on behalf of the E.P.I. Group. Post-thrombotic syndrome in patients treated with rivaroxaban or enoxaparin/vitamin K antagonists for acute deepvein thrombosis. *Thromb. Haemost*. 2016 ; 116 : 733–738.
- (115) Utne KK, Dahm A, Wik HS, Jelsness-Jorgensen LP, Sanset PM, Ghanima W. Rivaroxaban versus warfarin for the prevention of post-thrombotic syndrome. *Thrombosis Research*. 2018 ; 163 : 6-11.
- (116) Piati PK, Peres AK, Andrade DO, Jorge MA, Toregeani JF. Analysis of recanalization of deep venous thrombosis :a comparative study of patients treated with warfarin vs. rivaroxaban. *J Vasc Bras*. 2019 ; 18 : e20180111.
- (117) Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, Goldstein LB, Chin C, Tannock LR, Miller M, Raghuvver G, Duell PB, Brinton EA, Pollak A, Braun LT, Welty FK, on behalf of the american heart association clinical lipidology, lipoprprotein, metabolism and thrombosis committe, a joint committe of the council on atherosclerosis, thrombosis and vascular biology and council on lifestyle and cardiometabolix health, council on cardiovascular disease in the young ; council clinical cardiology ; and stroke council. Statin safety and associated adverse events. *Arterioscler Thromb vasc biol*. 2019 ; 39(2) : e38-e81.
- (118) Pr Pierre Rochongar avec le Collège des enseignants de Nutrition. Item 253, Chapitre 22. Aptitude au sport chez les adultes et l'enfant : besoins nutritionnels chez le sportif. [en ligne], 2016 [cité le 22 Avril 2020]. Disponible : <https://www.cofemer.fr/cofemer/ckeditorImage/Files/Item253ss.pdf>
- (119) Partsch H, Kaulich M and Mayer W. Immediate mobilisation in acute vein thrombosis reduces post-thromboticsyndrome. *Int. Angiol*. 2004 ; 23 : 206–212.
- (120) Enden T, Haig Y, Klow NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Hafsahl G, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study) : a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 ; 379(9810) : 31-38.
- (121) Haig Y, Enden T, Grotta O, Klow NE, Slagsvold CE, Ghanima W, et al. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT) : 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2016 ; 3 : e64-e71.

- (122) Watson L, Broderick C, Amon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ; 11 : CD002783.
- (123) Thomas M, Hollingsworth A, Mofidi R. Endovascular Management of acute lower limb deep vein thrombosis : a systemic review and meta-analysis. *Ann Vasc Surg* 2019 ; 58 : 363-70.
- (124) Du GC, Zhang MC, Zhao JC. Catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation versus anticoagulation alone in the treatment of proximal deep vein thrombosis – a systemic meta-analysis. *Vasa*. 2015 ; 44 ; 195-202.
- (125) Eckenrode G, Nelson BB, Belarmino A, Chen SA, Goel S, Meltzer AJ. Meta-analysis and systematic review of interventional therapy versus anticoagulation for isolated femoropopliteal deep venous thrombosis. *J of Vasc Surg : Venous and Lym Dis*. 2019 ; 7 : 272-6.
- (126) Rabinovich A, Cohen JM, Cushman M, Kahn SR, BioSOX Investigators. Association between inflammation biomarkers, anatomic extent of deep venous thrombosis, and venous symptoms after deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2015 ;3 :347-53e1.
- (127) Rabinovich A, Cohen JM, Cushman M, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, et al. Inflammation markers and their trajectories after deep vein thrombosis in relation to risk of post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost*. 2015 ;13 :398-408.
- (128) Byrnes JR and Wolberg AS. Red blood cells in thrombosis. *Blood*. 2017 ; 130(16) : 1795-1799.
- (129) Byrnes JR, Duval C, Wang Y et al. Factor XIIIa-dependent retention of red blood cells in clots is mediated by fibrin α -chain crosslinking. *Blood*. 2015 ; 126(16) : 1940-1948.
- (130) Jacqueline BROSSOLLET, « VIRCHOW RUDOLF - (1821-1902) », *Encyclopædia Universalis* [en ligne], consulté le 19 septembre 2020. Disponible : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/rudolf-virchow/>
- (131) EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW *et al*. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010 ; 363(26) : 2499-510.
- (132) Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J and Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009 ; 361 : 2342-52.
- (133) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J *et al*. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013. 369(9) : 799-808.
- (134) Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A *et al*. Edoxban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013. 369(15) : 1406-15.

Annexe

Annexe 1- Consultation pré-opératoire, procédure endovasculaire du SPT et péri-opératoire ainsi que protocole de suivi clinique et para-clinique

CONSULTATION PRÉ-RECANALISATION VEINEUSE

Interrogatoire type :

- localisation de la thrombose veineuse et date de l'évènement
- présence d'une circonstance favorisante, mineure ou majeure. Facteur persistant
- thrombophilie génétique ou acquise
- traitement anticoagulant employé lors de l'ETEV et actuel si présent, utilisation d'une compression veineuse (force)
- intoxication tabagique active
- IMC

Examens paracliniques et scores de référence lors du recrutement :

- VILLALTA / EURO-QOL / VEINES-QOL / IPAQ / CELEST
- écho-doppler artériel, IPS pour éliminer une contribution artérielle aux symptômes
- écho-doppler veineux et cartographie ultrasonore du syndrome obstructif
- tapis roulant pour dépister une claudication veineuse
- phléboscaner pour le bilan morphologique pré-opératoire

Bilan pré-opératoire :

- bilan de thrombophilie selon recommandations habituelles
- consultation d'anesthésie
- arrêt de l'anticoagulation selon les recommandations si patient sous anticoagulant

PROTOCOLE ENDOVASCULAIRE SPT

Protocole pré-opératoire :

- hospitalisation la veille
- douche bétadinée, pose d'une voie veineuse périphérique, pose d'une sonde urinaire à demeure

Protocole per-opératoire standard :

- installation en stérile (désinfection / champagne) en décubitus dorsal avec équipement de scopie dans le bloc opératoire
- anesthésie générale ou locale de préférence
- ponction écho-guidée de la veine fémorale superficielle au tiers crural et pose d'un introducteur 7F
- phlébographie per-opératoire
- héparinisation générale 5000 UI
- montée d'un guide Terumo Advantage dans l'axe ilio-fémoral obstrué avant changement de l'introducteur pour un 10F
- pré-dilatation au ballon de l'axe ilio-fémoral, site des séquelles thrombotiques
- nouvelle phlébographie avec 1) arrêt de la procédure en cas de bonne perméabilité ; 2) pose de stent VENOVO de marque BARD en cas de persistance de l'obstruction, suivi dans ce cas d'une angioplastie et d'une nouvelle phlébographie. Ces stents sont

spécifiquement dessinés et destinés pour le réseau veineux avec un équilibre optimal entre la force radiale, la flexibilité et la résistance à la compression. Leur diamètre vont de 10 à 20 mm et la longueur de 40 à 160 mm.

- héparinisation locale
- ablation de l'introducteur et du guide
- mise en place d'une compression intermittente (pressothérapie) aux membres inférieurs

Protocole post-opératoire immédiat :

- verticalisation précoce (décubitus strict dans les 3h post-opératoire) avec au minimum 3 marches de 10 minutes avant le coucher et pressothérapie dès le retour en décubitus dorsal, jusqu'à la sortie
- introduction de KARDEGIC 75 mg / 24h associé à une anticoagulation curative par HBPM pendant une semaine puis relais par ELIQUIS 5 mg matin et soir
- contrôle écho-doppler avant la sortie

PROTOCOLE POST-RECANALISATION veineuse

Traitement de sortie d'hospitalisation et protocole de suivi :

- KARDEGIC 75 mg / 24h pour une durée de 1 mois (référence à ENDOPTS)
- ELIQUIS 5 mg matin et soir pendant 6 mois puis arrêt (anticoagulation curative) en cas de non indication annexe à la poursuite d'une anticoagulation
- Chaussettes de compression 30-40 mmHg
- Consultation de médecine vasculaire pour surveillance clinique (signes de TVP/EP, questionnaires de qualité de vie et d'adhérence au traitement) avec réalisation d'un écho-doppler de contrôle à S1-S2-M1-M3-M6-M12
- Phléboscaner à 6 mois ou 1 an

NB. Complications possibles lors du suivi telles que thrombose de stent, resténose intrastent, fracture de stent... pouvant nécessiter une réintervention (thrombolyse – thrombectomie – angioplastie +/- restenting)


Annexe 2- Questionnaires et scores relatifs au suivi du SPT et à l'observance thérapeutique au cours d'un SPT

VILLALTA

	Absent	Léger	Modéré	Sévère
Symptômes				
Douleurs	0	1	2	3
Crampes	0	1	2	3
Lourdeurs	0	1	2	3
Paresthésies	0	1	2	3
Prurit	0	1	2	3
Signes				
Œdème pré tibial	0	1	2	3
Induration cutanée	0	1	2	3
Dermite ocre	0	1	2	3
Rougeur	0	1	2	3
Varices	0	1	2	3
Douleurs à la compression du mollet	0	1	2	3
Ulcère veineux	Absent			Présent

Chaque symptôme et signe clinique est évalué sur une échelle allant de 0 à 3. Le score est ensuite calculé en faisant la somme des différents items pour obtenir un score total: 0-4 points, SPT absent; 5-9 points, SPT léger; 10-14 points, SPT modéré; 15 et plus ou présence d'un ulcère, SPT sévère.

7. EDEMA. Do you have swelling around the ankle or lower leg?



The bones of the ankle are fully visible. There is no indentation of the skin when you apply pressure over the ankle or shin.


The bones of the ankle are slightly less visible. When you apply firm pressure over the ankle or shin, a shallow indentation appears in the skin.

There is noticeable swelling around the ankle or lower leg. The bones of the ankle are much less visible. When you apply firm pressure over the ankle or shin, there is a temporary, noticeable indentation in the skin.

There is severe swelling around the ankle or lower leg. The bones of the ankle are not visible. When you apply firm pressure over the ankle or shin, there is a very noticeable indentation in the skin.

	None	Mild	Moderate	Severe
Right	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Left	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

8. BROWN DISCOLORATION. Do you have brown discoloration of the ankle or lower leg?



No visible brownish discoloration of the skin.


Faint, speckled brownish discoloration of the skin around the ankle or lower leg.

Clearly brownish discoloration of the skin around the ankle or leg.

Widespread brownish discoloration of the skin around the ankle or leg.

	None	Mild	Moderate	Severe
Right	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Left	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

9. DILATED BLOOD VESSELS. Do you have dilated blood vessels or varicose veins on the ankle or lower leg?



No visible dilated blood vessel or varicose veins on the ankle or foot.


A few faint, red-purple, dilated blood vessels or varicose veins on the ankle or foot.

Clear, bold, purple-colored blood vessels or varicose veins around the ankle or foot.

Widespread and clear, bold, purple-colored blood vessels or varicose veins around the ankle or foot.

	None	Mild	Moderate	Severe
Right	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Left	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

10. REDDISH DISCOLORATION. Do you have reddish discoloration on the ankle or lower leg?



No visible reddish discoloration of the skin around the ankle or lower leg.

Faint, reddish discoloration of the skin around the ankle or lower leg.

Clear, reddish discoloration of the skin around the ankle or lower leg.

Widespread reddish discoloration of the skin around the ankle or lower leg.

	None	Mild	Moderate	Severe
Right	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Left	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

11. THICKENED SKIN. Do you have thickened skin around the ankle or on the shin?

The skin over the shin or ankle is not thickened. The skin can be easily moved over the underlying tissues and bones.


The skin over the shin or ankle is slightly thickened. The skin cannot be moved freely over the underlying tissues and bones.

The skin over the shin or ankle is moderately thickened. The skin is moderately attached to - and cannot move freely over - the underlying tissues and bones.

The skin over the shin or ankle is severely thickened. The skin is firmly attached to the underlying tissues and bones.


	None	Mild	Moderate	Severe
Right	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Left	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

12. PAIN ON COMPRESSION OF CALF MUSCLES. Does it hurt when you squeeze the back of the calf with both hands?



	None	Mild	Moderate	Severe
Right	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Left	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

13. FOOT ULCERS. Do you have ulcers on the inside of the leg above the ankle, which is not due to a known skin disease (ulcers can be open or dry and crusty)?



Right	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Left	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No

EURO-QOL

Pour chaque rubrique, veuillez cocher UNE case, celle qui décrit le mieux votre santé AUJOURD'HUI.

MOBILITÉ

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes légers pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes modérés pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes sévères pour me déplacer à pied
- Je suis incapable de me déplacer à pied

AUTONOMIE DE LA PERSONNE

- Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes légers pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes modérés pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes sévères pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

ACTIVITÉS COURANTES (exemples: travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes légers pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes modérés pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes sévères pour accomplir mes activités courantes
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

DOULEURS / INCONFORT

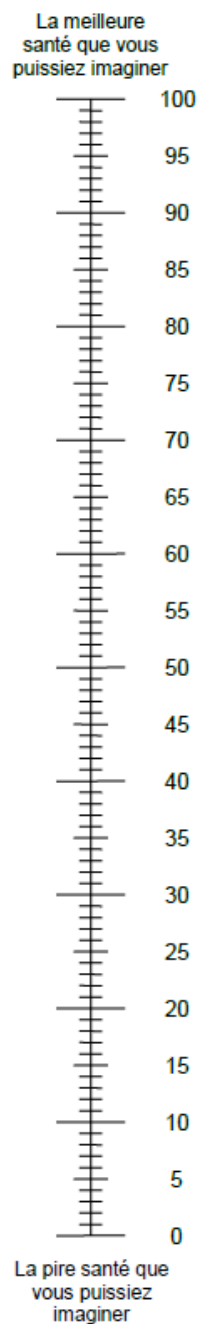
- Je n'ai ni douleur ni inconfort
- J'ai des douleurs ou un inconfort léger(ères)
- J'ai des douleurs ou un inconfort modéré(es)
- J'ai des douleurs ou un inconfort sévère(s)
- J'ai des douleurs ou un inconfort extrême(s)

ANXIÉTÉ / DÉPRESSION

- Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)
- Je suis légèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis sévèrement anxieux(se) ou déprimé(e)
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

- Nous aimerions savoir dans quelle mesure votre santé est bonne ou mauvaise AUJOURD'HUI.
- Cette échelle est numérotée de 0 à 100.
- 100 correspond à la meilleure santé que vous puissiez imaginer. 0 correspond à la pire santé que vous puissiez imaginer.
- Veuillez faire un X sur l'échelle afin d'indiquer votre état de santé AUJOURD'HUI.
- Maintenant, veuillez noter dans la case ci-dessous le chiffre que vous avez coché sur l'échelle.

VOTRE SANTÉ AUJOURD'HUI =



VEINES-QOL

VEINES-QOL French Canadian version

INSTRUCTIONS

COMMENT REpondre:

Veillez répondre à toutes les questions en cochant la case correspondante à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

Nous allons vous poser des questions au sujet de vos problèmes de jambes.

1. Au cours des quatre dernières semaines, combien de fois avez-vous ressenti les problèmes suivants?

(cochez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Tous les jours	Plusieurs fois par semaine	Environ une fois par semaine	Moins d'une fois par semaine	Jamais
1. Jambes lourdes ou pesantes	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
2. Douleurs dans les jambes	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
3. Jambes enflées	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
4. Crampes pendant la nuit	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
5. Sensation de chaleur ou de brûlure	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
6. Jambes sans repos, besoin de bouger	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
7. Élançements dans les jambes	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
8. Démangeaisons aux jambes	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
9. Fourmis dans les jambes	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

2. A quel moment de la journée vos problèmes de jambes sont-ils les plus intenses?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> ₁ Au réveil | <input type="checkbox"/> ₄ Pendant la nuit |
| <input type="checkbox"/> ₂ A la mi-journée | <input type="checkbox"/> ₅ A tout moment de la journée |
| <input type="checkbox"/> ₃ En fin de journée | <input type="checkbox"/> ₆ Jamais |

3. Par comparaison à l'an dernier, comment trouvez-vous, maintenant vos problèmes de jambes?
(cochez la réponse de votre choix)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ₁ Bien meilleurs maintenant que l'an dernier | <input type="checkbox"/> ₄ Un peu moins bons que l'an dernier |
| <input type="checkbox"/> ₂ Un peu meilleurs maintenant que l'an dernier | <input type="checkbox"/> ₅ Bien moins bons maintenant que l'an dernier |
| <input type="checkbox"/> ₃ A peu près les mêmes que l'an dernier | <input type="checkbox"/> ₆ Je n'avais pas de problème l'an dernier |

4. Les questions suivantes portent sur les activités que vous pourriez avoir à faire au cours d'une journée normale. Vos problèmes de jambes vous limitent-ils dans ces activités? Si oui dans quelle mesure?
(cochez la réponse de votre choix, une par ligne)

ACTIVITES	Je ne travaille pas	Mes problèmes de jambes me limitent beaucoup	Mes problèmes de jambes me limitent un peu	Mes problèmes de jambes ne me limitent pas du tout
a. Dans les activités quotidiennes au travail	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
b. Dans les activités quotidiennes domestiques (par exemple: faire le ménage, repasser, bricoler, jardiner, etc...)		<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
c. Dans les activités sociales ou de loisirs pendant lesquelles vous restez <u>debout</u> pendant de longues périodes (par exemple: aller à une soirée, une réception, un mariage, prendre les transports en commun, faire les courses, etc...)		<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
d. Dans les activités sociales ou de loisirs durant lesquelles vous restez <u>assis(e)</u> pendant de longues périodes (par exemple: aller au cinéma, au théâtre, en voyage, prendre les transports en commun, etc...)		<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃

5. Au cours des quatre dernières semaines, avez-vous eu l'une ou l'autre des difficultés suivantes au travail ou dans vos autres activités quotidiennes à cause de vos problèmes de jambes?
(cochez la réponse de votre choix, une par ligne)

	OUI	NON
a. Avez-vous consacré moins de temps à votre travail ou à d'autres activités?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous l'auriez voulu?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
d. Avez-vous eu du mal à accomplir votre travail ou vos autres activités (par exemple cela vous a-t-il fallu fournir un effort supplémentaire)?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

6. Au cours des quatre dernières semaines, dans quelle mesure vos problèmes de jambes ont-ils nui à vos activités habituelles (famille, amis, voisins ou autres groupes)?
(cochez la réponse de votre choix)

<input type="checkbox"/> ₃ Moyennement	<input type="checkbox"/> ₄ Beaucoup
<input type="checkbox"/> ₁ Pas du tout	<input type="checkbox"/> ₅ Énormément
<input type="checkbox"/> ₂ Un peu	

7. Au cours des quatre dernières semaines, quelle a été l'importance de vos douleurs dans les jambes?
(cochez la réponse de votre choix)

<input type="checkbox"/> ₁ Aucune douleur	<input type="checkbox"/> ₄ Douleurs moyennes
<input type="checkbox"/> ₂ Douleurs très légères	<input type="checkbox"/> ₅ Douleurs intenses
<input type="checkbox"/> ₃ Douleurs légères	<input type="checkbox"/> ₆ Douleurs très intenses

8. Ces questions portent sur les quatre dernières semaines. Pour chacune des questions suivantes, donnez la réponse qui s'approche le plus de la façon dont vous vous êtes senti(e) à cause de vos problèmes de jambes. Au cours des quatre dernières semaines, combien de fois:

<i>(cochez la réponse de votre choix, une par ligne)</i>	Tout le temps	La plupart du temps	Souvent	Quel-quefois	Rarement	Jamais
a. Avez-vous été préoccupé(e) par l'apparence de vos jambes?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
b. Vous êtes-vous senti(e) irritable?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
c. Vous êtes-vous senti(e) comme un fardeau pour votre famille ou vos amis?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
d. Avez-vous peur de cogner vos jambes contre des objets?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆
e. L'apparence de vos jambes a-t-elle influencé le choix de vos vêtements?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆

Nous vous remercions de votre collaboration.

Veillez inscrire la date d'aujourd'hui: ____/____/____ (jour/mois/année)

INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE

IPAQ

International Physical Activity Questionnaire

(Version française juillet 2003)

Nous nous intéressons aux différents types d'activités physiques que vous faites dans votre vie quotidienne. Les questions suivantes portent sur le temps que vous avez passé à être actif physiquement au cours des **7 derniers jours**. Répondez à chacune de ces questions même si vous ne vous considérez pas comme une personne active. Les questions concernent les activités physiques que vous faites au lycée, lorsque vous êtes chez vous, pour vos déplacements, et pendant votre temps libre.

Bloc 1 : Activités intenses des 7 derniers jours

1. Pensez à toutes les **activités intenses** que vous avez faites au cours des **7 derniers jours**.

Les activités physiques intenses font référence aux activités qui vous demandent un effort physique important et vous font respirer beaucoup plus difficilement que normalement. Pensez seulement aux activités que vous avez effectuées pendant **au moins 10 minutes d'affilée**.

1-a. Au cours des **7 derniers jours**, **combien y a-t-il eu de jours** au cours desquels vous avez fait des **activités physiques intenses** comme porter des charges lourdes, bêcher, faire du VTT ou jouer au football ?

__ __ jour(s)

Je n'ai pas eu d'activité physique intense

➔ **Passez au bloc 2**

1-b. Au total, combien de **temps** avez-vous passé à faire des **activités intenses au cours des 7 derniers jours** ?

__ __ heure(s) __ __ minutes

Je ne sais pas

Bloc 2 : Activités modérées des 7 derniers jours

2. Pensez à toutes les **activités modérées** que vous avez faites au cours des **7 derniers jours**.

Les activités physiques modérées font référence aux activités qui vous demandent un effort physique modéré et vous font respirer un peu plus difficilement que normalement. Pensez seulement aux activités que vous avez effectuées pendant **au moins 10 minutes d'affilée**.

2-a. Au cours des **7 derniers jours**, **combien y a-t-il eu de jours** au cours desquels vous avez fait des **activités physiques modérées** comme porter des charges légères, passer l'aspirateur, faire du vélo tranquillement ou jouer au volley-ball ? Ne pas inclure la marche.

__ __ jour(s)

Je n'ai pas eu d'activité physique modérée

➔ **Passez au bloc 3**

2-b. Au total, combien de **temps** avez-vous passé à faire des **activités modérées au cours des 7 derniers jours** ?

__ __ heure(s) __ __ minutes

Je ne sais pas

Bloc 3 : La marche des 7 derniers jours

3. Pensez au temps que vous avez passé à **marcher au moins 10 minutes d'affilée** au cours des **7 derniers jours**.

Cela comprend la marche au lycée et à la maison, la marche pour vous rendre d'un lieu à un autre, et tout autre type de marche que vous auriez pu faire pendant votre temps libre pour la détente, le sport ou les loisirs.

3.a. Au cours des **7 derniers jours**, combien y a-t-il eu de jours au cours desquels vous avez marché pendant **au moins 10 minutes d'affilée**.

___ jour(s)

Je n'ai pas fait de marche

⇒ **Passez au bloc 4**

3.b. Au total, combien d'épisodes de marche d'au **moins 10 minutes d'affilée**, avez-vous effectué au cours des **7 derniers jours** ?

_____ nombre d'épisodes de 10 minutes d'affilée

Exemples :

Lundi :	1 marche de 60 minutes		6 épisodes
Mardi :	1 marche de 20 minutes et 3 marches de 5 minutes		2 épisodes
Mercredi :	1 marche de 35 minutes		3 épisodes
Jeudi :	1 marche de 8 minutes		0 épisode
Vendredi :	1 marche de 6 minutes puis 3 marches de 4 minutes	→	0 épisode
Samedi :	1 marche de 18 minutes		1 épisode
Dimanche :	1 marche de 10 minutes et 3 marches de 5 minutes		1 épisode
		Total	13 épisodes

Je ne sais pas

Bloc 4 : Temps passé assis au cours des 7 derniers jours

4. La dernière question porte sur le **temps que vous avez passé assis** pendant les jours de semaine, au cours des **7 derniers jours**. Cela comprend le temps passé assis au lycée, à la maison, lorsque vous étudiez et pendant votre temps libre. Il peut s'agir par exemple du temps passé assis à un bureau, chez des amis, à lire, à être assis ou allongé pour regarder la télévision, devant un écran.

4.a. Au cours des **7 derniers jours**, pendant les jours de semaine, **combien de temps**, en moyenne, avez vous passé **assis** ?

___ heure(s) ___ minutes

Je ne sais pas

OBSERVANCE PORT COMPRESSION – SCORE CELEST

Evaluation of adherence to compression was derived from Prandoni et al (12) and the CELEST Study: Elastic Compression Stockings for Prevention of Post-thrombotic Syndrome, ongoing, Clinical Trial NCT01578122

Patients were asked to document their use of the GCS. For this purpose, they were instructed to report on a booklet during the last week of each month the duration they wore the stocking:

- not of all (less than 20% of the time)
- a little (20% to 49% of the time)
- in moderation (50% to 79% of the time)
- a lot (more than 80% of the time)

Compliance was defined as satisfactory if stockings were reportedly used for at least 80% of daytime.

< 20%: zero compliance

30 – 49%: inadequate compliance

50-79%: reasonable compliance

> 80%: satisfactory observance

QUESTIONNAIRE OBSERVANCE THERAPEUTIQUE – GIRED

Nom du patient :	Date : ... / ... / ...	oui	non
1 Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Compter un point par réponse notée « non » :

- bonne observance : score = 6

- faible observance : score 4 ou 5

- non-observance : score < = 3

Source : Girend X, Hanon O, Anagnostopoulos K. Évaluation de l'observance du traitement anti-hypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. Presse médicale. 2001 ; 30 : 1044-48.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

MARTIN AGNOUX Aurore – Évaluation de l'angioplastie-stenting proximal dans le traitement du syndrome post-thrombotique. Cohorte prospective du CHRU de Brest - 79 pages, 7 tableaux, 1 schéma, 5 illustrations.

Th. : Méd. : Brest 2020

RESUME : Le syndrome post-thrombotique (SPT) est une complication chronique de la thrombose veineuse profonde (TVP) qui réduit la qualité de vie et expose à des complications trophiques, hémorragiques, infectieuses et fonctionnelles. Après exposition de l'état des connaissances sur la maladie thromboembolique veineuse et de ses traitements, nous abordons le SPT dont les traitements proposés sont aujourd'hui essentiellement palliatifs. Nous avons initié une cohorte brestoise avec actuellement 6 patients présentant un SPT modéré à sévère secondaire à une TVP proximale. Ils ont bénéficié d'une recanalisation veineuse par angioplastie-stenting. La sévérité de la maladie et son retentissement ont été appréciés par les scores de Villalta, Euro-Qol et Veines-Qol jusqu'à 1 an de l'intervention. Nos premiers résultats montrent une amélioration de la sévérité du SPT dès 1 mois (Villalta à 4 avec $p < 0,05$ à 1 et 3 mois) ainsi que de symptômes spécifiques au SPT (sensation de jambes lourdes ou douloureuses, $p < 0,05$ à 1, 3 et 6 mois). Nos résultats préliminaires confirment le succès clinique d'un traitement endovasculaire du SPT et sont encourageants sur son impact sur la qualité de vie des patients avec SPT symptomatique sur obstruction ilio-fémorale.

MOTS CLES : THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE – SYNDROME POST-THROMBOTIQUE – ANGIOPLASTIE-STENTING – OBSTRUCTION ILIO-FEMORALE – QUALITÉ DE VIE – COHORTE BRESTOISE

JURY :

Président : M. BRESSOLLETTE

Membres : M. COUTURAUD

M. GOUNY

M. GESTIN

M. BADRA

DATE DE SOUTENANCE : 02 Octobre 2020

ADRESSE DE L'AUTEUR :