Questions non résolues sur la maladie thrombo-embolique veineuse. Consensus de la Société française de médecine vasculaire (SFMV)

I. Quéré, A. Elias, M. Maufus, M. Elias, A. Sevestre, J.-P. Galanaud, J.-L. Bosson, A. Bura-Rivière, C. Jurus, Philippe Lacroix, et al.

▶ **To cite this version:**

I. Quéré, A. Elias, M. Maufus, M. Elias, A. Sevestre, et al.. Questions non résolues sur la maladie thrombo-embolique veineuse. Consensus de la Société française de médecine vasculaire (SFMV). JMV-Journal de Médecine Vasculaire, 2019, 44 (1), pp.e1-e47. 10.1016/j.jdmv.2018.12.178 . hal-02044581

HAL Id: hal-02044581
https://unilim.hal.science/hal-02044581

Submitted on 21 Oct 2021

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.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2542451318303572
Manuscript_3ec85e51c3f61d8cc46acb75a4363162

sRECOMMANDATIONS

Questions non résolues sur la maladie thrombo-embolique veineuse

Consensus de la Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV)

Unresolved questions on venous thromboembolic disease

Consensus statement of the French Society for Vascular Medicine (SFMV)

Isabelle QUÉRÉ[1], Antoine ELIAS, [2] Mario MAUFUS[3], Marie ELIAS[2], Marie-Antoinette SEVESTRE[4], Jean-Philippe GALANAUD[5], Jean-Luc BOSSON[6], Alessandra BURA-RIVIÈRE[7], Christine JURUS[8], Philippe LACROIX[9], Stéphane ZUILY[10], Antoine DIARD[11], Denis WAHL[10], Laurent BERTOLETTI[12], Dominique BRISOT[13], Paul FRAPPE[14], Jean-Luc GILLET[15], Pierre OUVRY[16], Gilles PERNOD[17,*]

1. Service de Médecine Vasculaire, CHU Montpellier, 80 avenue Augustun Fliche, 34090 Montpellier, France.
2. Service de Médecine Vasculaire, CH Toulon, 83130 La Garde, France.
3. Service de Médecine Vasculaire, CH Bourgoin-Jailleux
4. Service de Médecine Vasculaire, CHU Amiens
5. Département de Médecine, Sunnybrook Health Sciences Centre, Université deToronto, Toronto, Canada
6. Département de Biostatistiques, CHU Grenoble-Alpes
7. Service de Médecine Vasculaire, CHU Toulouse
8. Service de Médecine Vasculaire, Clinique du Tonkin, Lyon
9. Service de Médecine Vasculaire, CHU Limoges
10. Service de Médecine Vasculaire, CHU Nancy
11. Médecine Vasculaire, Langoiran
12. Service de Médecine Vasculaire et Thérapeutique, CHU St Etienne
13. Médecine Vasculaire, Clapiers
14. Département de Médecine Générale, Université Jean Monnet, St Etienne
15. Médecine Vasculaire, Bourgoin-Jailleu
16. Médecine Vasculaire, Saint Aubin sur Scie

© 2019 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

17. Service de Médecine Vasculaire, CHU Grenoble-Alpes

Auteur correspondant
Pr G Pernod
Service de Médecine Vasculaire
CHU Grenoble-Alpes
CS
F – 38043 Grenoble
Tél 33 4 76 76 57 17

GPernod@chu-grenoble.fr

Aucun lien d'intérêt

Relecteurs : Membres des Associations Régionales de Médecine Vasculaire (ARMV)

Alsace : Dr Julie Marescaux
Antilles : Drs Lavinia Belaye. Elodie Onesippe Et Didier Lurel (Guadeloupe), Dr Marie Line Nelzy (Martinique)
Aquitaine : Dr Jean Claude Saby, Dr Sébastien Gracia
Bretagne : Dr Philippe Quéhé, Dr Gurvan Gladu
Centre : Dr Véronique Lesueur , Dr Marie-Laure Martin-Poulet
Champagne-Ardenne : Dr Romain Jacquet
Bourgogne Franche-Comté : Dr Manuel Alves, Dr Véronique Cmte
Limousin : Dr Jean-Louis Bosselut, Dr Aurélien Leclerc
Lorraine : Dr Dominique Bravetti
Midi-Pyrénées : Dr Catherine Cledat-Wendel, Dr Vincent Bernadet
Normandie : Dr Valérie Tripey, Dr Sylvie Landy, Dr Jean Michel Monsallier
Ouest-Parisien : Dr Maher Daoud, Dr Jacques Launay, Dr Jean-François Damour
Pays De Loire : Dr Jean-Manuel Kubina
Provence Côte D'azur : Dr Sophia Bensedrine, Dr Christophe Bonnin, Dr Pascal Giordana, Dr Jean Noel Poggi
Rhône-Alpes : Dr Marianne Butin Gaillard, Dr Charles Zarca
Zone Océan Indien : Dr Odile Favre Ballini, Dr Sabine Mustun Tremel

A. ELIAS, M. MAUFUS, M. ELIAS, M.-A. SEVESTRE et G. PERNOD ont contribué à l'écriture du chapitre " **Diagnostic de récidive de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs** ".

J.-P. GALANAUD, J.-L. BOSSON, A. BURA-RIVIERE, C. JURUS, P. LACROIX et I QUERE ont contribué à l'écriture du chapitre " **Prise en charge thérapeutique des TVP distales : propositions de prise en charge selon la situation clinique** ".

S. ZUILY, A. DIARD, J.-P. GALANAUD, D. WAHL, I. QUERE et G. PERNOD ont contribué à l'écriture du chapitre " **Syndrome post-thrombotique** ".

M.-A. SEVESTRE, L. BERTOLETTI, D. BRISOT, P. FRAPPE, J.-L. GILLET et P. OUVRY ont contribué à l'écriture du chapitre « **Prise en charge thérapeutique de la thrombose veineuse superficielle (TVS)**".

INTRODUCTION

Dans son programme de promotion scientifique, la Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV) a élaboré une conférence de consensus sur les " Questions non résolues sur la maladie thromboembolique veineuse ".
En effet, plusieurs recommandations internationales ont déjà été établies concernant la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse, mais de nombreuses questions demeurent sans réponses clairement établies.

MÉTHODES

Dans ce contexte, un groupe de travail, mandaté par la société française, s'est penché sur les questions suivantes : Diagnostic de la récidive de la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs ; Prise en charge thérapeutique de la thrombose veineuse superficielle ; Prise en charge thérapeutique de la thrombose veineuse distale ; Prise en charge thérapeutique du syndrome post-thrombotique.
L'objectif du consensus était de fournir des conseils d'experts pour répondre à ces cas particuliers non encore entièrement résolus.

1. Sources et recherches

Pour chacune des questions identifiées, une revue systématique de la littérature interrogeant Medline (1980 - 2017) et la base Cochrane a été effectuée. Les références des études incluses et des revues systématiques antérieures ont également été examinées.

2 Établissement du consensus

Un groupe d'experts multidisciplinaire composé de 19 participants ayant une expertise dans les domaines de la médecine vasculaire, de l'hématologie, de la médecine interne et de la méthodologie, a identifié les questions pertinentes pour chaque chapitre. Un comité directeur de 5 à 6 participants a été constitué pour chaque chapitre et a élaboré les propositions initiales, associées aux résumés des données probantes classées en fonction du niveau de preuve (tableau 1).

Les propositions initiales ont d'abord été soumises au groupe d'experts du consensus qui, grâce à une méthodologie Delphi, a fourni un degré d'accord et suggéré des révisions.
Pour la méthode Delphi, les experts devaient répondre, pour chaque énoncé, (1) totalement d'accord, (2) d'accord, (3) sans opinion, (4) en désaccord, (5) totalement en désaccord. Un consensus était obtenu pour plus de 80 % des réponses pour "En accord" (1 et 2) ou "En désaccord" (4 et 5).
Les propositions ont été progressivement révisées par vote successif et finalisées lors d'une réunion plénière du consensus d'experts.

Le texte a été soumis pour un vote Delphi inédit à un second panel multirégional d'experts français pour relecture et avis final.
En l'absence de données factuelles réelles, nous avons décidé de ne pas noter ces propositions, mais les réponses proposées reflètent l'opinion des experts de la SFMV.

3. Rôle des sources de financement

Les moyens logistiques ont été financés grâce à une subvention sans contrepartie des laboratoires Bayer France. Les auteurs ont géré tous les aspects scientifiques des réunions, et la source de financement n'a joué aucun rôle dans la rédaction ou l'approbation des énoncés propositions consensuelles.

Nous espérons que ces propositions seront utiles dans la pratique clinique et qu'elles permettront de promouvoir des essais cliniques spécifiques pour répondre à ces questions non résolues.

Gilles Pernod, pour le groupe de travail de la Société Française de Médecine Vasculaire

Tableau 1 : Niveaux de preuve. ***Table 1: Levels of evidence***

I :	Ia : revue systématique de RCT
	Ib : RCT avec IC faible
II :	IIa : revue systématique d'études de cohortes
	IIb : cohorte individuelle ou RCT de faible qualité méthodologique
III :	IIIa : revue systématique d'études cas-témoins
	IIIb : études cas-témoins
IV :	séries de cas
V :	consensus d'expert

1. Diagnostic de récidive de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs

1.1 Introduction

Le diagnostic de récidive de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs (rTVPMI) est important mais difficile et mal évalué. Les recommandations de pratique qui sont proposées ici sont basées sur des données de la littérature et sur des avis d'experts.

1.1.A. Description de la situation clinique

Seule la suspicion clinique de récidive de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs (rTVPMI) est abordée. Elle est définie par la survenue de symptômes et de signes cliniques aux membres inférieurs, chez un patient ayant des antécédents de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), qu'il s'agisse d'antécédent de TVPMI homolatérale ou controlatérale ou d'antécédent d'embolie pulmonaire (EP) avec thrombose veineuse associée. L'épisode précédent doit avoir été objectivement confirmé même si sa documentation n'est pas disponible lors de la suspicion de récidive. Le patient n'est plus sous traitement anticoagulant depuis au moins 48 heures (suite à une décision d'arrêt transitoire ou définitive du traitement). Le contexte clinique (présence ou non d'un facteur déclenchant) n'est pas différent de celui d'un premier épisode.

Les situations telles la suspicion lors d'un premier épisode de TVPMI, la suspicion de récidive d'EP, de thrombose veineuse superficielle, de thrombose veineuse profonde des membres supérieurs, ou la suspicion de rTVPMI sous anticoagulants ne feront pas partie de la discussion en raison de profil pronostique et de stratégies diagnostiques et de prise en charge thérapeutique différentes.

1.1.B. Problématique

Le diagnostic de rTVPMI est important pour plusieurs raisons. La prévalence de la récidive est élevée et varie entre 24 % (1) et 45 % (2) environ. L'incidence cumulée à l'issue d'un traitement anticoagulant de 6 mois peut aller jusqu'à 30 % à 10 ans (3). Il est aussi très important à la fois pour les essais thérapeutiques et pour la pratique d'avoir un diagnostic objectif basé sur des tests (et stratégies) validés et adaptés, permettant d'éviter les faux négatifs/positifs. Le traitement prolongé a pour but de prévenir la récidive (4), mais ce traitement comporte un risque accru d'hémorragie. Le diagnostic de rTVPMI est cependant difficile. Les méthodes de diagnostic disponibles sont nombreuses, tels l'estimation de la probabilité clinique, les tests D-dimères, les ultrasons, la phlébographie, la tomodensitométrie, l'imagerie directe du thrombus par IRM, et les méthodes isotopiques comme le TEP scan. Cependant, il n'existe pas de standard diagnostique et la discrimination entre séquelle et nouvelle TVPMI est parfois problématique (33 % des cas de suspicion ininterprétables à la phlébographie (5, 6)) due à la normalisation lente après un premier épisode de TVP (6).

1.1.C. Objectif principal

Étudier la validité et l'utilité des tests et stratégies diagnostiques dans le cas de la suspicion de rTVPMI à partir d'une revue de la littérature des études de comparaison avec un standard diagnostique ou avec l'évolution clinique, et collecter les avis

d'experts en médecine vasculaire à ce sujet en utilisant la méthode d'enquête Delphi (7, 8) sur les points suivants : estimation de la probabilité clinique, place des D-dimères, des ultrasons et des autres méthodes d'imagerie.

1.2. Estimation de la probabilité clinique de récidive

La revue de la littérature n'a pas permis de trouver de règle de prédiction clinique (RPC) propre à la suspicion de rTVPMI.

La RPC de Wells (9, 10) est proposée pour les suspicions de TVPMI de façon générale. Elle englobe les antécédents de TVP ou d'EP mais n'a jamais fait l'objet de validation dans le cadre de la suspicion de rTVPMI. Son utilisation dans ce contexte pourrait aboutir à un classement plus fréquent des patients dans la catégorie à haut risque compte tenu des antécédents de TVP ou d'EP. L'efficience (rentabilité ou proportion de patients ayant un score faible) devrait être plus faible pour la suspicion de rTVPMI que pour la suspicion clinique d'un premier épisode. La RPC de Wells ne recouvre pas tous les items potentiellement associés au diagnostic de récidive. Le taux d'évènements dans le groupe à faible risque est complètement inconnu. Dans une cohorte prospective (2) de 105 patients, de façon contradictoire 61 patients (58 %) sont classés à probabilité clinique non forte avec un taux de TVP important de 21 % (13/61).

AMUSE (Amsterdam Maastricht Utrecht Study on thromboEmbolism) (11) est un score construit et validé pour la suspicion clinique de TVPMI en médecine générale. Il n'inclut pas les antécédents de récidive mais par contre un test D-dimère qualitatif rapide (non utilisé en France). Il n'a jamais fait l'objet de validation pour la suspicion de rTVPMI.

Dans une méta-analyse de données individuelles de patients incluant 13 études (n = 10 002), la performance de la RPC de Wells pour exclure le diagnostic de TVP était analysée dans plusieurs sous-groupes de patients (12) dont celui de la suspicion de rTVPMI (n = 941 avec 220 cas de rTVPMI confirmées). Chez ces patients il a été jugé nécessaire de mettre à jour la RPC et de l'associer systématiquement aux D-dimères afin d'améliorer sa performance pour l'exclusion du diagnostic de rTVPMI, ce qui a permis d'avoir un taux d'échec moindre de 1,0 % (IC 95 % : 0,6 % - 1,6 %) au lieu de 2,5 % (IC 95 % : 1,2 % - 5,4 %) avec le modèle original (13-15).

Comment estimer la probabilité clinique devant une suspicion de récidive de TVPMI ?

Le panel d'experts pense que le jugement clinique est au moins aussi bon que la RPC de Wells et qu'il est utile en pratique pour estimer la probabilité clinique devant une suspicion de rTVPMI. Pour le panel, certains éléments cliniques constituent des critères forts en faveur d'une récidive dont il faut tenir compte. Pour l'épisode antérieur, une MTEV non provoquée ou avec facteur de risque permanent, une TVPMI de localisation proximale, une durée de traitement de moins de 3 mois, et la qualité du traitement sont des critères forts de suspicion de rTVPMI. Un délai de moins de 1 mois entre l'épisode antérieur et la suspicion de récidive est aussi un critère fort. Pour l'épisode de suspicion de rTVPMI, les critères forts en faveur de la récidive sont : la présence de signes cliniques récents, l'augmentation unilatérale de

volume du membre inférieur, une paralysie (ou parésie) ou immobilisation récente, une chirurgie majeure récente, un cancer actif et enfin l'absence d'un diagnostic au moins aussi probable que celui de la récidive. D'autres caractéristiques comme l'âge et le sexe qui sont des indicateurs pronostiques de récidive peuvent être des indicateurs utiles pour le diagnostic.

- En pratique**,** la RPC de Wells peut être utile pour les services d'urgence à des médecins peu habitués à la gestion du diagnostic de la TVP. **Nous suggérons** de définir la probabilité clinique de récidive comme étant forte en cas :
- d'épisode antérieur provoqué avec facteur de risque permanent
- d'épisode antérieur non provoqué
- de TVP antérieure proximale
- de TVP antérieure bilatérale
- de durée du traitement initial inférieur à 3 mois
- de mauvaise qualité du traitement lors de l'épisode initial
- de délai entre l'épisode antérieur et la suspicion de récidive inférieur à 1 mois
- de délai entre épisode antérieur et la suspicion de récidive inférieur à 3 mois
- de signes cliniques récents (au moment de la suspicion)
- d'augmentation unilatérale du volume du membre inférieur
- de paralysie ou parésie des membres inférieurs
- d'immobilisation récente (3 jours au moins)
- de chirurgie majeure récente (moins de 4 semaines)
- de cancer actif (traitement carcinologique en cours, délai entre la fin du traitement pour le cancer et le début des signes cliniques < 6 mois, soins palliatifs)
- d'absence d'autre diagnostic aussi probable ou plus probable que le diagnostic de récidive
- **Nous suggérons que :**
- Le jugement clinique du praticien est utile pour le diagnostic de récidive
- Le jugement clinique du praticien est au moins aussi bon que la règle de prédiction clinique de Wells pour le diagnostic de récidive

1.3 D-dimères

Revue de la littérature

Comme mentionné plus haut, selon une méta-analyse de données individuelles de patients (12), l'ajustement de la RPC de Wells permet de mieux catégoriser les patients à faible risque que le modèle original, et lorsqu'elle est associée à un test D-dimères négatif d'exclure avec sécurité le diagnostic de rTVPMI.

La revue de la littérature permet de retrouver 5 autres publications concernant l'évaluation des D-dimères comme test individuel ou intégré dans une stratégie de prise en charge dans le diagnostic de récidive de MTEV.

Les résultats d'une étude multicentrique (16) publiés uniquement sous forme d'abstract sont rapportés par Bates (17) et font état d'une bonne performance des D-dimères pour le diagnostic d'exclusion de rTVPMI.

L'utilité d'un test D-dimères négatif (STA-Liatest D-di®; Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, France) pour le diagnostic d'exclusion chez les patients ayant une suspicion clinique de rTVPMI jugée sur l'évolution clinique en l'absence de traitement anticoagulant a surtout été évaluée dans une cohorte prospective de 300 patients consécutifs (18) Chez 134 patients (44,6 %) ayant un test D-dimères négatif et qui n'ont pas eu de traitement anticoagulant, le taux d'évènements thromboemboliques confirmés est de 0,75% (IC 95 %, 0,02 % - 4,09 %) et le taux d'évènements thromboemboliques « confirmés » ou « suspects non confirmés » est de 6,0 % (IC 95 %, 2,6 % - 11,4 %). Le nombre d'examens non concluants est trop important pour pouvoir retenir la validité des résultats de cette étude.

À titre comparatif, l'utilité d'un test D-dimères négatif pour le diagnostic d'exclusion chez les patients ayant une suspicion clinique de récidive d'EP a été analysée de façon rétrospective chez des patients ayant un antécédent de MTEV et un test D-dimères négatif (1). Le taux d'évènements thromboemboliques à 3 mois est de 0 % (IC 95 % : 0,0 % - 7,9 %) en rapport avec une proportion de patients ayant un test D-dimères négatif de 15,9 % (49/308 patients), deux fois moindre que chez les patients n'ayant pas d'antécédent de MTEV.

Deux études ont intégré les D-dimères dans une stratégie de prise en charge diagnostique. La première (2) a utilisé une stratégie combinant la probabilité clinique estimée par la RPC de Wells (score modifié) et les D-dimères en comparaison aux critères diagnostiques par ultrasons (US) (c'est-à-dire une augmentation > 4 mm du diamètre après compression ou une atteinte d'un nouveau segment veineux) et à l'évolution clinique à 3 mois. Dans cette cohorte prospective portant sur 105 patients, la prévalence de la récidive était de 44,8 % (47/105). La probabilité clinique non forte est retrouvée chez 58 % des patients (61/105), les D-dimères sont négatifs chez 17 % (18/105), et les deux sont associés chez 15 % (16/105). La valeur prédictive négative des D-dimères seuls est de 94,4 % (IC 95 % : 74,2 % – 99,0 %), celle des D-dimères associée à une probabilité clinique non forte de 100 % (IC 95% : 79,6 % – 100 %). La deuxième étude (~~19~~) (16) est elle aussi une cohorte prospective qui a permis d'analyser la valeur additive d'un test D-dimère négatif au diagnostic d'exclusion de récidive de TVP par échographie de compression (critère utilisé : augmentation de diamètre > 4 mm entre deux examens en poplitée ou en fémorale) chez 146 patients. L'incidence de la MTEV lorsque l'examen par US et les D-dimères sont tous deux négatifs est de 0 % (IC 95 % : 0 % – 4,8 %).

Au total, les D-dimères seuls ne sont pas suffisamment validés et efficaces dans le diagnostic de la rTVPMI. Les stratégies qui combinent les D-dimères après une estimation de la probabilité clinique ou un examen par ultrasons manquent de puissance ou de validation externe.

Nous suggérons :

- de ne pas utiliser les D-dimères seuls pour le diagnostic d'exclusion de la récidive de TVP des membres inférieurs.
- de les associer à l'estimation de la probabilité clinique selon la règle de prédiction de Wells ou au jugement clinique du praticien, et que cela soit réalisé avant une échographie diagnostique.

- si l'échographie est réalisée en première intention et qu'elle n'est pas concluante ou s'il existe une discordance entre la clinique et l'échographie, nous suggérons que les D-dimères soient réalisés après l'échographie.

1.4 Ultrasons

1.4.A Les données de la littérature

Dans la mesure où l'échographie de compression peut être non concluante en raison de la persistance d'une séquelle post-thrombotique, l'approche diagnostique qui a été proposée est de comparer un examen obtenu au moment de la suspicion de rTVPMI avec un examen antérieur réalisé au moment où le traitement anticoagulant est arrêté (19-21). Le diagnostic de récidive repose sur la non-compressibilité d'un nouveau segment veineux ou une augmentation ≥ 2mm ou ≥ 4mm (entre les deux examens) des mesures du diamètre veineux après compression veineuse en fémorale commune et en poplitée sur une coupe transverse (20-23).

L'étude princeps (20) est basée sur une comparaison avec la phlébographie chez 29 patients avec comme critère de récidive une veine « normalisée » redevenue non compressible ou une augmentation de diamètre après compression ≥ 2mm entre deux examens. La récidive est présente 11 fois (38 %) à la phlébographie comprenant 10 fois une TVP proximale et une seule fois une TVP distale isolée. La sensibilité pour la détection de toutes les TVP est de 91 % (IC 95 % : 59 % - 100 %) (faux négatif : 1 TVP distale avec diamètre inchangé) et la spécificité est de 100 % (IC 95 % : 81 % - 100 %). Le coefficient Kappa d'agrément entre 2 opérateurs pour 100 examens est de 0,95 (IC 95 % : 0,88 % - 1,00 %).

La deuxième étude (24) est une validation de la performance diagnostique des US en comparaison avec l'évolution clinique à 6 mois en l'absence de traitement anticoagulant, chez les patients ayant une suspicion clinique de rTVPMI et dont le résultat US initial et répété à J2 ± 1 et J7 ± 1 ne montre pas de récidive (test négatif). Les mêmes critères de récidive sont utilisés sur une cohorte de 205 patients dont 153 ont un test négatif à J0 et 150 à la répétition du test à J7. Une récidive est observée chez 2/150 patients. Le taux d'échec est de 1,3 % (IC 95 % : 0,02 % - 4,7 %). Si l'on tenait compte de tous les résultats négatifs du test initial (sans répétition), le taux d'échec dans l'exclusion du diagnostic par US selon ces critères serait 5/153 soit 3,3 % (IC 95 % : 1,1 % – 7,5 %).

La sécurité d'une stratégie diagnostique basée sur la comparaison de tests d'imagerie au moment de la suspicion avec ceux réalisés antérieurement (à l'arrêt du traitement) chez les patients ayant une suspicion clinique de récidive d'EP ou de rTVPMI a été démontrée chez les patients de la cohorte REVERSE ayant complété 5-7 mois de traitement anticoagulant après un premier épisode de MTEV non provoquée (25). Le diagnostic de récidive est exclu dans 19 % des cas (76/398) avec un taux d'échec à 3 mois sans traitement anticoagulant de 2,8 % (IC 95 % : 1,4 % – 5,5 %).

Nous n'avons pas retrouvé d'autre étude de validation externe des critères par US pour le diagnostic des rTVPMI. La reproductibilité de la mesure du diamètre entre deux opérateurs (et par conséquent de son augmentation entre deux examens) est

un sujet de controverse dans les études (26-30). Un autre critère, une étendue ≥ 9 cm du thrombus a été proposé (31) mais n'a pas été validé sur une cohorte de patients avec suspicion de rTVPMI.

La comparaison des mesures de diamètre aide à améliorer le diagnostic de récidive et la reproductibilité (32) et permet d'exclure avec sécurité le diagnostic de rTVPMI (33) (tableau 1.1). Cependant cette approche a plusieurs limites majeures : une reproductibilité qui reste faible à modérée (26) (tableau 1.2), la non-disponibilité des mesures voire des comptes rendus d'examens antérieurs (27), et une forte proportion allant jusqu'à 20 – 32 % d'examens non concluants (18, 27). Ceci peut conduire à des faux diagnostics par défaut (faux négatifs) ou par excès (faux positifs) et par conséquent à une décision erronée avec des complications inutiles soit thromboemboliques, soit hémorragiques. Les autres limites sont la possibilité de récidive sur un autre site que celui de la veine fémorale ou la veine poplitée où les mesures sont préconisées, un manque de puissance dans les études (19-21) et la rareté des études de validation externe (33). En raison de ces limites, le diagnostic de rTVPMI est actuellement basé sur la non-compressibilité d'un nouveau segment veineux d'après les recommandations (22, 34) et selon une revue récente (23).

En pratique clinique, les critères d'augmentation de diamètre par ultrasons sont rarement utilisés. Lorsqu'ils le sont, c'est le seuil de 4 mm d'augmentation de diamètre qui est généralement adopté. Enfin, le test par ultrasons n'est pas obligatoirement répété dans les 7 à 10 premiers jours s'il est négatif ni non plus s'il est positif, mais seulement lorsque le test n'est pas concluant.

1.4.B Quelle est la place des US dans le diagnostic des récidives de TVP MI ?

Deux situations sont à prendre en compte selon que l'on dispose de résultats d'examen antérieur pour comparaison ou non.

Si l'on dispose de résultats d'examen antérieur (compte rendu, mesure de diamètre veineux sous compression en fémorale et en poplitée), la comparaison de la localisation du thrombus et des mesures de diamètre permet de prendre une décision et ceci est en accord avec les recommandations de « *l'American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines* (34) » et celles du SSC de *l'International Society on Thrombosis and Haemostasis* (35). L'exploration sera en faveur d'une récidive en cas d'atteinte d'un autre segment veineux ou d'extension d'aval sur le même membre, si l'autre membre est atteint ou encore en cas d'augmentation > 4 mm du diamètre veineux au même site entre deux explorations. Le diagnostic est douteux si l'augmentation de diamètre est entre 2 et 4 mm. Il est exclu si l'augmentation est < 2mm.

Si l'on ne dispose pas d'examen antérieur, l'exploration va tenir compte de l'état de l'obstruction veineuse, de l'aspect du thrombus et du diamètre veineux en mode B, et la présence ou l'absence de flux et sa direction en Doppler couleur. Les critères seront identiques à ceux observés lors d'un premier épisode c'est-à-dire une obstruction complète de la veine avec absence de flux et dilatation, ou une obstruction partielle de la veine avec un flux Doppler encerclant le thrombus (sans reflux), un aspect hypo-échogène et homogène ou un aspect mobile du thrombus.

Le diagnostic de récidive peut être exclu :

1/ lorsque l'aspect est normal (veine vide d'écho et compressible),

2/ lorsque la veine est de petit calibre et sa paroi épaissie,

3/ ou encore lorsqu'il existe une obstruction partielle de la veine avec un aspect hyper-échogène du thrombus et un flux antérograde et rétrograde (reflux au sein de l'obstruction partielle) en Doppler couleur.

Quelle que soit la méthode utilisée, lorsque l'exploration est non concluante (difficulté pour interpréter les résultats), l'exploration sera répétée à J2 ± 1 et/ou à J7 ± 2 en l'absence de traitement anticoagulant et le patient suivi de façon plus rapprochée.

- Si un examen écho-Doppler de référence, réalisé à l'arrêt des anticoagulants est disponible, **nous recommandons** de le comparer à celui réalisé au moment de la suspicion de récidive.
- Pour confirmer le diagnostic de récidive, **nous suggérons** de se baser sur le critère de non-compressibilité d'un nouveau segment veineux, et de fixer le seuil d'augmentation du diamètre de la veine fémorale commune ou de la veine poplitée après compression entre 2 explorations par échographie à plus de 4 mm car le seuil de 4 mm d'augmentation du diamètre est plus pertinent que le seuil de 2 mm.
- Pour exclure le diagnostic de récidive, **nous suggérons** de fixer une augmentation du diamètre entre 2 explorations inférieure à 2 mm.
- **Nous suggérons** de définir comme douteux une augmentation de diamètre entre 2 explorations ≥ 2 mm et ≤ 4 mm.

- **Nous suggérons** aussi que :

- le critère d'augmentation de diamètre entre deux explorations est à privilégier lorsqu'il est disponible car il est davantage validé ; à défaut, l'analyse morphologique et hémodynamique en échographie-Doppler couleur (état de l'obstruction veineuse et du diamètre, aspect du thrombus, présence ou absence de flux et sa direction) peut être utilisée.
- quel que soit le critère échographique utilisé, si l'exploration par échographie est négative ou au contraire positive, elle ne sera pas répétée.
- si l'exploration par échographie n'est pas concluante (doute diagnostique) et que les D-dimères, s'ils sont réalisés, sont augmentés et ainsi le diagnostic de récidive de TVP est incertain, de répéter l'échographie à J2 ± 1 et/ ou à J7 ± 2 pour vérifier s'il n'existe pas de signes d'aggravation de l'obstruction ou des signes d'extension de la thrombose à un autre segment veineux, sans mettre en place de traitement anticoagulant dans cet intervalle.

1.5 Les autres explorations

1.5.A Les données de la littérature

Parmi les différentes techniques disponibles [imagerie moléculaire (36), (18) F-FDG PET (37) et IRM (38-40)], la plus attrayante est l'imagerie directe du thrombus par IRM (40) (MRDTI : Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging). Elle est non-invasive, réalisable en quelques minutes et très efficace en comparaison avec la phlébographie pour le diagnostic de premier épisode de TVP, et très reproductible (38). L'efficacité diagnostique est un peu moins bonne en dessous du genou. L'imagerie MRDTI se « normalise » chez tous les patients (n = 39) après une période de 6 mois de traitement (39). L'imagerie MRDTI a été comparée à un standard constitué de deux groupes de patients ayant des antécédents de thrombose : un groupe de TVP symptomatique atteignant un segment veineux initialement non thrombosé du même membre inférieur en échographie (N = 39), et un deuxième groupe de patients asymptomatiques ayant eu un antécédent de thrombose veineuse (> 6 mois) avec aspect inchangé et résultat D-dimères négatif (N = 42). La sensibilité de l'imagerie MRDTI est de 95 % (IC 95 % : 83 % - 99 %), la spécificité de 100 % (IC 95 % : 92 % – 100 %). Le coefficient kappa d'agrément entre observateurs est 0,98 (IC 95 % : 0,93 % - 1 %).

Pour le moment, aucune étude de validation n'a encore été publiée chez les patients avec suspicion de récidive de TVPMI.

1.5.B Quelle est la place des autres méthodes d'imagerie ?

Ces méthodes manquent de validation et n'ont pas pour le moment de rôle bien défini. L'IRM et le TEP scan posent des problèmes d'accessibilité et de coût. Un recours au scanner (angioscan, phléboscan) est préconisé en cas de difficulté à identifier une thrombose iliaque ou cave ou à préciser son étendue.

1.6 Résumé des publications et proposition d'une approche diagnostique face à une suspicion de récidive de TVP des membres inférieurs

1.6.A Les données de la littérature

Les publications concernant les stratégies diagnostiques et la reproductibilité inter-observateur de la mesure du diamètre veineux par échographie sont résumées sur les tableaux 2 et 3.

1.6.B Quelle approche diagnostique utiliser ?

Nous proposons différentes approches diagnostiques dépendant de la disponibilité des tests et de l'expertise du médecin prenant en charge le patient.

La situation idéale est de disposer d'une estimation de la probabilité clinique (RPC de Wells ou jugement clinique) et des D-dimères avant l'échographie. La stratégie à adopter est identique à celle proposée lors d'une suspicion d'un premier événement de TVP (figure 1).

Dans les autres situations où des ultrasons sont réalisés en première intention, deux stratégies sont proposées correspondant aux figures 2 et 3.

Tableau 2: Stratégies diagnostiques évaluées (seules les études publiées comme articles sont incluses dans l'analyse). ***Table 2: Diagnostic management studies (only studies published as articles are included in this analysis)***

Auteur (année)	**Nombre de patients Durée du suivi Prévalence**	**Seuil de positivité des tests**	**Stratégie testée**	**Patients avec stratégie négative N (%)**	**Récidive symptomatique de MTEV % (IC 95%)**
Rathbun SW et al(18) (2004)	300 patients 3 mois 18%*	STA-Liatest D-di > 0.47 µg/mL	D-dimère négatif	134 (44.6)	0.75 (0.02 - 4.09) 6.0 (2.6 - 11.4) **
Prandoni P et al(21) (2002)	205 patients 6 mois 26.8%	CUS: augmentation ≥ 2 mm du diamètre veineux, nouvelle veine non compressible	CUS initial négatif CUS répété à J2±1 et J7±1 négatif	153 (74.6) at D2 ± 1 150 (73.2) at D7 ± 1	3.27 (1.07 - 7.46) 1.3 (0.02 - 4.7)
Aguilar C et al(2) (2007) ***	105 patients 3 mois 44.8%	CPR (Wells modifié) STA-Liatest D-di > 0.4 µg/mL	D-dimère négatif Probabilité faible et D-dimère négatif	18 (17.1) 16 (15.2)	5.55 (1.0 - 25.8) 0 (0 - 20.4)
Prandoni P et al(19) (2007) ****	146 patients 3 mois 26 - 30%	CUS: augmentation ≥ 4 mm du diamètre veineux, nouvelle veine non compressible D-di: Biopool Autodimer	CUS et D-dimère négatif	75 (51.4)	0 (0 - 4.8)
Le Gal G et al(33) (2009)*****	130 patients 3 mois 23.1%	CUS: augmentation ≥ 4 mm du diamètre veineux, nouvelle veine non compressible	CUS négatif	100 (76.9)	2 (0.2 - 7.04)

CUS (compression ultrasound): échographie de compression de la veine fémorale commune et de la veine poplitée. RPC: règle de prédiction clinique (règle de Wells).

Sur 300 patients, 134 (45 %) ont eu des résultats D-dimères négatifs (cohorte négative) et 166 ont des résultats positifs. Parmi ces 166 patients, l'échographie a montré une nouvelle TVP chez 54

patients (tous avaient de nouveaux segments veineux non compressibles); elle était normale chez 79 patients et non concluante chez 33 patients.

** Situation la plus pessimiste qui tient compte d'autres patients chez qui un évènement thromboembolique ne pouvait pas être définitivement exclu au cours du suivi (5 avec des symptômes récurrents de la jambe et 1 patient décédé).

*** CUS: augmentation >4 mm du diamètre veineux, nouvelle veine non compressible. L'échographie est effectuée si la probabilité clinique est faible et le D-dimère positif ou si la probabilité clinique est forte. Elle est répétée à 1 semaine si la probabilité clinique est forte et le D-dimère positif.

**** L'échographie est d'abord réalisée, puis les D-dimères si l'écho est négative. L'échographie est répétée à 1 semaine ou une phlébographie est réalisée si le D-dimère est positif. Seuil des D-dimères non fourni.

***** Seuls les patients suspects de récidive ipsilatérale de TVP sont inclus dans cette analyse. Données extraites de l'ensemble de la cohorte incluant d'autres patients soit suspects de TVP de l'autre jambe ou d'autres sites, soit suspects d'EP (avec ou sans TVP). Dans la stratégie, la récidive a été exclue si l'augmentation de diamètre était ≤1mm. Un examen échographique est répété une semaine plus tard, ou une phlébographie est réalisée si l'augmentation de diamètre était entre 1,1 et 3,9 mm.

Tableau 3: Mesure du diamètre veineux après compression. ***Table 3: Vein diameter measurement after full compression***

Auteur (année)	**N de patients**	**Critères**	**Coefficient r^2**	**moyenne de la difference entre les mesures paires (95 percentile)**	**Coefficient Kappa (IC 95%)**
Prandoni P et al(20) (1993)	NR (100)	NR	NR	NR	0.95 (0.88 - 1.00)
Linkins LA et al(26) (2006)	60 patients	Veine non compressible Mesure du diamètre veineux	NA 17%	NA 2.2 mm (8.0 mm)	0.83 (0.69 - 0.97) NR
Hamadah A et al(32) (2011)*	121 patients	Présence d'une imagerie antérieure	NA	NA	Tous les patients: 0.78 (0.63 - 0.93) Sous-groupe classifiable: 0.93 (0.83 - 1)

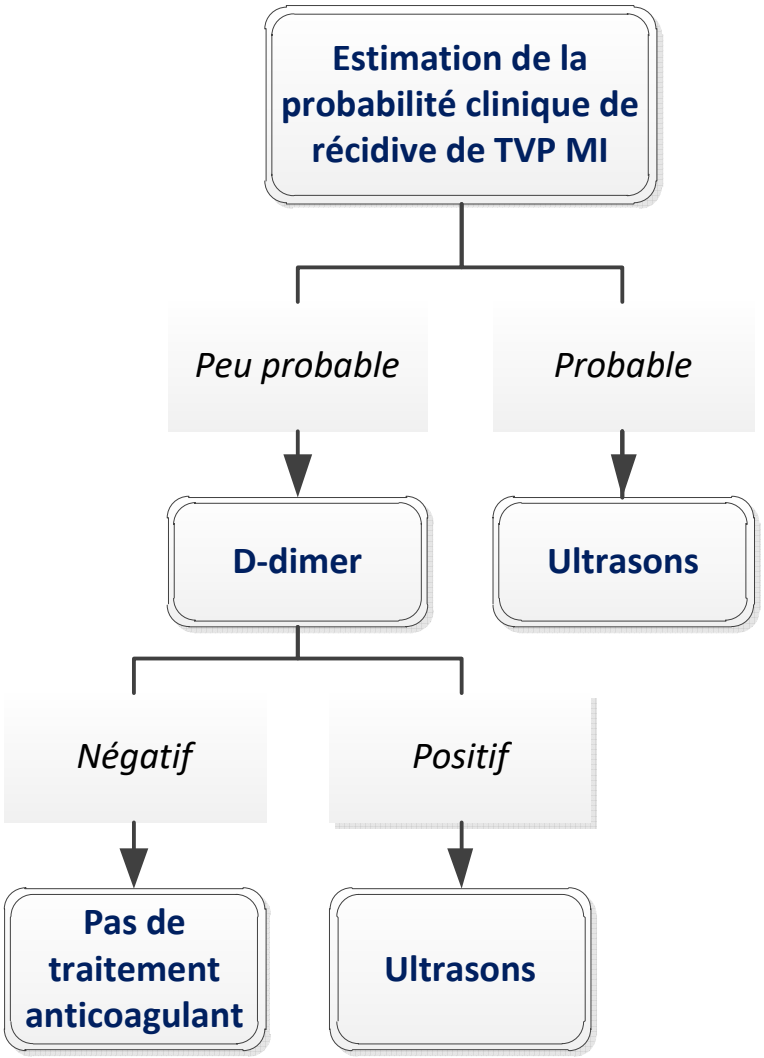
Hassen S et al(28) (2011)**	43 patients Segments veineux avec TVP: 47 proximales, 36 distales	Mesure du diamètre veineux	r^2 = 90.9% pour tous les segments r^2= 71.8% pour les segments distaux	0.73 mm (2.5 mm) au niveau veineux proximal 1.01 mm (2.7 mm) au niveau veineux distal	NR NR
Tan M. et al(30) (2012)	49 patients	Diamètre veineux ≥ 2 mm Mesure du diamètre veineux	NA r^2 = 0.648	NA (2 mm)	0.92 (0.8 – 1) NR

NR: non rapporté. NA: non applicable.

Dans l'étude de Hamadah et al (32), l'objectif était d'évaluer l'accord inter-observateur dans les groupes avec et sans imagerie de base. Le coefficient Kappa correspond à l'accord inter-observateur évaluant 1) si les patients étaient « classifiables » pour une récidive thromboembolique ou non, et 2) comment ils étaient classés (classification diagnostique). Seuls les résultats pour le groupe avec l'imagerie de base sont présentés dans ce tableau.

** Toutes les études concernent la TVP proximale, à l'exception de l'étude de Hassen et al [28], qui comprenait également les TVP proximales et distales et était la seule à être réalisée chez des patients avec TVP aigus. Il est à noter que le diamètre de la veine est augmenté à la phase aiguë de la TVP permettant d'expliquer pourquoi l'accord inter-observateur est meilleur (variabilité moindre des mesures) que dans les autres études.

Figure 1: Approche diagnostique idéale. *Ideal diagnostic approach*

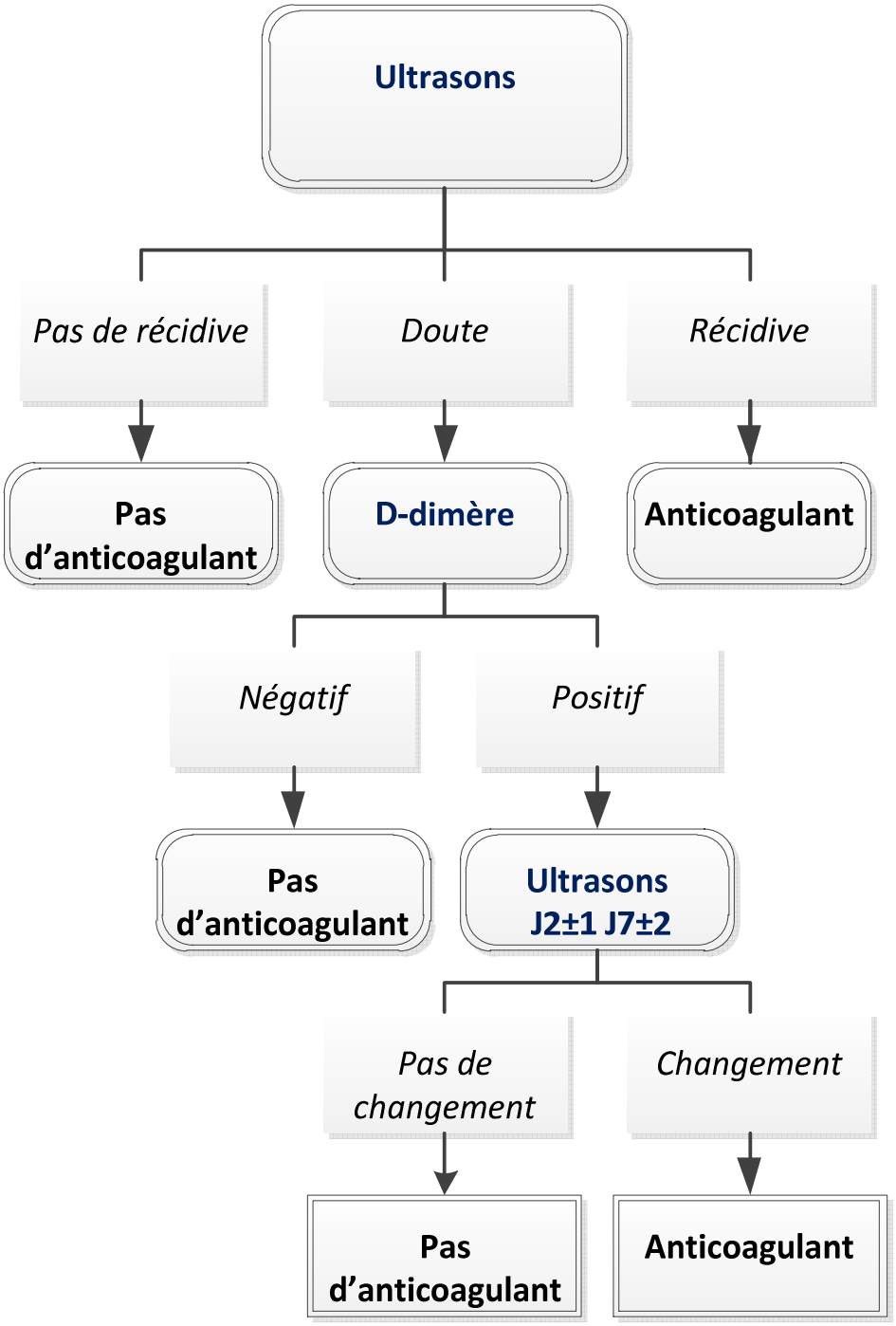


La suite de la stratégie après les ultrasons est identique à celle de la figure 2

Figure 2 : Approche diagnostique pratique basée sur les ultrasons. *Practical diagnostic approach based on the repeat ultrasound*

Le changement (comparativement à l'exploration à J0) sur l'exploration répétée par ultrasons à J2±1 ou J7±2 est une augmentation > 4mm du diamètre veineux après compression ou une extension (progression) du thrombus à un nouveau segment veineux. Dans l'intervalle, le patient n'est pas traité par les anticoagulants.

Figure 3: Approche diagnostique pratique basée sur les ultrasons et les D-dimères et la répétition de l'exploration par ultrasons. *Practical diagnostic approach based on ultrasound and D-dimer assay with repeat ultrasound*



Même stratégie après les ultrasons que sur la figure 1.2. Mêmes commentaires que sur la Figure 2Prise en charge thérapeutique des TVP distales : propositions de prise en charge selon la situation clinique

1.3. Problématique

Les thromboses veineuses profondes (TVP) distales isolées des membres inférieurs sont des TVP infra-poplitées, sans embolie pulmonaire (EP) associée (41). D'un point de vue strictement anatomique, les veines profondes distales comprennent les veines jambières (tibiales antérieure et postérieure, fibulaire), les veines musculaires (soléaire, gastrocnémienne) mais aussi le tronc tibio-fibulaire (~~42~~) (39). Lorsqu'elles sont recherchées, elles représentent plus de la moitié des TVP des membres inférieurs (43). Pourtant, contrairement à la prise en charge thérapeutique des TVP proximales et des EP qui est globalement consensuelle, en raison d'un manque de données cliniques, la prise en charge des TVP distales est hautement variable d'un pays/praticien à l'autre (4, 44-46). L'objectif de ce chapitre est de faire un état des lieux des connaissances, et à partir de celui-ci, suggérer des propositions de recommandations thérapeutiques des TVP distales en fonction du contexte clinique, des caractéristiques anatomiques et des situations à risque particulier. Une attention particulière sera portée sur la place des traitements anticoagulants dans cette expression clinique de la maladie veineuse thromboembolique veineuse (MTEV).

1.4. Place des anticoagulants en cas de TVP distale isolée

L'intérêt de proposer un traitement anticoagulant à dose curative pour une durée d'au moins 3 mois en cas de TVP proximale ou d'EP est incontestable et fait l'objet de recommandations de haut grade (4, 44, 47). En effet, bien que nous ne disposions pas d'études contre placebo en cas de TVP proximale ou d'EP confirmées par des examens objectifs (écho-Doppler veineux/phlébographie des membres inférieurs, angio-scanner ou scintigraphie de ventilation/perfusion pulmonaire), l'absence de traitement anticoagulant semble associé à un risque accru de décès par EP. Ainsi, des séries historiques datant d'avant l'utilisation des anticoagulants ont retrouvé des taux de décès par détresse respiratoire proches de 20 % chez les patients hospitalisés présentant des signes de TVP – supposées proximales - et 26 % (5/19) des patients présentant une EP clinique symptomatique inclus dans l'essai de Barritt et Jordan et non traités par héparine (bras placebo) sont décédés (48, 49). Ces taux importants de décès sont quasi abolis après, ou dans le groupe, anticoagulation ce qui est en adéquation avec les données contemporaines.

À ce jour, l'intérêt de l'anticoagulation curative pendant 3 mois en cas de TVP distale isolée des membres inférieurs repose sur les résultats d'un essai thérapeutique monocentrique en ouvert incluant 51 patients (~~50~~) (47). Dans cet essai 3 mois de traitement anticoagulant conventionnel (héparine non fractionnée (HNF) avec relais par antivitamines K (AVK)) associé au port d'une compression élastique (CE) permettaient d'abolir le risque d'événement thromboembolique à 3 mois par rapport à un traitement par 5 jours d'HNF et CE (0 % *vs*. 29 %, $p < 0,05$). L'essai thérapeutique Cactus a randomisé en double aveugle 259 patients avec TVP distale isolée à faible risque de récidive (1er épisode de TVP distale en ambulatoire sans cancer) qui ont reçu soit de la nadroparine 171 UI/kg soit un placebo pendant 6 semaines. Le taux d'extension ou d'embolie pulmonaire était de 3 et 5 % respectivement. Le taux d'hémorragie majeure et cliniquement significative était de 4 % dans le groupe nadroparine (51). Les analyses de sous-groupes de deux essais thérapeutiques multicentriques de grande taille ont mis en évidence que 6 semaines de traitement anticoagulant à dose curative n'étaient pas significativement inférieures en termes de

prévention des récidives de MTEV à des traitements plus longs et diminuaient le risque de complications hémorragiques en cas de premier épisode de TVP distale et en l'absence de cancer (52, 53).

Plus récemment l'étude multicentrique TICT (*Treatment of Isolated Calf Thrombosis*) incluant 171 patients présentant un premier épisode de TVP distale ipsilatérale a mis en évidence que seuls les patients ayant présenté une TVP non provoquée ou associée à un cancer ou un facteur de risque persistant ont présenté une récidive de MTEV à 3 mois après un traitement par 1 semaine d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose curative suivi de 3 semaines d'HBPM à demi-dose (54). Enfin un essai thérapeutique en ouvert n'a pas retrouvé de bénéfice en termes d'événements thromboemboliques à 3 mois de 10 jours d'HBPM curative associée à une compression élastique (CE) par rapport à un traitement par CE seule en cas de TVP distale musculaire isolée (3,7 % d'extension proximale dans les 2 groupes, jamais au-delà de la veine poplitée) (55).

L'analyse des données de la littérature permet d'identifier un profil de TVP distale à fort risque d'extension pour lequel l'utilisation d'un traitement anticoagulant semblerait nécessaire :

Antécédents de MTEV : études Lagerstedt et TICT (50, 54).

Présence d'un cancer : étude TICT, mais aussi étude de Bernardi (cf infra) (54, 56, 57).

Présence d'un facteur de risque persistant : étude TICT (54).

Atteinte du tronc tibio-fibulaire : ces thromboses sont souvent considérées et traitées comme des TVP proximales du fait de la continuité anatomique avec la veine poplitée suggérant un risque thromboembolique sans doute équivalent.

En dehors de ces situations cliniques, l'utilité du traitement anticoagulant et son intensité sont beaucoup plus débattues, notamment au vu du très faible risque d'événements thromboemboliques graves en l'absence de traitement : ainsi moins de 1 % des patients présentant une TVP distale non traitée et suivie, notamment par écho-Doppler, ont présenté une EP symptomatique à 3 mois dans les séries de patients publiées (58). Enfin, il convient de souligner que si le risque thromboembolique des TVP distales est inférieur à celui des TVP proximales, le risque hémorragique sous traitement anticoagulant des TVP distales est aussi inférieur en raison d'un profil de comorbidités plus favorable (59, 60). Ceci rend difficile la comparaison du profil bénéfice/risque du traitement anticoagulant en cas de TVP distale *vs.* TVP proximale. Les données de la littérature issues des essais thérapeutiques et des études de management ne permettent pas de définir une prise en charge thérapeutique avec un haut niveau de preuve scientifique. Prise en charge selon les circonstances de survenue.

1.4.A. TVP distale non provoquée

Les données de la littérature suggèrent que le taux global d'extension proximale des TVP distales est inférieur à 10 % avec un taux d'EP < 1 % (58). En revanche, les

études épidémiologiques et les analyses de sous-groupes des essais thérapeutiques semblent indiquer que le taux d'extension proximale et de récidive à long terme des TVP distales est nettement supérieur en cas de caractère non provoqué de la TVP distale (54, 61). Ceci justifie à nos yeux la mise en route d'un traitement anticoagulant dans cette indication.

En comparaison des TVP proximales, les données de la littérature suggèrent que, à l'arrêt du traitement anticoagulant, les TVP distales récidivent deux fois moins, y compris quand l'épisode initial était non provoqué (61-63). De plus les données de l'étude OPTIMEV incluant des patients présentant un premier épisode de TVP distale (n = 490) *vs.* TVP proximale (n = 259) en l'absence de cancer, ont retrouvé que si le taux global d'EP à l'arrêt du traitement (jusqu'à 3 ans) était identique mais faible (0,9 % *vs.* 1,0 %, HR = 1,1 (0,4–3,0), en revanche en cas de récidive sous forme de TVP, les TVP distales récidivaient majoritairement sous forme de TVP distale (82 %, n = 18) et les TVP proximales récidivaient majoritairement sous forme de TVP Proximale (83 %, n = 19). Considérant une incidence de récidive annuelle des TVP distales non provoquées de 3,8 % dans OPTIMEV, compte tenu de la moindre gravité du type de récidive qu'en cas de TVP proximale et considérant un seuil d'incidence de récidive à 3 % par an pour justifier un arrêt du traitement anticoagulant dans des conditions optimales de sécurité en cas de TVP proximale (64, 65), le bénéfice d'un traitement anticoagulant prolongé en cas de premier épisode de TVP distale non provoquée semble défavorable.

Concernant la durée optimale du traitement anticoagulant, l'étude DOTAVK a mis en évidence qu'en cas de 1er épisode de TVP distale en dehors d'un cancer, un traitement anticoagulant pour une durée de 6 semaines, par rapport à 12 semaines, n'exposait pas à un sur-risque thromboembolique à 15 mois (2,0 % *vs.* 3,4 %, ns.) et présentait un meilleur profil de risque hémorragique (hémorragie majeure : 1,0 % *vs.* 3,4 %, ns.) (53). Dans l'étude DURAC, où les populations étaient proches de celles de DOTAVK, après 2 ans de suivi, 6 semaines de traitement étaient associées à un excès de risque thromboembolique par rapport à 6 mois (11,4 % *vs.* 5,8 %, ns) en cas de TVP distale (52). Dans l'étude de Ferrara de 192 patients présentant une TVP distale postopératoire, la supériorité d'un traitement de 3 mois par rapport à 6 semaines n'était retrouvée que chez les patients présentant une TVP distale multi-segmentaire (*vs.* TVP distale uni-segmentaire) (66). Enfin, dans l'étude TICT, un protocole de 4 semaines de traitement anticoagulant à dose curative (1 semaine) puis demi-dose (3 semaines) était associé à un risque thromboembolique à 3 mois supérieur à 5 % (54). Dans cette étude, toutes les récidives sont survenues chez des patients présentant soit une TVP distale non provoquée ou associée à un facteur de risque persistant ou un cancer.

- En cas de 1er épisode de TVP distale non provoquée
- Nous **suggérons** de traiter par anticoagulation curative pour une durée de 3 mois.
- En cas de risque hémorragique élevé, nous **recommandons** une surveillance écho-Doppler simple.
- En cas de risque hémorragique modéré, nous **recommandons** soit une surveillance échographique soit un traitement anticoagulant raccourci pour une durée de 6 semaines.

- Nous **recommandons** de ne pas proposer de traitement anticoagulant prolongé (au-delà de 3 mois).

1.4.B. TVP distale récidivante

Les données de la littérature suggèrent qu'en cas de 1er épisode de TVP proximale ou d'EP non provoquée, le bénéfice d'un traitement anticoagulant prolongé chez les patients à faible risque hémorragique est supérieur au risque hémorragique induit (4). Les données dont nous disposons ne soutiennent pas une telle attitude thérapeutique en cas de 1er épisode de TVP distale non provoquée.(cf supra)

À notre connaissance aucune donnée n'est disponible sur le risque de récidive en cas de 2ème épisode de TVP distale non provoquée. Par extrapolation des données pour les TVP proximales ou les EP, on peut légitimement supposer que le risque de récidive est plus important en cas de récidive distale non provoquée. Si on considère une augmentation de risque de 50 % par récidive non provoquée, et partant d'un taux de récidive en cas de 1er épisode non provoqué de 5 %, le seuil de 10 % de risque de récidive annuel pouvant justifier un traitement anticoagulant prolongé ne semblerait atteint au minimum qu'en cas de 3ème épisode de récidive non provoquée (4).

- En cas de récidive de TVP distale non provoquée nous **suggérons** de traiter par anticoagulant à dose curative pour une durée de 3 mois.
- En cas de 1ère récidive de TVP distale non provoquée (i.e. 2ème épisode distal), nous **suggérons** de ne pas proposer de traitement anticoagulant à dose curative prolongé.
- À partir du 3ème épisode de TVP distale non provoquée, le bénéfice d'un traitement anticoagulant prolongé peut être supérieur au risque et doit être discuté avec le patient en fonction du risque hémorragique et de ses choix de vie.

1.4.C. TVP distale et cancer

En cas de TVP proximale ou d'EP survenant dans un contexte de cancer le risque de récidive à l'arrêt du traitement est d'au moins 15 % par an, justifiant la poursuite du traitement anticoagulant, tant que le cancer est actif et que le risque hémorragique est acceptable (4).

En cas de TVP distale, la présence d'un cancer est un facteur de risque majeur d'extension et de récidive thromboembolique mais il existe peu de données précises (54, 56, 67-69). Les seules données dont nous disposons sont issues de l'étude OPTIMEV et d'une étude multicentrique italienne (70). Dans cette dernière étude, 308 patients présentant une TVP distale dans un contexte carcinologique ont été suivis pendant 1 à 2 ans. Quatre-vingt-dix-neuf pour cent des patients ont été traités par anticoagulation pendant une durée moyenne de traitement de 4,2 mois. Le taux de récidive sous forme de TVP proximale ou d'EP était de 13,2 % patients-année à l'arrêt du traitement anticoagulant. Le principal facteur prédictif de récidive en analyse multivariée était un antécédent de MTEV (OR = 2,10 [1,1 – 4,1]) Dans l'étude OPTIMEV où le suivi était de 3 ans et où seuls les 1ers épisodes de TVP

distales ont été considérés, à l'arrêt du traitement anticoagulant, l'incidence des récidives était de 8,5 % personnes-année dont 57 % d'événements proximaux (TVP Proximale ou EP). Ces données suggèrent donc un taux important de récidive en cas de TVP distale et cancer.

- En cas de TVP distale dans un contexte de cancer, nous **recommandons** un traitement anticoagulant curatif pour au moins 3 mois en l'absence de risque hémorragique avéré.
- En cas de cancer actif, en l'absence de facteur déclenchant transitoire retrouvé (chirurgie, chimiothérapie) et si le risque hémorragique le permet, nous **suggérons** un traitement anticoagulant curatif prolongé.

1.4.D. TVP distale et chirurgie

Les données issues de la littérature sur la prise en charge des TVP distales post-chirurgicales sont parfois contradictoires et issues d'études de niveaux de preuve modérés ou faibles.

Les principales données sur l'évolution naturelle des TVP distales asymptomatiques viennent d'une étude de Kakkar réalisée chez des patients en postopératoire de chirurgie programmée (71). Dans cette série, 132 patients sans antécédent de MTEV ont été surveillés régulièrement en postopératoire avec des tests isotopiques au fibrinogène marqué pour dépister une TVP. En cas de positivité du test isotopique, une phlébographie était réalisée pour confirmer le diagnostic. Quarante patients présentaient une TVP distale. Dans 14 cas, la TVP distale a régressé spontanément en moins de 72 heures. Au terme d'une semaine postopératoire, 9 se sont étendues au réseau profond proximal et 4 patients ont présenté une EP. Des taux d'extension importants ont aussi été rapportés par Ferrara (66). Dans cette étude monocentrique randomisée incluant 192 patients sans cancer ou thrombophilie connus, présentant une TVP distale symptomatique postopératoire, le taux d'extension proximal global était de 17,7 %. De façon intéressante, le nombre de veines thrombosées avait un impact sur l'efficacité du traitement anticoagulant. Ainsi, en cas de thrombose unique, 6 semaines de traitement anticoagulant à dose curative pouvaient sembler suffisantes par rapport à 3 mois (14,7 % *vs*. 2,9 %, p = 0,2), tandis qu'en cas de thromboses multiples, 3 mois de traitements anticoagulants prévenaient plus efficacement la récidive que 6 semaines (9,7 % *vs*. 35,4 %, p = 0,001). De façon importante, aucune hémorragie grave n'est survenue sous traitement. Dans l'étude de Singh menée chez 156 patients présentant une TVP distale, la chirurgie orthopédique était un des facteurs identifiés (avec le cancer et l'immobilisation suite à accident vasculaire cérébral) comme à risque d'extension/récidive (68). Les résultats semblent différents en cas de TVP distale de découverte fortuite ou à l'occasion d'un dépistage systématique.

Dans une série de 184 patients bénéficiant d'une chirurgie de hanche avec réalisation d'écho-Doppler à 3 et 21 jours et 3 mois en cas de TVP, Tsuda a retrouvé que seuls 9 patients ont développé une TVP, toujours distale et asymptomatique (72). Ces dernières ont toutes évolué spontanément favorablement avec une thromboprophylaxie mécanique. Des résultats identiques ont été retrouvés dans la série rétrospective de Yun (73). Ainsi, les 37 patients présentant une TVP distale asymptomatique post-arthroplastie du genou diagnostiquée au scanner ont tous

évolué de façon favorable après un suivi de 1 à 6 mois, qu'ils aient été traités 3 à 6 mois par AVK (n = 17) ou qu'ils n'aient pas été traités par anticoagulants (n = 20). Dans des séries plus importantes de patients, certains auteurs se sont intéressés à l'impact du traitement anticoagulant à dose prophylactique sur l'évolution de ces TVP distales asymptomatiques (74, 75).

Ainsi, dans une série vénographique de 359 patients asiatiques consécutifs bénéficiant d'un dépistage des TVP après une arthroplastie du genou, Wang *et al.* ont retrouvé que 49 % (n = 175) présentaient une TVP distale dans 91 % des cas (n = 160). Au cours du suivi de 3 mois, aucune EP n'a été constatée et les TVP isolées aux veines musculaires avaient le même pronostic que les TVP mixtes ou jambières en termes de symptomatologie (i.e. patients devenant cliniquement symptomatiques et nécessitant mise en route d'un traitement anticoagulant). En revanche, un traitement anticoagulant préventif permettait de réduire significativement le nombre de patients devenant symptomatiques (19 % *vs*. 59 % en cas de TVP musculaire isolée (n = 38), 25 % *vs*. 62 % en cas de TVP distale mixte (n = 45) et 25 % *vs.* 63 % en cas de TVP jambière (n = 77), p < 0,05 à chaque fois). Le faible taux de récidive et d'extension n'a pas permis d'évaluer l'impact du traitement anticoagulant (74). Des résultats concordants ont été retrouvés dans l'étude Prothege de Barrellier et al. Dans cette étude, 857 patients ayant bénéficié d'une arthroplastie du genou ont été randomisés à 1 semaine pour bénéficier d'une anticoagulation prévention courte (10 jours) ou prolongée (35 jours). Le taux de TVP distale était de 34 % à la randomisation. Les patients présentant une TVP distale asymptomatique dépistée à 7 jours et traités 35 jours par anticoagulants préventifs (n = 144) avaient des taux d'événements plus faibles que ceux traités 10 jours (n = 141) (TVP proximale, TVP symptomatique, EP, hémorragie grave : 2,8 % *vs*. 7,8 %, p = 0,067, TVP proximale : 1,4 % *vs*. 2,8 %, TVP symptomatique : 0,7 % *vs*. 2,8 %, EP : 0 % *vs*. 0,7 %, hémorragie grave : 0,7 % *vs*. 1,4 %) (75).

- En cas de TVP distale <u>symptomatique</u> post-chirurgicale, en cas de reprise précoce de la marche, si un traitement anticoagulant à dose curative est prescrit, nous **recommandons** de ne pas traiter plus de 6 semaines.
- En cas de TVP distale <u>symptomatique</u> post-chirurgicale, en l'absence de reprise précoce de la marche, si un traitement anticoagulant à dose curative est prescrit, nous **suggérons** un traitement anticoagulant pour une durée de 3 mois.

L'intérêt du traitement anticoagulant à dose curative est d'autant plus important qu'il existe des facteurs de risque d'extension : plusieurs veines thrombosées, thrombus proche du réseau proximal, facteur de risque persistant (immobilisation prolongée, cancer), facteur de risque surajouté (maladie inflammatoire, sepsis…)

- En cas de TVP distale <u>asymptomatique</u> post-chirurgicale, en l'absence de facteur de risque d'extension, nous **suggérons** de ne pas traiter avec un traitement anticoagulant à dose curative.
- En cas de TVP distale <u>asymptomatique</u> post-chirurgicale, en l'absence de traitement par anticoagulant à dose curative de cette thrombose, nous **suggérons** une surveillance échographique.

- En cas de TVP distale symptomatique post-chirurgicale, nous **suggérons** de ne pas traiter par anticoagulation curative en cas de risque hémorragique significatif et nous **recommandons** de ne pas traiter par anticoagulants à dose curative en cas d'hémorragie active. Une surveillance échographique est alors recommandée.
- En cas de TVP distale symptomatique post-chirurgicale, chez un sujet à risque hémorragique (hors hémorragie active), lorsqu'il est décidé ne pas traiter par anticoagulation à dose curative, nous **suggérons** un traitement anticoagulant à dose prophylactique, notamment en cas de facteur de risque d'extension (limitation de la mobilité…).

1.4.E. TVP distale sous hormonothérapie œstro-progestative

Le risque de récidive après un premier épisode de TVP proximale dans un contexte de contraception œstroprogestative est faible (6 % à 5 ans) et justifie de ne pas prolonger les traitements anticoagulants au-delà de 3 mois (76). Dans l'étude de Kearon, seuls les patientes ayant présenté une TVP non provoquée sous œstroprogestatif étaient à risque de récidive suffisamment faible (sous réserve d'une négativité des D-dimères) pour interrompre le traitement anticoagulant (77). Il n'existe pas à notre connaissance de données publiées sur la TVP distale. L'analyse des données OPTIMEV des 54 patientes ayant présenté une 1ère TVP distale sous traitement hormonal par œstrogène (contraception ou traitement hormonal substitutif) et hors cancer surajouté, retrouve, comme pour la TVP proximale, une incidence de récidive très faible à 0,7 % patient-année à l'arrêt du traitement chez des patientes traitées pendant 3 mois. Aucune hémorragie sous traitement n'est survenue.

- En cas de TVP distale post-traitement hormonal par œstroprogestatif, nous **suggérons** un traitement anticoagulant à dose curative pour une durée comprise entre 6 semaines et 3 mois.

1.4.F. Autre facteur favorisant transitoire (voyage…)

Il existe peu de données disponibles concernant le bénéfice d'un traitement anticoagulant en cas de TVP distale provoquée par un facteur de risque transitoire qui n'est pas chirurgical ou hormonal comme par exemple une TVP survenant au décours d'un voyage. Par extrapolation des données précédentes, en l'absence de facteur de risque surajouté, on peut considérer ces TVP comme étant à plus fort risque d'extension qu'une TVP distale post-chirurgicale simplex et à plus faible risque d'extension qu'une TVP distale non provoquée. Dans l'étude OPTIMEV, parmi les 35 patients ayant présenté une 1ère TVP distale après un voyage prolongé et hors contexte de cancer, l'incidence annuelle de récidive à l'arrêt du traitement était de 1,1 % personnes-années. La durée du traitement anticoagulant, ne devra donc pas excéder 3 mois et pourra être réduite à 6 semaines. En l'absence de prescription d'un traitement anticoagulant, une surveillance échographique est toujours recommandée.

- En cas de TVP distale secondaire à un voyage (> 4 heures), nous **suggérons** un traitement anticoagulant à dose curative pour une durée comprise entre 6 semaines et 3 mois.

- À l'arrêt du traitement anticoagulant et en cas de nouveau voyage, nous **recommandons** des mesures de thromboprophylaxie associant port d'une compression élastique, lutte contre la déshydratation et contre la station assise prolongée (i.e. se lever en avion/ arrêts si voyage en voiture).
- Après un 1er épisode de TVP distale, en cas de voyage prolongé (> 4 heures), nous **suggérons** un traitement anticoagulant à dose prophylactique encadrant le trajet.

1.4.G. TVP distale asymptomatique

Une TVP distale asymptomatique est une TVP distale diagnostiquée au cours d'un dépistage systématique.

À notre connaissance, une seule étude prospective a évalué le taux d'extension des thromboses veineuses profondes distales isolées (TVPDI) asymptomatiques en dehors d'un contexte chirurgical. Dans cette étude, conduite chez des patients à haut risque thrombotique d'un centre de réhabilitation médico-chirurgical, le taux de TVP diagnostiqué était de 34 % et le pourcentage d'extension proximale à 2 semaines de ces TVP distales asymptomatiques de 3 % (78).

En chirurgie, plusieurs séries de patients suggèrent une évolution spontanément favorable des TVP distales asymptomatiques (72). La prescription d'un traitement anticoagulant à dose prophylactique permettait de réduire de façon importante ce taux d'événements par ailleurs faible (74, 75).

Aucune étude spécifique n'a porté sur le bénéfice d'un traitement anticoagulant à dose curative chez des patients avec une TVP distale asymptomatique isolée, ni chez les patients en milieu chirurgical ni en milieu médical.

- En cas de découverte fortuite d'une TVP distale asymptomatique, nous **suggérons** de ne pas la traiter par anticoagulation curative.
- En cas de découverte fortuite d'une TVP distale asymptomatique, en l'absence de traitement par anticoagulant curative nous **suggérons** une surveillance échographique.
- Un traitement anticoagulant pourra être proposé en cas de facteur de risque d'extension (alitement prolongé, cancer…) et il pourra être éventuellement prescrit à dose prophylactique (cf. chapitre questions non résolues).
- Le rapport bénéfice/risque du traitement anticoagulant à dose prophylactique est inconnu en cas de TVP distale. Nous **suggérons** de proposer un traitement anticoagulant à dose prophylactique en cas de TVP distale asymptomatique avec facteurs de risque d'extension (immobilisation chronique, cancer…), notamment lorsque l'on ne souhaite pas traiter par anticoagulation à dose curative.
- Le groupe d'experts tient à préciser qu'il **recommande** de ne pas réaliser de dépistage systématique des TVP distales asymptomatiques.

1.5. Prise en charge selon la localisation anatomique

Les études observationnelles internationales RIETE et Française OPTIMEV ont retrouvé que plus de 90 % des TVP distales étaient traitées par anticoagulant (59). Dans OPTIMEV, 86,5 % des TVP jambières et 76,7 % des TVP musculaires ont été traitées au moins 3 mois (79). Seules les TVP distales bilatérales ont été traitées plus longtemps (153 jours en médiane).

Les données de la littérature semblent distinguer trois groupes distincts en termes de risque d'extension et de récidive.

1.5.A. TVP musculaires et jambières uni-segmentaires.

Certaines études ont pu faire suggérer que les TVP musculaires étaient à plus faible taux d'extension et de récidive que les TVP jambières (55, 80, 81). Dans l'essai thérapeutique Cactus les taux d'extension des TVP jambières et des TVP musculaires étaient similaires (82). Des résultats similaires ont été retrouvés par Wang chez des patients présentant une TVP distale post-chirurgicale asymptomatique (74). Dans OPTIMEV, à l'arrêt du traitement anticoagulant, le risque de récidive était identique, que les patients aient présenté une TVP musculaire ou une TVP jambière : 1,7 % *vs*. 1,6 % patients-année et quel que soit le type de récidive considéré (TVP ou EP) (61). Des résultats concordants ont été retrouvés dans la cohorte de Sartori *et al* (67). Ces résultats suggèrent donc que la durée du traitement ne devrait pas être adaptée en fonction du caractère jambier ou musculaire de la TVP distale.

- Nous **suggérons** de ne pas adapter la durée du traitement anticoagulation en fonction du caractère jambier ou musculaire de la TVP distale

1.5.B. TVP distales multi-segmentaires ou TVP bilatérales

Dans l'étude de Ferrara, les patients présentant des TVP distales postopératoires impliquant plusieurs segments veineux récidivaient significativement davantage en cas de traitement anticoagulant prescrit pour une durée de 6 semaines par rapport à un traitement prescrit pour 3 mois. Une telle différence d'efficacité du traitement était retrouvée en cas de TVP unisegmentaire mais n'était pas significative (66). Ces résultats ont été confirmés dans l'étude OPTIMEV où, en cas de 1er épisode de TVP distale sans cancer, l'implication d'au moins 2 segments veineux thrombosés sur l'une ou l'autre jambe était un facteur de risque indépendant de récidive profonde à l'arrêt du traitement. Ainsi le risque de récidive était multiplié par 3 en cas de TVP unilatérale multisegmentaire (OR = 2,9 [1,4–6,1], incidence de récidive 4,9 % patients-année) et par 4 en cas de TVP bilatérale (OR = 4,0 [1,4-11,1], incidence de récidive 8,9 % patients-année) (61). Il est important de souligner que dans OPTIMEV, les durées de traitement anticoagulant n'ont pas été influencées par le caractère multisegmentaire d'une TVP unilatérale (90 jours de médiane de traitement environ) mais par le caractère bilatéral de la TVP (153 jours de médiane de traitement). L'incidence des hémorragies graves était plus élevé en cas de TVP bilatérale (3,9 % patients-année *vs*. 0,75 % patients-année en cas de TVP multisegmentaire unilatérale *vs*. 0 %-0,62 % patients-année en cas de TVP jambière ou musculaire isolée) mais les effectifs faibles (n = 39) et les durées de traitement et

donc d'exposition au risque plus élevées doivent faire interpréter ces résultats avec prudence.

En cas de TVP distale multisegmentaire ou bilatérale, nous suggérons de traiter par anticoagulation à dose curative pour une durée de trois mois.

2.3.C. TVP du tronc tibio-fibulaire

D'un point de vue strictement anatomique, le tronc tibio-fibulaire fait partie des veines profondes distales des membres inférieurs (42). Compte tenu du fait qu'il est situé dans le prolongement de la veine poplitée, le potentiel thromboembolique en l'absence de traitement anticoagulant des TVP du tronc est supposé proche de celui des TVP poplitées. Dans la pratique clinique, notamment dans les pays anglo-saxons, les TVP du tronc tibio-fibulaire sont en général considérées et traitées comme des TVP proximales et en cas de réalisation d'un écho-Doppler veineux proximal pour une suspicion de TVP, le tronc tibio-fibulaire est systématiquement exploré (83). Cette proximité pronostique avec les TVP proximales a été retrouvée dans l'étude OPTIMEV où en cas de 1er épisode de TVP et en l'absence de cancer, à l'arrêt du traitement anticoagulant, l'incidence des récidives profondes des TVP du tronc tibio-fibulaire était supérieure à celle des TVP jambière et musculaire (4,7 % patients-année *vs*. 2,6 % patients-année) et équivalente à celle des TVP proximales (5,2 % patients-année) (61).

- En cas de TVP du tronc tibio-fibulaire nous **suggérons** un traitement anticoagulant à dose curative pour une durée de trois mois au moins, par analogie à la TVP Proximale.

1.6. Prise en charge selon la taille du thrombus (diamètre sous compression)

Dans les recommandations internationales de *l'American College of Chest Physician*, le diamètre sous compression (</> 7mm) peut servir d'élément décisionnel pour déterminer l'instauration ou non d'un traitement anticoagulant (4). Ce chiffre repose sur les données d'une série de 29 patients de Ohgi et al. qui a retrouvé que les patients avec une TVP distale dont le diamètre sous compression du thrombus était inférieur à 7 mm ne présentaient pas d'EP, contrairement à ceux dont le diamètre sous compression du thrombus était supérieur à 7 mm (84). Il n'est donc pas possible de dire s'il s'agit de l'évolution naturelle d'un thrombus distal… ou proximal isolé qui aurait embolisé. Dans l'étude OPTIMEV, où 490 patients ayant présenté un premier épisode de TVP distale en l'absence de cancer ont été suivis 3 ans, le diamètre sous compression du thrombus n'était pas prédictif du risque de récidive (ou d'hémorragie) (61). Cependant, ces données concernent exclusivement les TVP dont le diamètre sous compression du thrombus était supérieur ou égal à 5mm (85). Nous n'avons aucune donnée précise concernant la significativité clinique et le pronostic des TVP distales de plus petit diamètre et pour lesquelles le risque d'examen écho-Doppler faussement positif est sans doute beaucoup plus important (80).

Concernant l'impact de la longueur du thrombus (</> 5 cm), en dehors d'une étude ancienne réalisée avec des outils diagnostiques isotopiques, nous ne disposons pas de données suggérant que ce paramètre doive guider la prise en charge thérapeutique en dehors du bon sens clinique (4, 71).

- Le diamètre sous compression ne prédit ni les récidives thromboemboliques, ni les complications hémorragiques. Nous **suggérons** de ne pas utiliser le diamètre sous compression pour guider la décision thérapeutique en cas de TVP distale de plus de 5 mm de diamètre sous compression.

1.7. Situations à risque particulier

1.7.A. TVP distale et grossesse

1.7.A.1. Fréquence

Aucune donnée n'est disponible concernant la fréquence de la TVP distale isolée ni de son pronostic au cours de la grossesse, mais elle serait apparemment moins fréquente que la thrombose veineuse proximale ilio-fémorale (86).

Le faible nombre de patientes avec une thrombose distale pendant la grossesse dans l'étude OPTIMEV, ne permet pas de conclure quant au risque d'extension dans ce sous-groupe.

1.7.A.2. Traitement anticoagulant, durée, choix de la molécule

La grossesse est considérée comme une situation à risque d'extension de thrombose (état d'hypercoagulabilité, facteurs mécaniques, immobilisation).

Une revue systématique a confirmé l'efficacité et la sécurité de l'utilisation de HBPM à doses curatives pendant la grossesse, avec un risque réduit de thrombopénie induite par l'héparine, d'hémorragie et d'ostéoporose, par rapport à l'HNF (87).

L'utilisation d'enoxaparine a été pendant longtemps privilégiée, mais plusieurs données suggèrent que la tinzaparine en une injection par jour (175 unités/kg) est aussi adaptée au traitement de la TVP au cours de la grossesse (88-90).

Par analogie avec le traitement des TVP distales en dehors d'un contexte obstétrical, mais non associée à un facteur de risque immédiatement réversible, une durée minimale de 3 mois d'anticoagulation à doses curatives doit être envisagée (4).

Il n'est pas encore établi si la dose d'anticoagulant peut être réduite pendant la grossesse à une dose intermédiaire après la période initiale de traitement de 3 mois. Cette attitude est utilisée, avec succès, en dehors de la grossesse, chez des patients avec une contre-indication à l'anticoagulation à doses pleines ou en cas de cancer (91).

- Nous **suggérons** un traitement par HBPM curative en cas de TVP distale gravidique.
- Nous **recommandons** une durée de traitement anticoagulant à dose curative pour une durée de 3 mois au moins.
- Nous **suggérons** que le traitement anticoagulant à dose curative soit continué pendant toute la grossesse et jusqu'à 6 semaines en *post-partum*.
- S'il est décidé de ne pas traiter par anticoagulants à dose curative pendant toute la grossesse, nous **suggérons** d'instaurer un traitement anticoagulant à dose prophylactique pendant le reste de la grossesse et nous **recommandons** un traitement à dose prophylactique en *post-partum.*
- Au vu de la modalité d'administration sous-cutanée prolongée, nous **suggérons** de privilégier un traitement en une injection quotidienne.
- Il n'y a pas de consensus formel sur l'adaptation posologique des HBPM au cours de la grossesse. Les options thérapeutiques possibles incluent notamment d'adapter la posologie d'HBPM au poids de la patiente et/ou de mesurer l'activité antiXa en cas de suspicion de surdosage.
- Nous **suggérons** de ne pas réaliser de surveillance plaquettaire régulière chez les patientes traitées par HBPM pour une TVP distale pendant la grossesse.
- Si elle est bien tolérée, nous **suggérons** en cas de TVP distale gravidique, le port d'une compression élastique à visée symptomatique (douleur, œdème).
- Au vu du faible risque d'extension thrombotique des TVP distales et des risques véhiculés par sa pose (migration, fracture, perforation), nous **recommandons** de ne pas poser de filtre cave en cas de TVP distale gravidique.

1.7.A.3. Mesures complémentaires associées

Compression élastique : aucune donnée n'est disponible concernant l'utilité de l'utilisation de textiles de compression veineuse en cas de thrombose gestationnelle. L'effet de la compression a été étudié dans le *post-partum* et associé avec une réduction du diamètre de la veine fémorale commune ainsi qu'une augmentation de la vitesse de flux (92).

En cas de thrombose veineuse distale confirmée, la compression veineuse peut avoir un effet antalgique, mais aucune étude n'a montré son utilité dans la réduction du risque d'extension ou du syndrome post-thrombotique (93).

- Si elle est bien tolérée, nous **suggérons** en cas de TVP distale gravidique le port d'une compression élastique à visée symptomatique (douleur, œdème).

1.7.A.4. Filtre cave

La pose de filtre cave peut être envisagée dans la période périnatale pour les thromboses ilio-fémorales, mais son utilité est incertaine (94). Il n'existe pas de données concernant les TVP distales.

- Au vu du faible risque d'extension thrombotique des TVP distales et des risques véhiculés par sa pose (migration, fracture, perforation), nous

recommandons de ne pas poser de filtre cave en période périnatale en cas de TVP distale gravidique.

1.7.B. Thrombophilie (déficits, syndrome des antiphospholipides (SAPL), mutations)

1.7.B.1. Syndrome des antiphospholipides

La mise en évidence d'un ou à plus forte raison de plusieurs anticorps antiphospholipides (parmi les tests suivants : anticoagulant circulant, anticorps anticardiolipides, anticorps anti-β2-Glycoprotéine I) chez un patient ayant présenté une TVP distale permet de suspecter un syndrome des antiphospholipides qui sera confirmé si les anticorps persistent 3 mois après la 1ère mesure (95).

- En l'absence de confirmation du SAPL à trois mois, nous **recommandons** l'arrêt du traitement anticoagulant (en l'absence de tout autre facteur susceptible de le prolonger).
- En cas de TVP distale et de SAPL confirmé, nous **recommandons** une prise en charge globale au sein d'un centre référent.
- En cas de TVP distale et de SAPL confirmé, nous **recommandons** une durée de traitement anticoagulant à dose curative d'au moins 3 mois.
- En cas de TVP distale et de SAPL confirmé, nous **suggérons**, en cas de positivité des 3 tests antiphospholipides de manière persistante, de présence d'un antécédent de thrombose artérielle, et/ou TVP distale récidivante, un traitement anticoagulant à dose curative prolongé.
- En cas de TVP distale et de SAPL confirmé, nous **suggérons** l'usage des AVK avec un objectif INR entre 2 et 3 de préférence à tout autre molécule orale.

1.7.B.2. Autres thrombophilies

Les recommandations sont extrapolées des études conduites pour les TVP proximales en prenant en compte les circonstances initiales, le risque et le nombre de récidives des TVP distales, et le risque hémorragique induit par les traitements.

En cas de MTEV, la recherche d'une thrombophilie est discutée lorsque celle-ci peut influencer les modalités du traitement. Cette recherche n'est pas recommandée en cas de thrombose provoquée. En cas de thrombose non provoquée les thrombophilies les plus fréquentes (mutations hétérozygotes du facteur V et du II) sont associées à une augmentation marginale voire non significative du risque de récidive. Ce risque est peu documenté pour les thrombophilies les plus rares (déficits en antithrombine, en protéine S ou C, mutations homozygotes du facteur V ou du II, double mutation hétérozygote du V et du II) (96, 97). Les données de la littérature suggèrent un risque de récidive plus faible pour les TVP distales que pour les TVP proximales et de surcroît les TVP distales récidivent le plus souvent sous forme de TVP que d'embolie pulmonaire (61-63).

En cas de premier épisode de TVP distale non expliquée, les recommandations plaident pour des traitements de courte durée (3 mois au maximum). Des traitements plus prolongés pourraient être discutés à partir de la troisième récidive chez les sujets à bas risque hémorragique.

- En cas de thrombose distale non provoquée, et en l'absence de contexte familial de MTEV, la recherche d'une thrombophilie constitutionnelle **n'est pas recommandée**.

1.7.C. Risque hémorragique

Il existe peu de données disponibles sur le pronostic des TVP distales chez les patients à risque hémorragique. Deux études randomisées de management ont démontré que l'écho-Doppler proximal sérié qui ne détecte pas les TVP distales et n'en traite que les extensions lors d'examens de surveillance présentait la même sécurité en termes de risque thromboembolique à 3 mois que l'écho-Doppler complet (56, 98). De même dans l'étude pilote « *anticoagulation for calf thrombosis* » (ACT), parmi les 34 patients présentant une TVP distale non traitée par anticoagulants et surveillés, si 4 d'entre eux ont présenté un événement symptomatique proximal au cours du suivi (dont 1 EP symptomatique), aucun n'est décédé d'une EP mortelle (99). De la même façon, dans l'étude Cactus, aucune EP symptomatique n'a été diagnostiquée dans le bras placebo au cours des 6 semaines de suivi (82). Ces résultats suggèrent qu'il est toujours possible de ne pas traiter par anticoagulation une TVP distale si on réalise une surveillance clinique et échographique. Cette dernière devra être effectuée à une semaine et éventuellement répétée la semaine suivante. Au-delà de 2 semaines le risque d'extension semble faible (81). En cas d'extension proximale et de contre-indication absolue aux anticoagulants, on pourra proposer la pose d'un filtre cave (4).

- En cas de TVP distale et de risque hémorragique élevé, nous **recommandons** une surveillance échographique à une semaine (J5-J7) plutôt qu'un traitement anticoagulant.
- Nous **recommandons** de ne pas poser de filtre cave dans ce contexte, sauf en cas d'extension proximale.
- En cas de risque hémorragique modéré, la décision de traiter par anticoagulation se décidera au cas par cas et notamment en fonction de facteurs de risque additionnels d'extension.

1.7.D. Sujet âgé (> 80 ans)

L'âge avancé constitue un facteur de risque important de maladie veineuse thromboembolique et d'hémorragie sous traitement anticoagulant (100-103). Il n'existe pas à notre connaissance de données spécifiques publiées sur le pronostic des TVP distales du sujet âgé (i.e > 80 ans). Dans l'étude multicentrique OPTIMEV, plus de 97 % des patients âgés de plus de 80 ans ayant présenté une première TVP distale sans cancer ont bénéficié d'un traitement anticoagulant, prescrit, dans l'immense majorité des cas à dose curative (> 95 %) et pour une durée médiane de 3 mois. Cette prise en charge est strictement identique à celle de l'ensemble des TVP distales de la cohorte (61). En termes de complications hémorragiques et de récidive

thromboembolique, par rapport à l'ensemble des patients ayant présenté une 1ère TVP distale en dehors d'un contexte de cancer (n = 490), les patients âgés de plus de 80 ans (n = 74) présentaient davantage de récidives thromboemboliques à l'arrêt du traitement (8,4 % patients année *vs.* 2,7 % patients-année) mais aussi davantage d'hémorragie sous traitement (2,9 % patients année *vs*. 0,6 % patients-année) (61). Cet excès de risque thromboembolique semble donc contrebalancé par l'excès de risque hémorragique et il est difficile avec les données disponibles de déterminer si le rapport bénéfice/risque du traitement anticoagulant est plus ou moins favorable dans cette sous-population. La décision de traiter par anticoagulants et la durée doit donc être déterminée au cas par cas. Dans tous les cas une surveillance échographique est possible et les anticoagulants oraux directs devront être utilisés avec prudence et sous surveillance de la fonction rénale.

- Chez le sujet âgé de plus de 80 ans, nous **suggérons**, en l'absence de risque hémorragique particulier non inhérent à l'âge, la même prise en charge thérapeutique que pour le sujet plus jeune.

1.7.E. Insuffisance rénale sévère

La survenue d'une TVP distale chez un patient présentant une insuffisance rénale sévère (clairance créatininémie < 30ml/min selon la formule de Cockcroft et Gault) pose le problème de la limitation du choix des molécules anticoagulantes possibles aux seules héparines non fractionnées et aux antivitamines K (47). L'utilisation des héparines non fractionnées impose la surveillance de l'hémostase par mesure du temps de céphaline activé de façon au moins quotidienne ce qui est difficilement compatible avec une prise en charge ambulatoire. De plus l'insuffisance rénale est un facteur de risque important d'hémorragie sous traitement anticoagulant (102, 103). Aussi, L'attitude thérapeutique la plus adaptée dans ce contexte nous semble être une surveillance échographique à 1 et éventuellement 2 semaines avec mise en route d'un traitement anticoagulant en cas de seule extension proximale. Celle-ci se fera le plus souvent dans un environnement médicalisé. Chez les patients déjà hospitalisés, les barrières à une prise en charge anticoagulante sont moindres et un traitement anticoagulant est suggéré en fonction de la présence de facteurs de risque surajoutés. Il est à noter que dans l'étude FIDO les patients traités par héparine non fractionnée à dose fixe (333UI/Kg/J puis 250UI/Kg 2 fois/j) n'ont pas présenté de sur-risque hémorragique et thromboembolique par rapport à ceux traités par HBPM (104). Si un tel schéma est suggéré dans les recommandations de l'AFSSAPS, il convient de garder à l'esprit que les populations de validation étaient différentes (une créatinémie > 200µM était un critère d'exclusion de l'étude) et les résultats ne sont donc pas nécessairement strictement extrapolables (47).

- Par analogie à la TVP proximale et l'EP, le schéma thérapeutique en cas d'instauration d'un traitement anticoagulant à dose curative, chez les patients avec une insuffisance sévère, comportera l'utilisation d'un traitement par héparine non fractionnée avec relais par AVK.

1.7.F. Survenue sous traitement anticoagulant préventif

Le traitement anticoagulant à dose prophylactique permet de réduire d'un peu plus de moitié le risque de MTEV (105). En cas de survenue d'une TVP proximale ou d'une EP malgré un tel traitement, un traitement anticoagulant à dose curative est alors prescrit. En revanche, compte tenu de l'incertitude sur la nécessité de traiter systématiquement par anticoagulation curative toutes les TVP distales, la prise en charge d'une TVP distale survenue sous traitement anticoagulant préventif n'a jamais fait l'objet d'études ou de recommandations spécifiques.

Dans la cohorte OPTIMEV, 134 patients ont présenté un premier épisode de TVP distale en dehors d'un cancer, malgré une thromboprophylaxie anticoagulante. Dans 97 % des cas (n = 130) le traitement a été poursuivi et ce pour une durée moyenne de 92 jours, comme la majorité des TVP distales dans la cohorte. En revanche, la posologie a été modifiée puisque 99,2 % (n = 125) des patients pour lesquels l'intensité de l'anticoagulation était précisée ont bénéficié d'un traitement à dose curative. Cette prise en charge diffère peu de celle de l'ensemble de la cohorte des premières TVP distales sans cancer : 98,5 % (n = 530) des TVP traitées par anticoagulants dont 97,9 % à dose curative et pour une durée médiane de 92 jours. De même, le taux d'hémorragie sous traitement était de 1,1 % patients-année, peu différent de celui du reste de la cohorte de TVP distales (0,6 % patients-année) compte tenu des effectifs faibles. À l'arrêt du traitement anticoagulant, l'incidence des récidives thromboemboliques profondes était de 2,2 % patients-année dont la moitié de TVP distales, proche de ce qui était constaté pour l'ensemble de la cohorte (2,7 % patients-année, 55 % de TVP distales). Ainsi, dans la pratique française, la prise en charge des TVP distales sous anticoagulation préventive est celle de n'importe quelle TVP distale et le pronostic semble comparable.

- Nous **recommandons** de traiter par anticoagulation curative les TVP distales survenues malgré un traitement anticoagulant préventif, pour une durée de 3 mois.
- Ce traitement pourra être éventuellement prolongé en cas de facteur de risque persistant majeur tel un cancer.

1.7.G. Immobilisation chronique

Il n'existe que peu de données disponibles sur la prise en charge thérapeutique des TVP distales survenant chez des patients immobilisés chroniquement (> 1mois) (patient âgé grabataire, para/hémiplégique). Dans l'étude TICT, la présence d'un facteur de risque persistant était un facteur de risque retrouvé de récidive thromboembolique (54). Dans la cohorte de Sachdev où les patients étaient pris en charge dans un centre de convalescence le taux d'extension des TVP distales était de 3 %, mais celles-ci étaient asymptomatiques (78). Nous ne disposons pas de données issues de l'étude OPTIMEV en raison du trop faible nombre de patients présentant un tel facteur de risque (n = 8).

- En cas de TVP distale symptomatique chez un patient présentant une immobilisation chronique, nous **recommandons** un traitement anticoagulant à dose curative pour une durée de 6 semaines à 3 mois.

- Au-delà de la période initiale de traitement, la décision de prolonger ou non le traitement dépendra de la présence de facteurs de risque de récidive/extension additionnels (i.e. cancer, antécédent de MTEV…) et du risque hémorragique.

1.8. Choix de la molécule anticoagulante

En cas de décision de traiter un patient avec une TVP distale par anticoagulants se pose la question du choix de la molécule.

Par analogie avec la TVP proximale un traitement par HBPM avec relais par AVK doit être préféré à un traitement par HNF relayé par des AVK qui devra être réservé aux patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Concernant les anticoagulants oraux directs (AOD), les auteurs tiennent à rappeler que le caractère distal de la TVP était un critère d'exclusion des essais thérapeutiques sur les AODs (106-109). Cependant, dans la pratique quotidienne, les AOD sont utilisés fréquemment dans cette indication et constituent même pour certains médecins un traitement de première intention compte tenu de leur simplicité d'utilisation. L'étude de Phase IV Xalia a retrouvé qu'un traitement par rivaroxaban était aussi sûr et efficace qu'un traitement conventionnel par HBPM/AVK, y compris en cas de TVP distale (110).

- En cas de TVP distale traitée par anticoagulants à dose curative :
- Nous **recommandons** de ne pas traiter par HNF en l'absence d'insuffisance rénale sévère ou de risque hémorragique particulier.
- Nous **recommandons** de traiter par HNF avec relais précoce par AVK en cas d'insuffisance rénale sévère (clearance créatininémie < 30ml/min selon la formule de Cockcroft et Gault).
- Nous **recommandons** un traitement par HBPM sans relais au cours de la grossesse.
- Dans l'attente de données complémentaires concernant d'autres anticoagulants, nous **suggérons** un traitement par HBPM sans relais en présence d'un cancer et en l'absence de contre-indication aux HBPM.
- Nous **suggérons,** en dehors des contextes cliniques particuliers pré-cités, soit un traitement par HBPM/fondaparinux avec relais par AVK, soit un traitement par AOD selon les mêmes modalités de prescription qu'en cas de TVP proximale.
- Le choix de la classe d'anticoagulants sera guidé par les co-morbidités (âge notamment) et le choix du patient.

1.9. Questions non résolues

1.9.A. Place du traitement anticoagulant préventif

Le traitement anticoagulant à dose prophylactique permet de prévenir 50 à 60 % des TVP en cas de situation à risque (105). Dans l'étude Prothege, la prolongation d'un traitement préventif permettait de diminuer de 66,7 % les événements thromboemboliques proximaux à 1 mois par rapport à pas de traitement

anticoagulant (2,1 % *vs*. 6,3 %) en cas de TVP distale asymptomatique après une arthroscopie de genou (75). Cette réduction d'événements est inférieure à celle généralement rapportée en cas de TVP proximale ou d'EP traitée par anticoagulation curative (au moins 80 %) (4). Compte tenu du plus faible risque d'extension et de récidive thromboembolique des TVP distales, mais aussi de leur moindre risque hémorragique il est difficile d'estimer en l'absence d'étude dédiée le rapport bénéfice/risque d'un traitement anticoagulant à dose curative *vs*. prophylactique dans la prise en charge des TVP distales (59, 79). Enfin, il est tout à fait envisageable qu'un traitement anticoagulant préventif puisse retarder l'extension proximale d'une TVP distale, au-delà de la période de surveillance par écho-Doppler si celle-ci est réalisée.

- En cas de TVP distale, en cas de décision de traiter par anticoagulants, nous **suggérons** de prescrire ce traitement à dose curative.
- Le rapport bénéfice/risque du traitement anticoagulant à dose prophylactique est inconnu en cas de TVP distale. Nous **suggérons** de proposer un traitement anticoagulant à dose prophylactique en cas de TVP distale asymptomatique avec facteurs de risque d'extension (immobilisation chronique, cancer…), notamment lorsque l'on ne souhaite pas traiter par anticoagulation à dose curative.

1.9.B. Place de la compression élastique

L'essai thérapeutique en double aveugle SOX a retrouvé que la compression élastique, par rapport à une compression placebo ne permettait ni de réduire la douleur ni de prévenir le syndrome post-thrombotique en cas de TVP proximale (61, 111). Cependant les résultats de cette étude sont débattus du fait d'un défaut d'observance et d'une évaluation peut-être trop tardive de la douleur (J15). D'autres études devraient permettre de mieux préciser les bénéfices éventuels de la compression élastique, notamment l'étude CELEST (Enregistrement Clinical Trial NCT01578122). Compte tenu de l'innocuité de la compression élastique et de ses potentiels effets bénéfiques sur l'œdème et la douleur, il nous semble licite de prescrire une compression élastique en phase aiguë chez le patient symptomatique.

En revanche, le risque de syndrome post-thrombotique en cas de 1er épisode de TVP distale est mal connu. Il est certainement très inférieur à celui des TVP proximales et aucune étude n'a évalué l'impact de la compression élastique en cas de TVP distale (58). Aussi, en l'absence de symptomatologie veineuse, la poursuite de la compression élastique ne semble pas justifiée.

- En cas de TVP distale symptomatique, la prescription d'une compression élastique à la phase aiguë (2 premières semaines) est **suggérée** à visée symptomatique (traitement de l'œdème et de la douleur).
- Nous **suggérons** de ne pas prescrire systématiquement une compression élastique au-delà de la phase aiguë pour prévenir le syndrome post-thrombotique.

1.9.C. Filtre cave

- Compte tenu des risques inhérents à la pose des filtres caves (migration, fracture, performation) et à leur maintien (thrombose avec risque de syndrome post-thrombotique) et compte tenu du fait qu'en cas de contre-indication à un traitement anticoagulant, il est toujours possible de réaliser une surveillance échographique simple des TVP distales isolées, nous **recommandons** de ne pas poser de filtres caves en cas de TVP distale isolée et de contre-indication à un traitement anticoagulant**.**

1.9.D. TVP distale de diagnostic préopératoire

- En cas de diagnostic préopératoire d'une TVP distale symptomatique, nous **suggérons** que la décision de traiter par anticoagulant ou de différer la chirurgie soit prise au cas par cas en fonction du risque de la chirurgie et des facteurs de risque propres au patient et à la TVP.

2. Syndrome post-thrombotique

2.1. Outils et recommandations diagnostiques du SPT : revue de la littérature

Comme souligné dans les différentes recommandations récentes, le diagnostic de SPT est avant tout clinique (112-115).

Échelles et scores cliniques

Il existe un très grand nombre d'échelles cliniques développées et/ou utilisées dans les études pour diagnostiquer un SPT. Certains de ces outils ont été développés spécifiquement pour le SPT (score de Villalta, score de Ginsberg, échelle de Brandjes) (116-118) et d'autres l'ont été pour diagnostiquer ou classer tout type d'insuffisance veineuse (classification CEAP [*clinical etiologic, anatomic, pathophysiologic*], score VCSS [*venous clinical severity score*], classification de Widmer) (119-121).

Ces scores ont été comparés dans une étude publiée en 2005, sur une série de 124 patients avec un antécédent de TVP (122). Le taux de SPT diagnostiqué variait de 13 % à 36 % et les corrélations entre les scores étaient mauvaises (coefficient kappa 0,22 – 0,56). En revanche, quelle que soit l'échelle de mesure utilisée il existait une excellente corrélation entre l'augmentation de la pression veineuse sanglante à la cheville et la sévérité croissante du SPT.

Dans un souci de standardisation et afin de permettre une comparabilité entre les études cliniques publiées, les différents comités d'experts suggèrent d'utiliser le score de Villalta pour diagnostiquer le SPT (112-114, 123) (Tableau 4) (Figure 4).

En plus du fait que c'est le score de Villalta qui est le plus utilisé dans la plupart des grandes études cliniques sur le SPT, ses principaux avantages sont (113, 123-127) :

- qu'il tient compte des signes d'examen physique mais aussi des symptômes d'insuffisance veineuse ;
- qu'il permet une évaluation quantitative et qualitative du SPT ;
- qu'il est sensible aux évolutions dans le temps de la symptomatologie ;
- qu'il est corrélé à l'altération de la qualité de vie (125) ;
- qu'il présente une bonne concordance inter-observateurs (123).

Les limites de ce score sont :

- l'absence de validation externe prospective dans le cadre des essais thérapeutiques ;
- la non-prise en compte des ulcères cicatrisés et de la claudication veineuse dans le calcul du score ;

- l'absence d'information concernant le mécanisme du SPT (reflux et/ou obstruction) ; ce qui a fait suggérer à certains d'utiliser en complément la CEAP (115).

Comme pour tous les scores, un autre défaut du Villalta, est l'absence de discrimination entre SPT et insuffisance veineuse primaire. Ainsi, dans l'étude REVERSE (128) où 367 patients avec un premier épisode de TVP proximale unilatérale des membres inférieurs ont bénéficié d'une évaluation de leurs deux membres inférieurs par le score de Villalta, il est apparu que :

- 31,6 % des patients avaient un score de Villalta > 4 sur le membre avec une TVP 6 mois auparavant, ce qui correspond à un taux habituel de SPT ;
- 39,7 % des patients présentant un SPT avaient aussi un score de Villalta > 4 sur le membre controlatéral pourtant indemne de TVP.

De plus, dans cette étude, les scores étaient fortement corrélés d'une jambe à l'autre avec une répartition identique des signes et des symptômes. Ainsi près de 40 % des SPT diagnostiqués cliniquement seraient, au moins en partie, de l'insuffisance veineuse primaire.

Outre l'utilisation d'une échelle standardisée de mesure du SPT, les recommandations d'experts suggèrent aussi :

- d'évaluer le SPT sur le membre ayant présenté la TVP,
- d'évaluer le SPT au moins 3 mois après la TVP pour ne pas confondre des signes aigus de TVP avec le SPT, complication chronique de la TVP,
- de voir le patient en consultation de préférence l'après-midi,
- lorsque les signes d'insuffisance veineuse sont plus marqués et de demander au patient de ne pas porter sa compression élastique le jour de la consultation pour ne pas masquer un œdème.

2.2. Diagnostic clinique

En cas de TVP très proximale (iliaque ou fémorale commune), impliquant un tronc collecteur, un syndrome obstructif à l'origine d'une claudication veineuse peut affecter jusqu'à 44 % des patients après une TVP iliaque ou fémorale commune (129). Celle-ci se définit classiquement comme la survenue d'une tension musculaire douloureuse surale ou crurale à la marche obligeant à s'arrêter et persistant à l'arrêt de l'effort en position debout. Outre son caractère invalidant, son diagnostic est important car il existe des possibilités thérapeutiques spécifiques.

Devant tout patient présentant une TVP, nous suggérons de rechercher systématiquement au moment du diagnostic les signes cutanés d'insuffisance veineuse à traiter et d'en évaluer son retentissement sur la qualité de vie du patient. Cette évaluation peut être effectuée en utilisant des échelles de qualité de vie génériques (ex. échelle MOS-SF36 en français) ou spécifiques des maladies veineuses chroniques (ex. des échelles actuellement en anglais : VEINES-QOL ou CIVIQ notamment lors de procédures interventionnelles).

- Nous **recommandons :**
- d'évaluer le SPT sur le membre ayant présenté la TVP au minimum trois mois après la TVP. De plus, nous recommandons de rechercher les signes cutanés

d'IVC pré-existante sur les deux membres dès le diagnostic de thrombose. Ce n'est pas ce qui est dit plus haut : clarifier la recommandation en précisant qu'il faut rechercher un SPT côté TVP et une IVC pré-existante des deux côtés ;
- de voir le patient en consultation de préférence l'après-midi et demander au patient de ne pas porter sa compression élastique le jour de la consultation.

- **Nous suggérons,** devant tout patient présentant une TVP de plus de trois mois :
- de rechercher systématiquement une insuffisance veineuse symptomatique à traiter, d'effectuer un examen bilatéral et comparatif et d'en évaluer son retentissement sur la qualité de vie du patient ;
- en cas de TVP ilio-fémorale de rechercher systématiquement une claudication veineuse.

2.3. Place de l'échographie-Doppler vasculaire dans le diagnostic et la prise en charge du SPT

Le diagnostic de SPT est clinique. L'échographie Doppler est l'exploration complémentaire de première intention de l'insuffisance veineuse quelle que soit son étiologie qui intègre une évaluation anatomique et hémodynamique du réseau veineux profond et superficiel.

Sa réalisation permet de décrire les lésions pariétales et leur topographie (cartographie lésionnelle), le mécanisme hémodynamique (reflux ou obstruction) et l'existence d'une circulation veineuse collatérale, d'identifier des marqueurs prédictifs d'un risque accru d'évolution vers un SPT pour enfin orienter la prise en charge thérapeutique.

Les données de l'examen Doppler ne font pas partie des critères des différentes grilles d'évaluation clinique du SPT en dehors de la classification CEAP dont l'évaluation de l'atteinte anatomique et du mécanisme physiopathologique fait appel à l'examen ultrasonographique. L'examen écho-Doppler réalise une description morphologique et hémodynamique d'un segment veineux à un moment donné de l'évolution de la maladie post-thrombotique. Cette description est susceptible d'évoluer selon les modifications du thrombus, de la paroi de la veine et du flux veineux.

2.4. Facteurs de risque morphologiques et hémodynamiques de SPT décrits lors de l'examen écho-Doppler veineux

Certains critères morphologiques ou fonctionnels de l'examen écho-Doppler veineux sont prédictifs de la survenue d'un SPT et d'un risque d'évolution vers un SPT sévère (130). Toutefois, aucun facteur de risque ultrasonographique indépendant n'a été identifié à ce jour comme prédictif de la survenue d'un SPT au stade d'ulcère veineux.

2.4.A. Lésions pariétales et hémodynamiques post-thrombotiques et risque de SPT

L'existence d'un épaississement pariétal résiduel mesuré après la thrombose en échographie est un facteur de risque de SPT dans plusieurs études (130, 131).

Dans l'étude Multicentrique Reverse, après une première thrombose veineuse proximale non provoquée, un épaississement pariétal résiduel est un facteur de risque indépendant de survenue d'un SPT RR 2,1 [IC95 % :1,1-3,7] équivalent à l'existence d'une insuffisance veineuse superficielle RR 2,2 [IC 95 % :1,1-4,3] évaluée cliniquement sur la jambe controlatérale à la thrombose veineuse (130).

Prandoni et al suivent une population de 869 patients pendant trois ans après une première TVP et identifient un SPT chez 52,4 % des patients lorsqu'il ont un épaississement pariétal résiduel en fémoral commun ou poplité à l'examen écho-Doppler contre 26,8 % en l'absence de lésion pariétale (HR, 2,34; IC 95 % : 1,87-2,93) (131). Une étude monocentrique plus récente avec un écho-Doppler réalisé 3 et 6 mois après une première TVP proximale, montre que l'existence de lésions pariétales résiduelles isolées ou associées à un reflux poplité profond augmente le risque de SPT (HR 1,9 IC 95 % [1,4–2,6] et 1,8 IC 95 % [1,3–2,7]) respectivement, sans effet cumulatif alors que le reflux seul n'est pas prédictif (132). À l'inverse, une étude plus ancienne retrouvait un effet cumulatif de ces deux paramètres écho-Doppler avec un risque de SPT multiplié par 3 en cas de lésions pariétales et de reflux (HR : 3,5 [IC 95 % 1,4-8,6]) (133).

2.4.B. Détermination de la localisation anatomique

Il semble exister un gradient de risque de SPT qui augmente progressivement dans le sens du flux veineux depuis les veines distales jusqu'aux veines iliaques. Une étude réalisée en 2005 qui utilise la CEAP comme score diagnostic du SPT montre qu'une TVP proximale a deux fois plus de risque de SPT qu'une TVP distale OR 2,0 IC 95 % [1,3-3,1] en analyse univariée ; la localisation proximale restant en analyse multivariée le seul facteur de risque indépendant de SPT (134). Dans l'étude VETO, le score de Villalta à 2 ans est significativement plus élevé en cas de TVP fémoro-iliaque que lorsque la TVP est plus distale (OR 2,1, CI 95 % 1,3–3,7) (125). Dans l'étude MEGA, parmi les 1668 patients examinés après une première TVP, le sous-groupe des patients avec une TVP distale du mollet et celui des TVP poplitées avaient le même risque de SPT (RR = 0,9 [0,6-1,3] (135).

2.4.C. Détermination de l'extension du thrombus

L'atteinte de plusieurs segments veineux est souvent décrite dans la littérature comme une « thrombose extensive » (*extensive thrombosis*) ou « masse thrombotique » (*thrombus burden*). Une étude montre que les patients qui ont plusieurs segments veineux atteints ont une augmentation du risque de SPT et de la sévérité du SPT (p< 0,001) avec notamment plus d'ulcères (36,7 % *vs* 14,6 %) après un suivi médian de 3,4 ans (136).

2.4.D. Écho-Doppler veineux, SPT et durée du traitement anticoagulant

La présence de séquelles pariétales après une TVP ne modifie pas la durée du traitement anticoagulant dans les recommandations internationales (4, 137). La durée des traitements anticoagulants ne semble pas à ce jour avoir d'effet sur la survenue et l'évolution d'un SPT (134, 138).

- Nous **recommandons** au moment du diagnostic de la TVP, un examen écho-Doppler bilatéral pour le diagnostic de la TVP et un examen clinique à la recherche de signes d'IVC pré-existante bilatérale.
- Nous **recommandons** à la fin du traitement anticoagulant ou 6 mois après le diagnostic, un examen écho-Doppler à la recherche des séquelles pariétales et/ou hémodynamiques post-thrombotiques.
- Dans le bilan de manifestations cliniques évocatrices d'un SPT, nous **suggérons** de réaliser une cartographie lésionnelle du réseau veineux profond.
- Nous **suggérons** de réaliser une cartographie superficielle à la recherche d'une insuffisance veineuse homo et controlatérale.
- Nous **recommandons** que l'exploration du réseau profond comporte un temps en décubitus dorsal comme pour toute exploration de thrombose de l'étage sural jusqu'à la veine cave inférieure, et un temps en orthostatisme en appui sur le membre controlatéral.
- Lorsque l'orthostatisme n'est pas réalisable, nous **suggérons** d'examiner la patient en décubitus dorsal et en proclive >15°.

2.5. Désobstruction des thromboses à la phase aiguë

2.5.A. Contexte

Au cours de la thrombose veineuse profonde (TVP), le traitement anticoagulant a pour objectif de bloquer l'extension du thrombus et d'empêcher sa migration pulmonaire. Il n'a pas d'effet direct sur la dissolution du thrombus. L'incidence du SPT après TVP est de 15 à 40 % à 6 mois – 2 ans (113, 125). La présence et la sévérité du SPT sont hautement prédictives de la qualité de vie à 2 ans après une TVP (125). L'extension anatomique du thrombus en ilio-fémorale est responsable d'une incidence de SPT à 2 ans > 50 % (125, 139) d'un SPT plus sévère, à l'origine de claudication veineuse et troubles trophiques (129). L'intérêt de la compression élastique dans la réduction du SPT reste discuté (114). Le développement du SPT est plus fréquent en cas de séquelles post-thrombotiques ou de reflux poplité (140-142). Une réduction > 50 % de la taille du caillot permet une diminution de 50 % de l'incidence du SPT (143, 144).

La désobstruction veineuse proximale ilio-fémorale a pour finalité la diminution du SPT. La thrombolyse guidée par cathéter, ou la désobstruction pharmaco-mécanique de 1ère génération a un taux de complication hémorragique grave trop important, comme pour la thrombolyse par voie générale (143).

2.5.B. Désobstruction veineuse ilio-fémorale en phase aiguë

2.5.B.1. Thrombolyse locale dirigée par cathéter (CDT)

Elle consiste en l'infusion locale d'un traitement thrombolytique par l'implantation au sein du caillot d'un cathéter fenêtré. L'infusion est généralement effectuée sur une durée de 6 à 24h. Le malade est monitoré sur le risque hémorragique (TCA, TQP, fibrinogène) et la régression du thrombus, amenant à un repositionnement régulier du cathéter. Les deux limitations à cette technique sont la durée de traitement (1-3 jours) et le taux de complications hémorragiques.

L'étude CAVENT (124) a randomisé 209 patients présentant un premier épisode de TVP ilio-fémorale, dans les 20 jours suivant l'apparition des symptômes, traités par CDT *vs* traitement anticoagulant standard. À 2 ans, 37 patients (41,1 %, IC 95 % 31,5-51,4) du groupe CTD *vs* 55 (55,6 %, IC 95 % 45,7-65) ($p < 0,05$) présentaient un SPT, soit une réduction de 14,4 % (IC 95 % 0,2-27,9). Dans le groupe CDT, on dénombrait 20 épisodes hémorragiques, dont 3 graves. Le bénéfice clinique est persistant à 5 ans (145), 43 % (IC 95 % 33-53) pour le groupe CDT *vs* 71 % (IC 95 % 61-79) de SPT ($p < 0,0001$), soit une réduction de 28 % (IC 95 % 14-42).

Une méta-analyse de 6 études (dont CAVENT) (3,2) rapporte à 6 mois, dans le groupe CDT et un taux plus faible d'obstruction résiduelle (OR 0,20, IC 95 % 0,09-0,44), une amélioration de la perméabilité ilio-fémorale (OR 5,77, IC 95 % 1,99-16,73) (146) (Tableau 5).

Seules deux études s'intéressent au SPT, l'une à 12 mois (147), l'autre, l'étude CAVENT, à 6 – 24 mois, puis à 5 ans (124, 145) et montrent une diminution de la fréquence du SPT (OR 0,49, IC 95 % 0,19-0,96) (Figure 5).

L'importante série de Bashir (148) ne montre pas de différence de mortalité entre CDT et anticoagulant, mais un surcroît de complications graves (embolie pulmonaire, hémorragies graves…, - Tableau 6) dans le groupe CDT.

Le CDT est également responsable d'un surcroît de complications hémorragiques majeures (OR 2,0, IC 95 % 1,62-2,2) (Figure 6).

Ces résultats sont consistants avec l'analyse de la Cochrane qui souligne également l'excès de complication hémorragique (149).

2.5.B.2. Désobstruction pharmaco-mécanique (PMT)

La PMT consiste en une désobstruction mécanique par fragmentation/aspiration du thrombus combinée à un traitement thrombolytique.

Les premières générations de CDT percutanée (PCDT) combinaient l'utilisation d'un CDT et d'une désobstruction mécanique. Une revue systématique de 16 séries rétrospectives (aucune étude contrôlée *versus* traitement anticoagulant), utilisant des techniques différentes de thrombectomie percutanée, a porté sur 511 procédures chez 481 patients (150). Ont été éliminées de la présente analyse les procédures reposant sur une thrombectomie chirurgicale première, une thrombectomie

endovasculaire seule, et une étude portant sur de la thrombolyse écho-guidée. Un succès technique (désobstruction > 50 %) est rapporté chez 83 à 100 % des patients. Ces approches permettent une réduction de 40-50 % de la quantité de thrombolytique utilisée et du temps de traitement comparé au CDT seul (151-154) (Tableau 7).

Cinq des 7 études rapportent l'utilisation d'un filtre cave ; aucune ne rapporte d'embolie pulmonaire. L'efficacité de cette approche thérapeutique est cependant mal connu ; l'effet sur le syndrome post-thrombotique n'étant pas ou mal documenté, par l'absence de données de durée de suivi et des modalités d'évaluation du SPT (aucune échelle de Villalta, ni de qualité de vie).

En revanche, malgré la diminution des doses de thrombolytique et de la durée d'infusion, l'incidence d'hémorragie grave reste très élevée (6 à 14 %) (152, 153, 155).

Les générations actuelles de PCDT consistent en la combinaison d'un traitement thrombolytique local *in situ*, conjointement à une désobstruction mécanique par fragmentation/aspiration du thrombus. Elles ont l'avantage de permettre un traitement endovasculaire complet en un temps opératoire et de réduire la dose de traitement thrombolytique utilisée. Là encore, l'efficacité sur la réduction du SPT est non ou mal évaluée (Tableau 8).

Cinq des 6 études rapportent l'utilisation de filtre cave. Sharifi et al (156) ont conduit à ce sujet-là un essai randomisé filtre *vs* non filtre au cours de désobstruction en phase aiguë sur 141 patients (PCDT, CDT…). Les auteurs rapportent une incidence d'EP symptomatique de 1,4 % (filtre) *vs*. 11,3 % (sans filtre) de la population totale (P = 0,048). On ne sait rien de l'effet de la technique de désobstruction utilisée (PCDT *vs*. CDT) sur l'incidence respective d'EP (Tableau 9). L'un des marqueurs les plus prédictifs de la survenue d'une EP est l'EP à l'admission.

2.5.B.3. Désobstruction PCDT *versus* CDT

Quatre études ont comparé PCDT vs CDT (Tableau 10).

2.5.B.4. Désobstruction CDT/PCDT *versus* anticoagulant

Trois études se sont intéressées à l'effet de la désobstruction *versus* traitement anticoagulant sur l'incidence du PTS (Tableau 11). Sharifi et al. (157) ont comparé dans une étude randomisée, l'efficacité /tolérance d'une procédure de désobstruction en phase aiguë à un traitement anticoagulant (AVK). Cent quatre-vingt-trois patients (âge moyen 61 ans) ont été randomisés et suivis à 30 mois. L'évaluation du SPT reposait sur un critère combiné, 2 symptômes nouveaux (i.e., douleurs, fourmillements, sensation de brûlure) plus les signes suivants : œdème plus reflux veineux au Doppler, hyperpigmentation ; ou ulcère (actif ou guéri). La désobstruction reposait là encore sur plusieurs procédés (PCDT, CDT…). Tous les malades du bras interventionnel recevaient un filtre cave.

Srinivas et al (158) ont mené une étude comparative non contrôlée évaluant l'efficacité /tolérance d'une procédure de désobstruction en phase aiguë par CDT couplée à une désobstruction mécanique (n = 25) à un traitement anticoagulant (AVK, n = 26). Dix-huit pour cent des malades ont reçu un filtre cave. Le taux d'événements secondaires est important dans le groupe instrumental (24 %) ; malheureusement il n'est pas rapporté dans le groupe comparateur. La perméabilité ilio-fémorale à 6 mois était de 80 % dans le groupe CDT/PCDT *vs* 23 % dans le groupe anticoagulant (p < 0,01). L'incidence de SPT (Villalta) était de 20 % dans le groupe CDT/PCDT *vs* 77 % dans le groupe anticoagulant (p < 0,01). L'incidence du SPT était significativement plus élevée dans le groupe anticoagulant (29,6 % - 6/88) comparée à l'interventionnel 6,8 % - 24/81, P = 0,001).

L'étude ATTRACT (159) est la plus importante menée dans ce domaine, ayant la validation de l'incidence du SPT selon Villalta comme critère de jugement principal. Six cent quatre-vingt-douze patients ont été prospectivement randomisés en phase aiguë entre procédure de désobstruction par CDT couplée à une désobstruction mécanique vs un traitement anticoagulant. Il n'y avait pas de différence dans l'incidence du SPT entre les 6ème et 24ème mois (47 % dans le groupe PDCT *vs* 48 % dans le groupe contrôle ; RR 0,96; IC 95 %, 0,82 -1,11 ; P = 0,56), bien qu'il y ait une réduction significative des PTS modéré à sévère (Villalta ≥ 10) (18 % *vs* 24 % dans le bras contrôle, RR 0,2, IC 95 %, 0,54, 0,97, p = 0,03). Cette étude comprend un certain nombre de limitations ; 43,4 % des thromboses étaient uniquement fémoro-poplitées, sans atteinte iliaque ; seuls 42,2 % des patients ont bénéficié d'une mesure mécanique, les autres étant traités par CDT seul ; la durée de fibrinolyse était encore d'environ 20h, y compris en cas de procédure mécanique associée ; enfin seuls 62 % des patients ont bénéficié d'une angioplastie, et 28 % d'un stenting associé.

2.5.C. Recommandations actuelles

Plusieurs sociétés savantes se sont positionnées sur le traitement interventionnel des thromboses proximales ilio-fémorales, avec des grades de recommandations faibles (exceptés pour les thromboses ischémiques) (Tableau 12).

En l'absence de thrombose ischémique

- Chez les patients avec une TVP proximale aiguë du membre inférieur, et en l'absence de données précises de la littérature, la désobstruction n'est pas indiquée en première intention.

Nous recommandons un traitement anticoagulant seul plutôt qu'une désobstruction.

- En cas d'absence d'amélioration symptomatique dans les 15 premiers jours et de critères de gravité (obstruction majeure, douleur, œdème) malgré un traitement anticoagulant bien conduit, nous suggérons une désobstruction interventionnelle en cas de TVP ilio-fémorale, pour certains patients sélectionnés* (IIaB, AHA 2011, Grade 2C AVF/SVS 2012) sous réserve des conditions ci-dessous : dans cette situation, le panel d'experts recommande que la prise en charge soit le fait d'équipes ayant une expertise sur cette technique, rassemblant Unité médicale

spécialisée et Unité interventionnelle, possédant des moyens appropriés avec une discussion individuelle de chaque cas. (IC, AHA 2011)

- Les critères de sélection des patients sont (IIb / B, AHA 2016) :

- TVP proximale (ilio-cave ou ilio-fémorale principalement) aiguë symptomatique datant de moins de 7 à 14 jours
- Présence d'un ou plusieurs critères de mauvaise tolérance: œdème, douleur, extension malgré un traitement anticoagulant bien conduit
- Patient présentant une espérance de vie > 1 an, en bon état général et présentant un risque hémorragique faible
- Nous recommandons que la conduite thérapeutique anticoagulante après la procédure soit la même qu'en l'absence de procédure :
- Le traitement anticoagulant doit être poursuivi au moins 3- 6 mois après la procédure.
- L'adjonction d'un traitement inhibiteur des fonctions plaquettaires est discutée au cas par cas par l'équipe en charge du patient.
- La durée de traitement anticoagulant doit être discutée indépendamment de la procédure, notamment en cas de thrombose index non provoquée (IIa / C, AHA 2011).
- La durée de traitement anticoagulant doit être discutée au cas par cas en cas de recanalisation incomplète.

En cas de thrombose ischémique

- Nous **recommandons** d'appliquer les recommandations internationales :
- Nous **recommandons** une revascularisation chez les patients présentant une thrombose ilio-fémorale ischémique avec mise en jeu de la vitalité du membre (AHA IC, AVF/SVS 1A)
- Nous **recommandons** en première intention une revascularisation par cathéter dirigé ou pharmacomécanique (AHA IC)
- En l'absence de possibilité de traitement endovasculaire, nous **recommandons** le transfert dans un centre « expert » (AHA IC)
- Une thrombectomie chirurgicale peut être envisagée par des chirurgiens expérimentés en cas de thrombose ilio-fémorale.

2.6. Compression et traitement du Syndrome Post-thrombotique (SPT)

Les résultats des essais thérapeutiques randomisés qui concernent la prévention du syndrome post-thrombotique par la compression élastique sont discordants. Il a semblé nécessaire à la SFMV de définir une position consensuelle pour la pratique clinique.

2.6.A. Les recommandations actuelles (Tableau 13)

En France, les recommandations de référence sont celles émises par l'Afssaps en 2009 (160). La prévention du SPT repose sur le port de chaussettes ou bas de compression veineuse élastique délivrant 30 à 40 mmHg à la cheville. Il est recommandé de les appliquer dès que possible après le diagnostic de TVP et l'instauration du traitement anticoagulant, pour une durée minimale de 2 ans (ou plus s'il persiste des symptômes).

Ces recommandations françaises reposent sur les résultats concordants de deux essais thérapeutiques randomisés en ouvert (116, 127). Ils montrent une réduction de la prévalence à deux ans du syndrome post-thrombotique de 58 et 48 % respectivement par rapport au bras comparateur sans compression élastique sur la même durée.

Sur le plan international, la recommandation de l'ACCP Chest 2016 (4) prend en compte la publication des résultats de l'essai SOX [5] qui ne montre pas de différence de prévalence du syndrome post-thrombotique à 2 ans entre le bras compression élastique 30-40 mm Hg cheville et un bras contrôle dont la pression à la cheville est de 5 mm Hg. Le libellé de la recommandation est « Chez les patients avec une TVP aiguë du membre inférieur, nous suggérons de ne pas utiliser en routine des bas de compression pour prévenir le SPT Grade 2B ». Les remarques qui y sont associées sont difficiles à comprendre en première lecture : *« Cette recommandation se focalise sur la prévention des complications chroniques du SPT et non sur le traitement des symptômes. Chez les patients avec des symptômes aigus ou chroniques, une étude de la compression graduée est souvent justifiée ».*

2.6.B. Histoire naturelle du SPT après une TVP proximale

Le SPT évalué par le score de Villalta varie au cours du temps. Le score de Villalta pondéré initial est de 8 puis diminue de moitié avant d'atteindre un plateau 1 à 2 ans après la TVP proximale (125). L'incidence du SPT sévère qui inclut l'ulcère veineux continue à augmenter et atteint 30 % des patients à 6 ans (161). La moitié des patients avec un SPT sévère avait un score initial modéré mais l'autre moitié avait d'emblée les critères d'un SPT sévère à l'inclusion dans la cohorte (125, 161). Dans le bras sans compression de l'étude d'Aschwanden, le taux incident de troubles trophiques post-thrombotiques est de 20 % à 3 ans (162). Les patients inclus sont indemnes de lésions cutanées initiales.

2.6.C. La compression élastique est-elle un traitement efficace des complications post-thrombotiques ? Résultats des essais thérapeutiques

Les résultats des différents essais thérapeutiques qui ont randomisé l'utilisation de la compression sont discordants. Les études de Brandjes (116) et de Prandoni (127) réalisées sans aveugle dans le mois suivant une TVP montrent une efficacité de la compression qui réduit de 50 % le SPT modéré ou sévère (Villalta qualitatif 1/0 ou Villalta pondéré) à cinq et deux ans respectivement. L'observance (port de la compression plus de 80 % du temps) déclarée par le patient est supérieure à 80 % dans les deux études.

L'étude Sox réalisée en aveugle, (le bras comparateur utilise une compression de 5 mm Hg à la cheville) ne retrouve aucun bénéfice de la compression (114). Les biais principaux de cette étude sont un taux d'observance très faible dans les deux bras, une définition du groupe observant peu discriminante (port de la compression au moins trois jours par semaine lors d'au moins 3 des 5 visites du protocole) et un taux de violation de protocole lié à l'utilisation d'une autre compression dans le bras comparateur dit placebo (de 6,1 à 7,4 % des patients selon les consultations) contre

1,8 à 4,7 % selon les consultations dans le bras compression active. Ce taux de violation est important et pourrait participer à l'explication d'un taux de SPT plus faible dans le bras comparateur. Le taux d'observance des patients (69,1 et 55,6 %) dans les deux bras est nettement inférieur à celui des études précédentes. L'effet du défaut d'observance sur l'efficacité a été rapporté dans un autre essai (112).

Trois essais ont été réalisés après une période d'observation d'un an sans traitement (8) ou après une période de traitement compressif de 6 mois (112) ou après un an avec ou sans compression sur décision du médecin investigateur (163). L'étude de Ginsberg ne retrouve pas de bénéfice de la compression et utilise un critère de jugement peu sensible (117). L'étude de Aschwanden (162) utilise un critère incident (troubles trophiques post-thrombotiques) moins sujet au biais d'évaluation des troubles fonctionnels en ouvert mais l'étude manque de puissance. La compression diminue de 40 % l'incidence du critère physique dans le bras traité.

Un essai thérapeutique compare l'efficacité d'une compression élastique en bas jarret à celle d'un bas cuisse pour un même niveau de compression à la cheville après une première TVP. La prévalence du SPT est identique (35,6 *vs* 32,6 %) avec plus d'effets indésirables amenant à plus d'arrêt du traitement en cas de bas cuisse (21,5 *vs* 13,6 %) (126).

Une « systematic review » Cochrane a identifié 10 essais contrôlés randomisés regroupant un total de 2361 participants et évaluant une thérapie de compression. Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de ces essais était mauvaise. Cinq études ont été incluses dans une méta-analyse. L'utilisation de bas de contention élastiques a permis une diminution cliniquement significative de l'incidence du SPT (risque relatif (RR) 0,62, intervalle de confiance (IC) à 95 % de 0,38 à 1,01 ; P = 0,05 ; 1393 participants ; 5 études ; données de mauvaise qualité), aucune réduction de l'incidence des SPT sévères (RR 0,78, IC 95 % 0,53 à 1,15 ; P = 0,21 ; 1224 participants ; 4 études ; données de mauvaise qualité), et n'a produit aucune différence claire dans la récidive des TVP (RR 0,94, IC 95 % 0,69 à 1,28 ; 1212 participants ; 4 études ; P = 0,69 ; données de mauvaise qualité) (164).

2.6.D. Peut-on identifier des patients avec différents niveaux de risque de SPT?

2.6.D.1. Population à faible risque de SPT

L'essai de Ginsberg observe un bras de 120 TVP proximales symptomatiques ou asymptomatiques (dépistées après chirurgie) sans SPT ni reflux à un an (douleur et œdème veineux depuis un mois). L'incidence du SPT (douleur et œdème veineux depuis un mois) à 55 mois est de 5 % seulement (3,7 % pour les TVP asymptomatiques) (117). Dans cette même étude, en présence d'un reflux post-thrombotique asymptomatique (47 patients), 4,7% des patients présentent un SPT symptomatique à 57 mois. Après une première TVP proximale symptomatique avec un score de Villalta inférieur à 4 à un mois, le score de Villalta reste inférieur à 4 pour 32 % de la population observée à 2 ans (125).

2.6.D.2. Les facteurs de risque du SPT (112)

Les principaux facteurs de risque de l'apparition d'un SPT sont la récidive de TVP ipsilatérale qui multiplie le risque par 3 à 6 (125, 127, 165), la localisation ilio-fémorale plutôt que poplitée (135), l'âge avec une augmentation de 30 % du risque de SPT tous les 10 ans (125), une obésité (135, 166), la qualité de l'anticoagulation (167, 168).

Les facteurs prédictifs indépendants du SPT sont le score de Villalta supérieur ou égal à 5 à un mois (125, 169) ; le thrombus résiduel et des D-dimères élevés (141, 170).

2.6.D.3. Thrombose veineuse profonde distale

Il n'existe pas de données dans la littérature estimant l'incidence ou la prévalence d'un SPT après une thrombose veineuse profonde distale.

2.6.D.4. En cas de prescription, quelle est la durée optimale de l'application d'une compression élastique après une TVP proximale

La durée du traitement des essais thérapeutiques varie de 2 (114, 127) à 5 ans (116). Les études observationnelles montrent que les complications cutanées augmentent jusqu'à 6 ans après la survenue de la TVP (161). Les essais de prévention précoce ou à moyen terme du SPT ont des durées d'observation inférieures à 6 ans qui ne permettent pas d'étudier avec la puissance requise la prévention des séquelles cutanées tardives et en particulier des ulcères de jambe.

2.6.E. Quelle compression élastique prescrire ?

2.6.E.1. La compression utilisée dans les essais (Tableau 13)

Dans le travail princeps de Brandjes (116) les bas utilisés étaient des produits sur mesure tricotés sur métier à plat (donc plutôt rigides) délivrant une pression de 40 mmHg à la cheville soit une classe 4 française. Ils étaient utilisés à partir de la 2ème-3ème semaine suivant l'instauration du traitement et pour une durée de 2 ans. Le bénéfice était une réduction de 58 % du SPT.

Dans les essais thérapeutiques de Prandoni (126, 127), les chaussettes ou bas utilisés étaient des produits de prêt-à-porter tricotés sur métier à plat délivrant une pression de 30 à 40 mmHg à la cheville soit une classe 3 à 4 française. Ils étaient utilisés dès la 1ème semaine suivant l'instauration du traitement et pour une durée de 2 ans. Le bénéfice était une réduction de 48 % du SPT.

Dans l'étude de Aschwanden (162), les chaussettes ou bas utilisés étaient des produits de prêt à porter tricotés sur métier à plat délivrant une pression de 26 à 36 mmHg à la cheville soit une classe 3 française. Le bénéfice était une réduction de 35 % de l'incidence du SPT.

Dans l'étude Sox, les bas utilisés étaient des bas jarrets de compression de classe de 30 à 40 mmHg prêt à porter en coton avec un avant-pied ouvert (114).

Aucune étude de prévention du SPT n'a été réalisée avec des chaussettes ou des bas de compression élastique affichant moins de 25 mmHg à la cheville (classe 2 française) après une TVP symptomatique. Aucune étude de dose n'a été réalisée dans ce domaine ni aucune étude testant des dispositifs médicaux différents, comme une pression au mollet et non à la cheville ou le tissage à plat *vs* le tissage circulaire.

Dans la prévention du SPT, nous suggérons :

- de ne pas prescrire systématiquement une compression après une TVP proximale.
- de ne prescrire de compression élastique qu'en présence de signes d'insuffisance veineuse chronique après une TVP des membres inférieurs.
- aucune recommandation de compression ne peut être réalisée à ce jour pour les patients présentant une TVP distale en l'absence de résultats de l'étude Cactus-PTS. Cependant, nous suggérons par analogie à la TVP proximale, de traiter les signes d'IVC des deux membres inférieurs

Durée de la compression :

- Après une TVP proximale, nous **suggérons** qu'une compression élastique soit maintenue tant que les signes d'IVC persistent.
- Nous **suggérons** que la compression soit portée sur les deux membres en cas d'IVC contro-latérale et quelle qu'en soit l'étiologie.
- Nous **suggérons** de vérifier que la compression élastique soulage efficacement les complications précoces (œdème et douleur) avant tout renouvellement de prescription.
- En cas d'inefficacité de la compression, nous **recommandons** de s'assurer l'observance, et suggérons de majorer la force de compression et de rechercher une cause aggravante sous-jacente (syndrome obstructif, reflux) qui pourrait relever d'une alternative thérapeutique.

Type de compression élastique

- Nous **suggérons** des bas jarrets plutôt que des bas cuisses
- Aucune suggestion de texture de dispositif (tissé à plat ou circulaire) ne peut être réalisée à ce jour
- Nous **ne recommandons pas** de niveau de pression à la cheville en l'absence d'études comparatives directes et dans l'attente des résultats de l'essai thérapeutique comparatif CELEST.

Figure 4 Évaluation du score de Villalta : guide visuel. ***Determination of the Villalta score: visual guide***

	Œdème	Hyperpigmentation	Ectasie veineuse	Rougeur	Induration de la peau	Douleur à la compression du mollet	Ulcère
Aucun ou minime	- Aucune perte des points osseux - Pas de marques à la pression sur la cheville ou le tibia	- Aucune	- Aucune veinule ou varicosité	- Couleur normale de la jambe	- La peau du tibia et de la cheville n'est pas épaissie et est librement mobile sur les tissus sous-cutanés ou les structures osseuses	- Aucune	Il est côté comme présent ou absent. L'ulcère est typiquement localisé sur la zone médiale du bas de la jambe et peut être ouvert ou fermé
Léger	- Perte minime des points osseux - Marques superficielles à la pression sur la cheville ou le tibia	- Légère coloration brunâtre tachetée autour de la cheville	- Quelques veinules rouges pâles ou faiblement violacées autour de la cheville et au niveau de la zone du pied	- Légère rougeur du pied ou du tiers inférieur de la jambe	- La peau du tibia et de la cheville est légèrement épaissie ou adhère légèrement aux tissus ou aux structures osseuses	- Présente : le patient dit que la douleur est faible en intensité	
Modéré	- Gonflement notable et perte des points osseux - Marques modérées à la pression sur la cheville ou le tibia	- Coloration brunâtre évidente autour de la cheville et le bas du tibia	- Veinules violacées importantes autour de la cheville et de la zone du pied	- Rougeur modérée du pied ou du tiers inférieur de la jambe	- La peau du tibia et de la cheville est modérément épaissie ou adhère modérément aux tissus ou aux structures osseuses	- Présente : le patient dit que la douleur est modérée en intensité	
Sévère	- Gonflement important et perte des points osseux - Marques profondes à la pression sur la cheville, le tibia ou le genou	- Tâches de couleurs brun foncé confluentes autour de la cheville et du tibia	- Nombreuses veinules ou varicosités violacées confluentes et importantes autour de la cheville, du tibia et ailleurs sur la jambe	- Rougeur prononcée ou coloration violacée du pied et du tiers inférieur de la jambe	-La peau du tibia et de la cheville est très épaissie ou adhère fortement aux tissus ou structures osseuses	- Présente : le patient dit que la douleur est forte en intensité	
Remarque : Les signes peuvent être moins apparents chez des patients à la peau brune ou noire.							

Figure 5 - Risque de SPT chez des patients traités par thrombolyse locale dirigée par cathéter plus anticoagulant versus anticoagulant seul. Risk of PTS in patients treated with local catheter-directed thrombolysis plus an anticoagulant versus an anticoagulant alone.

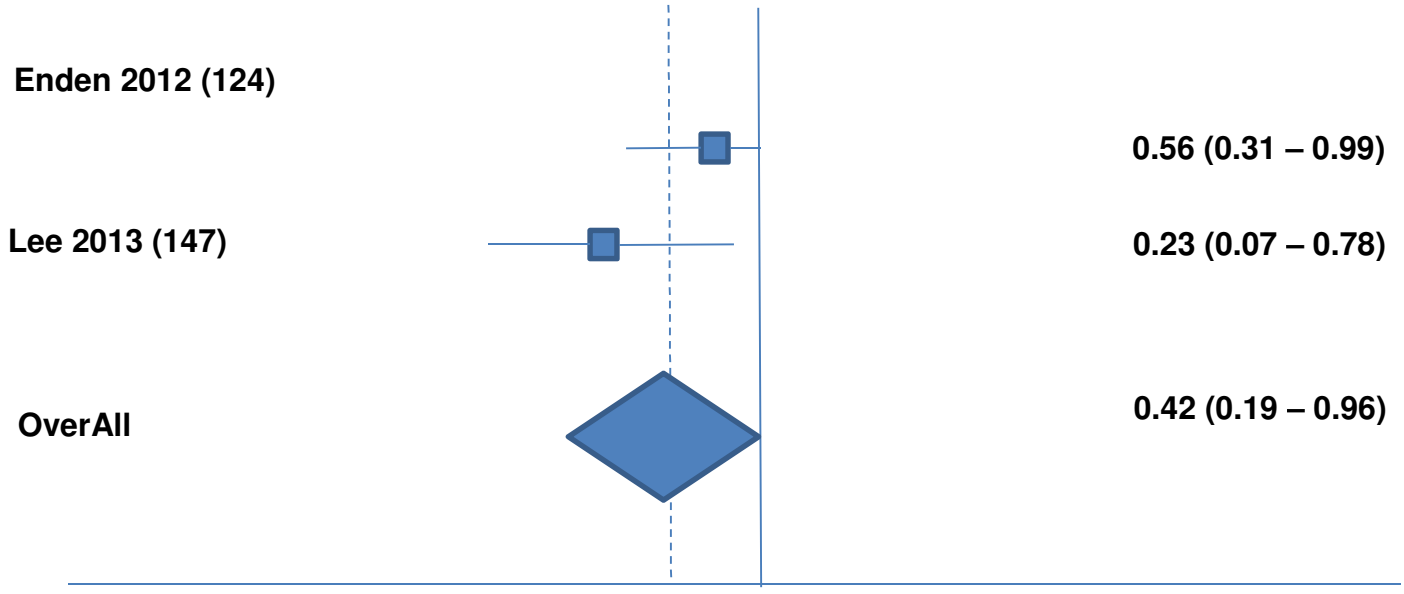


Figure 6 : Risque hémorragique patients traités par thrombolyse locale dirigée par cathéter plus anticoagulant versus anticoagulant seul. Bleeding risk in patients receiving local catheter-directed thrombolysis plus anticoagulant treatment versus anticoagulant treatment alone.

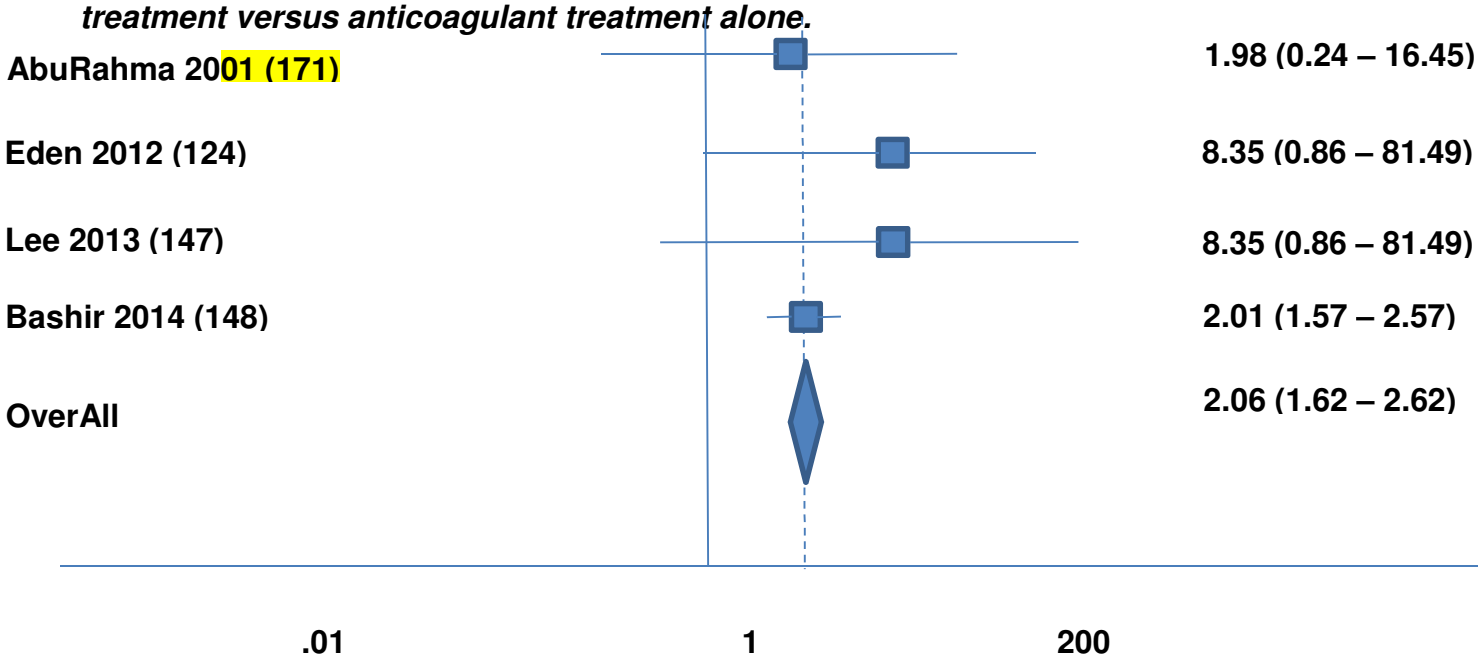


Tableau 4 : Score de Villalta pour diagnostiquer le SPT (118). Use of the Villalta score to diagnose PTS (118)

Pour chaque symptôme ou signe, des points sont attribués : 0=absent, 1=léger, 2=modéré, 3=sévère			
Symptômes subjectifs	**Cotation De 0 à 3**	**Signes Objectifs**	**Cotation De 0 à 3**
Lourdeurs de jambes		Œdème pré tibial	
Douleurs des membres inférieurs		Induration cutanée (hypodermite scléreuse)	
Crampes		Hyperpigmentation	
Prurit		Nouvelles dilatations veineuses (cliniques)	
Paresthésies		Rougeur (érythème, dermo-hypodermite)	
		Douleur à la compression du mollet	
Sous-total 1		**Sous-total 2**	

Le score de Villalta s'élève à : *(Sous-total 1 + sous-total 2)*		**Définition du syndrome post-thrombotique (SPT) :** **Score < 5 = absence de SPT** **Score entre 5 et 9 = SPT léger** **Score entre 10 et 14 = SPT modéré** **Score ≥ 15 ou ulcère veineux non cicatrisé présent = SPT sévère**
Ulcère veineux : ☐ Absent ☐ Présent *Si ulcère veineux non cicatrisé présent et score < 15 : alors score total sera = 15* *Si ulcère veineux non cicatrisé présent et score ≥ 15 : on garde le score total du tableau*		

Tableau 5 : Thrombolyse locale dirigée par cathéter : métanalyse (146). Local catheter-directed thrombolysis: metanalysis (146)

Etude	Nombre	Groupes	Critère de jugement	Suivi
AbuRahma 2001 (171)	51	CDT + Ac vs Ac	Perméabilité, fonction veineuse, complications	5 ans
Elsharawy 2002 (172)	35	CDT + Ac vs Ac	Perméabilité, fonction veineuse, complications	6 mois
Enden 2009 (173)	103	CDT + Ac vs Ac	Perméabilité, fonction veineuse, complications	6 mois
Enden 2012 (124)	189	CDT + Ac vs Ac	Perméabilité, SPT, récidive, complications	2 ans
Lee 2013 (147)	53	CDT + Ac vs Ac	Perméabilité, fonction veineuse, SPT, récidive, complications	15 mois
Bashir 2014 (148)	53	CDT + Ac vs Ac	Mortalité, complication	6 ans

Tableau 6 : Évolution des patients après CDT et anticoagulant, ou anticoagulant seul, dans les groupes appariés sur le score de propension (148). Patient outcomes after CDT plus anticoagulant treatment, or anticoagulant treatment alone, in groups matched for propensity score (148)

Évolution	**CDT[a] (n = 3594)**	**Anticoagulation[a] (n = 3594)**	**OR ($IC_{95\%}$)[b]**	**p**
Décès	42 (1,2)	31 (0,9)	1,41 (0,88-2,25)	0,15
EP	642 (17,9)	408 (11,4)	1,69 (1,49-1,94)	< 0,001

Transfusion sanguine	397 (11,1)	234 (6,5)	1,85 (1,57-2,20)	< 0,001
Saignements gastro-intestinaux	59 (1,6)	56 (1,6)	1,08 (0,75-1,57)	0,67
Hémorragie intracrânienne	32 (0,9	12 (0, 3)	2,72 (1,40-5,30)	0,3
Hématome	86 (2,4)	20 (0,6)	4,54 (2,78-7,41)	< 0,001
Filtres caves	1250 (34,8)	561 (15,6)	2,89 (2,58-3,23)	< 0,001
Durée de séjour hospitalier, moy, (DS), J	7,23 (5,80)	5,02 (4,67)	2,27 (1,49-1,94)	< 0,001
Coût, moyen (DS), $	85 094 (59 121)	28 164 (42 067)	57 417 (54 796-60 037)[c]	< 0,001
[a] : sauf indication contraire, les données sont exprimées en nombre (pourcentage) de patients. [b] : OD ajusté pour la race. [c] : Différence estimée entre les 2 groupes.				

Tableau 7 : Données des études de PMT avec CDT (1ère génération). Data from studies assessing PMT combined with CDT (first generation)

Auteur	**Nbre patients**	**Age médian**	**Suivi (mois)**	**% lyse (Gr I, II, III)**	**SPT**	**Récidive TVP**	**Thrombolyse associée**
Kasirajan 2001 (174)	17	41	8.9	41/35/24	//	49% (11 mois)	CDT 9/13
Vedantham 2002 (152)	20	52,6	//	46/46/8	//	4%	CDT 20/20
Vedantham 2004 (153)	18	49,7	19,8	17/52/31	0	0	CDT 18/18
Cynamon 2006 (175)	24	43	5.3	50 (I+II) / 50	0	8.3%	CDT 8/24
Lee 2006 (154)	25	56	16	100 %	//	0	CDT 20/25
Rao 2009 (155)	43	48,4	5	91 % (I+II)	//	0	CDT 37 %
Shi 2009 (176)	16	53	//	75 %	5,6 %	5,6 %	CDT 100 %

Tableau 8 : Données des études de PMT avec PCDT de nouvelle génération. Data reported in studies evaluating PMT with new-generation PCDT

Auteurs	**Étude**	**Nbre patients**	**Age médian**	**Suivi (mois)**	**% lyse (Gr I, II, III)**	**SPT**	**Récidive TVP**
Bush 2004 (177)	Prospectif non contrôlé PCDT	23	52	10,2	35 % (I+II) / 65 %	//	13 %
Lin 2006 (178)	Rétrospectif PCDT *vs* CDT	93	45	13	25 % (I+II) / 75 % (PCDT)	//	6,5 %
Kim 2006 (151)	Rétrospectif PCDT *vs* CDT	67	43	//	PMT+CDT > CDT	0	0
Arko 2007 (179)	Prospectif non contrôlé PCDT	30	50,9	6,2	100 %	//	0

Park 2014 (180)	Rétrospectif PCDT vs CDT	90	60	16	100 %	//	0
Huang 2015 (181)	Rétrospectif PCDT *vs* CDT	39	63	12	81 % (PCDT)		0

Tableau 9 : Efficacité et tolérance des études de PMT (PCDT de nouvelle génération). Efficacy and safety reported in studies on PMT (new-generation PCDT)

Auteur	Incidence EP	Saignement nécessitant une transfusion
Bush 2004 (177)	0	0
Lin 2006 (178)	0	2 % (CDT)
Kim 2006 (151)	4 %	5,3 % (PCDT) / 7,7 % (CDT)
Arko 2007 (179)	17 % (asymtomatique)	0
Park 2014 (180)	2,2 %	2,7 %
Huang 2015 (181)	0	0

Tableau 10 : Étude comparant la PCDT à la CDT. Studies comparing PCDT with CDT.

	Lin 2006 (178)		Kim 2006 (151)		Park 2014 (180)		Huang 2015 (181)	
	PCDT N = 52	CDT N = 46	PCDT N = 19	CDT N = 26	PCDT N = 30	CDT N = 45	PCDT N = 16	CDT N = 18
Age	?	?	53 (21)	43 (13)	50.9 (17,8)	62.5 (14,6) P = 0,008	62.7 (10,1)	64.1 (15,4) NS
Filtre cave	?	?	?	?	100 %	91 %	?	?
Perméabilité III II I			 16 (84,2 %) 5 (15.8) 0	 21 (80,4 %) 3 (11.5)				
PTS	?	?	?	?	Villalta Initial 7,8 (3,1) 12M 4,9 (4,2)	Villalta initial 8,6 (5,9) 12M 4,2 (3,4) NS	Villalta 12M 2.06 (2,9)	Villalta 12M (5,06 (4,1) P = 0,03
EP	?	?	1 (5.3%)	1 (3,8 %)	0	1	0	0
Saignement majeur	0 (0,2 CGR)	1 (1,2 CGR, P < 0,05)	1 (5.3%)	2 (7,7 %)	1	1	0	0

Tableau 11 : Désobstruction CDT/PCDT* versus *anticoagulant. Thrombolysis by CDT/PCDT versus anticoagulant treatment

	Srinivas 2014 (158)	Sharifi 2012 (157)	Vedantham (159)

	CDT + PMT (n = 27)	AVK (n = 28)	PCDT, CDT… (n = 91)	AVK (n = 92)	PCDT, CDT… (n = 336)	AVK (n = 355)
Âge moyen	39 (16)	53 (17)	61 (11,3)	61 (11.2)	52 (10)	53 (10)

		P < 0,03				
EP	N = 4 (15 %)	?	N = 1 (1,1 %)	N= 7 (7,6 %) NS	?	?
Hémorragie grave	N = 4 (15 %)	?	N = 2 (2,2 %)	N = 1 (1,1 %)	19 (5.7%)	13 (3.7%)

Tableau 12 : Recommandations internationales. International recommendations

Indication	Recommandations	Grade / Auteur	
phlegmasia cerulea	Une CDT ou une PCDT devraient être proposées aux patients avec une thrombose veineuse profonde ilio-fémorale associée à un risque ischémique du membre (ie, phlegmasia cerulea dolens)	I /C AHA 2011 (182)	Grade I : bénéfice >>>> risque, le traitement doit être proposé ; niveau C : consensus d'experts
	Nous recommandons des stratégies précoces d'élimination du thrombus comme traitement de choix chez les patients présentant une ischémie veineuse aiguë due à une thrombose veineuse profonde ilio-fémorale avec ou sans thrombose veineuse fémoro-poplitée associée (*dolens phlegmasie de cerulea*)	1A AVF/SVS 2012 (183)	Bénéfice >> risque ; essais randomisés ou larges séries observationnelles (recommandation forte)
Thrombose aiguë ilio-fémorale	Les patients avec une TVP profonde ilio-fémorale arrivant dans un centre qui ne pratique pas la thrombolyse endovasculaire doivent être transférés vers un centre ayant cette expertise si l'indication d'une thrombolyse endovasculaire est portée. Une CDT ou une PCDT comme traitement de première ligne chez les patients avec une thrombose ilio-fémorale aiguë est légitime pour éviter le syndrome post-thrombotique chez des patients sélectionnés à faible risque de complication hémorragique La mise en place d'un stent dans la veine iliaque pour traiter les lésions obstructives après CDT, PCDT ou thrombectomie chirurgicale peut être envisagée.	I/C AHA 2011 (182) IIa / B AHA 2011 (182) IIa / C AHA 2011 (182)	Grade Iia : bénéfice >> risque « Le traitement peut être raisonnablement proposé ». Niveau B : essais non randomisés. Niveau C : consensus d'experts Grade 2C :

	Nous suggérons une stratégie de retrait précoce du thrombus chez des patients sélectionnés répondant aux critères suivants (cf. infra)	Grade 2C AVF/SVS 2012 (183)	bénéfice/risque non démontré : études observationnelles, case report… (recommandation faible, traitement alternatif)
	La thrombolyse dirigée par cathéter (CDT) et la thrombolyse pharmaco-mécanique dirigée par cathéter, dans des centres expérimentés, peuvent être envisagées chez certains patients présentant une thrombose veineuse proximale aiguë, (<14 jours), étendue symptomatique, ayant une bonne capacité fonctionnelle, une espérance de vie ≥ 1 an et une faible risque de saignement (classe IIb, niveau de preuve B). 2. L'anticoagulation systémique doit être fournie avant, pendant et après le CDT et la thrombolyse pharmaco-mécanique dirigée par cathéter (classe I, niveau de preuve C). 3. L'angioplastie par ballonnet avec ou sans stent des lésions veineuses anatomiques sous-jacentes peut être envisagée après CDT et PCDT comme moyen de prévenir la récidive et le syndrome post-thrombotique (classe IIb, niveau de preuve B). La thrombolyse dirigée par cathéter (CDT) et la thrombolyse pharmaco-mécanique dirigée par cathéter, peut-être envisagée dans des centres expérimentés, chez certains patients avec une TVP proximale aiguë (≤14 jours) symptomatique, étendue, qui ont une bonne capacité fonctionnelle, au moins 1 an d'espérance de vie, et un faible risque de saignement (classe IIb, niveau de preuve B)	AHA 2014 (113) IIb / B) AHA 2016 (184)	Grade IIb : bénéfice ≥ risque , « le traitement peut être envisagé » ; Niveau : études non randomisées

Tableau 13: Résumé des essais thérapeutiques (compression). Summary of investigational trials (compression)

1er auteur des essais Année de publication	Méthodologie	Critère de jugement	Délai d'inclusion/ TVP Prox	Type de TVP proximale	Compression (mmHg)	Durée du suivi (mois)	Nombre de patients (n)	SPT Compression + (%)	SPT Compression - (%)
A Distance									
Ginsberg J et al. 2001 (117)	Algorithme de traitement Bas placebo	Critère de Ginsberg	12 mois	Toute TVP	20-30 30-40 ?	12	202	0 61,1 -	4,3 58,8 5,0
Aschwanden et al. 2008 (162)	Ouvert	CEAP C4-C6	6 mois	Toute TVP	26-36 -	36	169	13,1	20,0
Octavia et al. 2016 (163)	Ouvert	Score de Villalta	12 mois	Toute TVP	36-46 -	12	518	13,0	20,0
Phase aiguë									
Brandjes et al. 1997 (116)	Ouvert	Score de Villalta	15 à 21 jrs	1ere TVP	40 -	76	315	20,0 11,0	47,0 23,0
Prandoni et al. 2004 (127)	Ouvert	Score de Villalta	7 jrs	1ere TVP	30-40	50	180	24,5	49,1
Prandoni et al. 2012	Aveugle	Score de Villal	5-7 jrs	1ere TVP	Bas jarret 30-40	36	267	Bas jarret 35,6 vs	-

(126)		ta			vs bas cuisse 30-40			bas cuisse 32,6	
Kahn et al. 2014 (114)	Bas placebo	Critère de Ginsberg	15 jrs	1ere TVP	30-40 5	18	806	14,2	12,7

4. Prise en charge thérapeutique de la thrombose veineuse superficielle (TVS)

4.1. Problématique

La thrombose veineuse superficielle (TVS) est une affection commune qui fait partie de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Elle représente l'affection la moins étudiée de la maladie thromboembolique veineuse puisque peu d'études se sont intéressées à cette pathologie et les données de la littérature sont relativement pauvres dans ce domaine (185). Elle est considérée comme une pathologie plutôt bénigne mais des études récentes remettent en cause cette idée, d'une part du fait de facteurs de risque communs avec les thromboses veineuses profondes mais également de l'association fréquente avec une TVP ou une embolie pulmonaire (186). Le caractère évolutif et volontiers récidivant pose également un problème.

Plusieurs études observationnelles ont montré un lien entre TVS et TVP puisqu'environ 25 % des patients présentant une TVS symptomatique ont une TVP associée, ce qui justifie un diagnostic précoce et complet (187, 188). Cependant, l'incidence de la TVS reste peu connue. Plusieurs études rétrospectives suggéraient une incidence supérieure à celle de TVP mais une étude française récente en population générale montre que son incidence est plus proche de celle de l'embolie pulmonaire (186, 189). Le diagnostic est le plus souvent clinique mais doit être systématiquement conforté par un examen écho-Doppler à la recherche d'une thrombose veineuse profonde associée. En 2010, un essai thérapeutique (Calisto) a montré le bénéfice d'un traitement par fondaparinux 2,5 mg (1 injection/jour) pendant 45 jours pour traiter les thromboses veineuses superficielles afin d'éviter les extensions, les récidives et ce avec une bonne tolérance clinique (190). Avant Calisto, le traitement de la TVS reposait sur la compression veineuse, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et une anticoagulation selon des schémas thérapeutiques divers (191). Dans certains cas la chirurgie pouvait également être proposée. Dans l'essai thérapeutique Calisto, les critères d'inclusion proposés pour obtenir une population homogène ont fait que de nombreuses questions restent posées quant aux autres localisations et autres circonstances de survenue en particulier la femme enceinte, l'insuffisant rénal et les thromboses veineuses superficielles récidivantes ou de longueur plus petite que 5 cm.

En préambule, nous **recommandons** de réaliser un écho-Doppler veineux complet des membres inférieurs à la recherche d'une thrombose veineuse profonde associée en cas de suspicion de TVS**.**

4.2. Place des anticoagulants en cas de thrombose veineuse superficielle

Il faut proposer un traitement anticoagulant chez les patients porteurs d'une TVS. En effet, les résultats de l'étude Calisto ont permis une AMM dans l'indication du traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte sans thrombose veineuse profonde associée (190). Les recommandations internationales suggèrent donc de traiter les thromboses veineuses superficielles de plus de 5 cm de

longueur avec du fondaparinux à la dose de 2,5 mg ou des héparines de bas poids moléculaire plutôt que de ne pas donner de traitement (grade 2B) et suggèrent d'utiliser le fondaparinux plutôt que les héparines de bas poids moléculaire (grade 2C) (4). Avant l'étude Calisto, les recommandations de l'AFSSAPS publiées en 2009 étaient de faible grade et suggéraient une anticoagulation à doses faibles pendant 7 à 30 jours associée à une compression veineuse (accord professionnel) et des anti-inflammatoires non stéroïdiens par voie locale et non par voie générale (grade C). Les anticoagulants à dose curative n'étaient pas recommandés pour la thrombose veineuse superficielle (grade C) sauf pour les TVS étendues à la jonction saphéno-fémorale. Lorsqu'un traitement par fondaparinux ou HBPM était mis en place, il était suggéré de traiter 7 à 30 jours (accord professionnel). La place de la chirurgie était limitée puisqu'elle n'était pas recommandée en première intention (grade C) mais pouvait être discutée pour les TVS étendues à la jonction saphéno-fémorale (192). L'indication du fondaparinux dans la TVS repose sur l'étude Calisto et a montré une réduction des évènements thromboemboliques symptomatiques dans le groupe des patients recevant le fondaparinux puisqu'un facteur combiné de récidive de TVP, d'embolie pulmonaire ou d'extension de la TVS à moins de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale ainsi que de récidive de la TVS était de 1,2 % dans le groupe fondaparinux contre 6,3 % dans le groupe placebo au bout de deux mois et demi de suivi après un diagnostic de TVS isolée. L'incidence d'hémorragie majeure était identique dans les deux groupes de traitement en fin de période (190).

Les résultats de l'étude Calisto justifient donc les recommandations actuelles qui suggèrent de traiter les thromboses veineuses superficielles de plus de 5 cm de longueur et situées à plus de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale, symptomatiques, pendant 30 à 45 jours.

De nombreuses questions restent posées et nous allons les analyser dans la suite de ce document.

4.3. Caractère non provoqué ou provoqué de la thrombose veineuse superficielle

Pour parler de thrombose veineuse superficielle non provoquée, il convient d'examiner le patient et de mettre en évidence l'absence de facteurs de risque déclenchant facilement individualisables. La TVS provoquée partage de nombreux facteurs de risque avec la thrombose veineuse profonde, à savoir l'âge supérieur à 65 ans, l'obésité, un cancer actif, un antécédent thromboembolique, la grossesse, la prise de contraceptifs oraux ou de traitements œstro-progestatifs, la chirurgie récente ou des maladies plus rares comme la maladie de Behçet ou maladie de Buerger. Le principal facteur associé est la présence de varices des membres inférieurs qui y est associée de façon très fréquente (entre 80 et 90 % des cas). Typiquement, la thrombose veineuse superficielle touche les femmes âgées, avec indice de masse corporelle élevé et insuffisance veineuse chronique. On peut donc considérer comme thrombose veineuse superficielle non provoquée lorsqu'elle survient en l'absence des facteurs de risque précités associés (193-195).

Définition des TVS non provoquées/provoquées

La TVS non provoquée est définie par l'absence de facteur déclenchant

La TVS provoquée se définit par la présence de facteurs de risque (immobilisation, cancer, chirurgie…)

L'existence de varices est un facteur de risque de TVS

4.4. Traitement des TVS

Il n'y a pas de donnée dans la littérature permettant de proposer un traitement prolongé aux patients présentant des TVS non provoquées. Les facteurs de risque identifiés dans l'étude Post et Optimev pour évaluer les récidives thromboemboliques à trois mois sont principalement : le sexe masculin et le fait d'être hospitalisé (analyse multivariée Optimev). La mortalité à trois mois était supérieure dans le groupe de patients avec TVS sur « veine saine » par rapport au TVS sur veine variqueuse mais l'association à une TVP était plus importante dans le groupe « veine saine » et pouvait être un facteur de confusion (188).

Dans l'étude Post, l'antécédent thromboembolique, le sexe masculin, la présence d'un cancer et l'absence de varices étaient des facteurs de risque de récidive. Il n'y a donc pas dans la littérature d'argument pour proposer une augmentation de la durée du traitement chez les patients présentant une TVS non provoquée. La recherche d'un cancer, d'une maladie inflammatoire et, selon le contexte, d'une thrombophilie peut se justifier dans certains cas (187).

De même aucune donnée de la littérature ne confirme l'intérêt d'augmenter les doses de traitement pour améliorer l'évolution de la thrombose (196).

En l'état actuel des connaissances, il est prématuré de proposer un traitement des TVS par un anticoagulant oral direct.

En cas de TVS récidivante, nous ne disposons d'aucune donnée sur le risque de récidive au-delà du deuxième épisode avec les données épidémiologiques dont nous disposons.

En cas de récidive de thrombose veineuse superficielle non provoquée, il n'y a pas lieu de proposer un traitement au long cours chez les patients. Les facteurs de risque pouvant être associés à une récidive sont essentiellement le sexe masculin, l'antécédent de maladie thromboembolique veineuse et le cancer. Dans ces conditions et notamment en ce qui concerne le cancer, un traitement spécifique sera proposé (cf. infra). Pour les autres facteurs de risque, on peut discuter un traitement plus prolongé au cas par cas. Enfin, en ce qui concerne les données sur les thromboses veineuses sur veine non variqueuse, les données sont contradictoires et ne permettent pas de proposer une attitude spécifique. Il n'y a pas de données permettant de modifier les doses de traitement anticoagulant pour obtenir une meilleure efficacité.

En cas de premier épisode ou de 1ère récidive de TVS symptomatique isolée de plus de 5 cm de longueur, située à plus de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale (critères de Calisto), sans facteur de risque, nous **recommandons** de traiter le patient avec une anticoagulation utilisant le fondaparinux 2,5 mg (1 injection/jour) pendant une durée de 45 jours.

Il n'y a pas lieu d'utiliser de dose de charge, ni d'augmenter la durée de traitement.

En cas de TVS symptomatique survenant sur une veine non variqueuse et sans facteur de risque associé, le traitement est identique.

À partir du 3ème épisode, le bénéfice d'un traitement prolongé est incertain et doit être discuté avec le patient en fonction du risque hémorragique et de ses choix de vie.

Une recherche de cancer peut être utile en cas de thrombose non provoquée dès le 1er épisode.

4.5. Thrombose veineuse superficielle et cancer actif selon les critères ISTH

En cas de TVS survenant dans le cadre d'un cancer, le risque de récidive à l'arrêt du traitement est d'environ 10 % et justifie la poursuite du traitement anticoagulant tant que le cancer est actif et que le risque hémorragique est acceptable (187, 188, 197, 198).

En cas de TVS dans un contexte de cancer, nous suggérons un traitement compris entre 3 et 6 mois. En cas de cancer actif et en l'absence de sur-risque hémorragique, un traitement anticoagulant prolongé peut être proposé. Pour ce qui est de la durée du traitement, un traitement au-delà de 3 mois est souhaitable mais doit respecter également le souhait du patient, le risque embolique des TVS dans cette population étant mal connu.

Par analogie aux thromboses veineuses proximales et aux embolies pulmonaires, une HBPM sans relais sera proposée en première intention pour les TVS.

En cas de TVS dans un contexte de cancer nous **suggérons** de discuter au cas par cas la prolongation du traitement anticoagulant au-delà de 45 j.

En cas d'extension symptomatique de la TVS objectivement confirmée par écho-Doppler et survenant sous traitement anticoagulant à dose « préventive », il est **suggéré** de prescrire un traitement anticoagulant à dose curative pour une durée de 3 mois sans relais par un anticoagulant oral.

4.6. Thrombose veineuse superficielle et facteurs de risque identifiés (hors cancer)

Nous **suggérons** de respecter la durée du traitement du fait d'un taux de récidive important en cas d'arrêt prématuré du traitement.

Nous **suggérons** de ne pas proposer de traitement des varices saphènes en urgence en cas de diagnostic de TVS.

À distance de l'épisode aigu, et en dehors de facteur de risque particulier, nous **suggérons** de proposer une ablation des varices après TVS sur veines variqueuses.

4.6.A. Les thromboses veineuses superficielles de moins de 5 cm

Les TVS avec un petit thrombus défini de façon empirique comme faisant moins de 5 cm sont considérées comme bénignes et ne demandent qu'un traitement symptomatique. Les thromboses veineuses de plus de 5 cm de longueur requièrent un traitement défini plus haut. Ces données sont basées sur l'étude Sténox (199) qui a choisi de façon arbitraire de considérer le chiffre de 5 cm comme une thrombose significative. L'essai Calisto a repris cette limite de taille.

En ce qui concerne les thromboses de moins de 5 cm de longueur, un traitement local est donc proposé. On peut moduler cette attitude si la thrombose siège près d'une perforante ou proche des jonctions saphéno-fémorale et saphéno-poplitée ou un risque d'extension à la voie profonde est plus important. On peut également moduler cette attitude en fonction des facteurs de risque du patient notamment en cas de cancer (187, 188, 193).

Nous **suggérons** de ne pas traiter avec anticoagulants une thrombose superficielle de moins de 5 cm de longueur.

En ce qui concerne les thromboses de moins de 5 cm de longueur, nous **suggérons** donc un traitement local.

En cas de TVS multi-segmentaires ou bilatérales de moins de 5 cm, en l'absence de cancer, nous **suggérons** d'instaurer un traitement anticoagulant à dose prophylactique.

4.6.B. Les thromboses siégeant à moins de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale

Les TVS étendues à la jonction saphéno-fémorale ou saphéno-poplitée ont fait l'objet de peu d'études spécifiques et ont souvent été exclues des essais cliniques. Néanmoins, plusieurs données montrent leur gravité potentielle par extension du thrombus au réseau veineux profond (187). Les résultats « poolés » des études Post et Optimev montrent que l'atteinte de la jonction augmente le risque de TVP et d'embolie pulmonaire à trois mois (analyse univariée) (188). Plusieurs autres travaux décrivent des extensions de thrombus dans la veine fémorale commune, à peu près dans la moitié des cas. La prise en charge de ces TVS reste controversée : la ligature de la jonction saphéno-fémorale est proposée par les équipes nord-américaines alors que l'attitude Européenne a plutôt tendance à suggérer un traitement anticoagulant pendant trois mois (195). Une distinction importante en cas d'atteinte du thrombus à la valve pré-terminale ou non peut moduler la réalisation d'une chirurgie. Une revue systématique effectuée par Sullivan montre que la chirurgie est associée à un risque d'extension au réseau profond et notamment d'embolie pulmonaire qui est proche de celui de l'abstention thérapeutique (200). Les récentes recommandations suggèrent seulement un traitement médical (4).

- En l'absence de données scientifiques étayées, nous **suggérons** de ne pas réaliser de ligature saphéno-fémorale.

- Nous **suggérons** de proposer un traitement anticoagulant à doses curatives pour les TVS situées à moins de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale pendant au moins trois mois en l'absence de risque hémorragique.

4.7. Thrombose veineuse superficielle asymptomatique

Très peu de données sont disponibles en ce qui concerne les TVS asymptomatiques car la plupart des thromboses superficielles sont accompagnées de symptômes cliniques souvent importants qui aident au diagnostic.

En l'absence de données validées, nous **suggérons** de ne pas proposer de traitement anticoagulant**.**

Dans le cadre du cancer, les thromboses veineuses superficielles sont généralement symptomatiques mais en cas de thromboses veineuses superficielles asymptomatiques découvertes chez un patient porteur d'un cancer, on pourra envisager un traitement anticoagulant à dose curative sans preuve clinique ; dans tous les autres cas, un traitement anticoagulant ne sera pas proposé.

4.8. Situations particulières

4.8.A. Thrombose veineuse superficielle, grossesse et contraception œstroprogestative

Les femmes enceintes sont exclues des essais thérapeutiques, il y a donc peu de données concernant la TVS dans cette population. Néanmoins, il s'agit d'une complication fréquente au cours de la grossesse. Compte tenu des recommandations du Collège des gynéco-obstétriciens (201), il est possible de suggérer un traitement par HBPM à dose prophylactique en cas de TVS au cours de la grossesse. La durée du traitement est plus difficile à établir. La plupart des auteurs s'accordent pour une durée comprise entre 1 et 6 semaines en privilégiant une durée de traitement plus longue chez les patientes présentant des thromboses bilatérales, très symptomatiques ou proches du réseau veineux profond. En cas de thrombose veineuse superficielle plus limitée ou de taille plus petite, les recommandations canadiennes suggèrent un contrôle clinique avec un écho-Doppler répété à une semaine. Au vu de la difficulté de sélectionner les patientes et du faible risque hémorragique, il est possible de considérer qu'un traitement de six semaines soit nécessaire compte tenu également du risque thromboembolique du *post-partum*.

En cas de TVS au cours de la grossesse, nous **suggérons** un traitement anticoagulant à dose prophylactique par héparine de bas poids moléculaire pendant une durée de 6 semaines. Nous suggérons de prendre en compte le risque thromboembolique majoré au cours du *post-partum*.

En cas de TVS après contraception œstroprogestative, le traitement de la TVS sera le fondaparinux 2,5 mg (1 injection/jour) pendant 45 jours. Les recommandations suggèrent d'interrompre le traitement œstroprogestatif au décours du traitement ou immédiatement après que le traitement anticoagulant soit interrompu et qu'il soit remplacé à l'avenir par une méthode non thrombogène (202).

En cas de TVS au cours de la grossesse, nous **suggérons** un traitement anticoagulant à dose prophylactique par héparine de bas poids moléculaire.

Nous **suggérons** de prendre en compte le risque thromboembolique majoré au cours du *post-partum*.

Par analogie avec les TVP proximales, nous **suggérons** de discuter au cas par cas la prolongation du traitement anticoagulant au-delà de 45 jours et pendant le *post-partum.*

En cas d'extension avérée de la TVS sous dose prophylactique, nous **suggérons** d'envisager des doses curatives avec une surveillance clinique régulière.

Au vu de la modalité d'administration sous-cutanée prolongée, nous **suggérons** de privilégier un traitement en une injection quotidienne.

Nous **suggérons** de ne pas réaliser de surveillance plaquettaire régulière chez des patientes sous HBPM pour une TVS.

En cas de TVS au cours d'un traitement œstroprogestatif, nous **recommandons** un traitement par fondaparinux 2.5mg pendant 45 j.

Nous **suggérons** de remplacer le traitement œstroprogestatif par une méthode non associée à une majoration du risque thromboembolique.

4.8.B. TVS sous traitement anticoagulant

En cas de survenue d'une TVS sous traitement anticoagulant oral à dose prophylactique, nous **suggérons** de reprendre un traitement par HBPM ou fondaparinux à dose curative.

4.8.C. Risque hémorragique

Nous suggérons de ne pas prescrire de traitement anticoagulant en cas de risque hémorragique significatif et en cas d'hémorragie active. Une surveillance clinique et échographique est alors suggérée. Ce contrôle échographique sera effectué à une semaine.

Nous **recommandons** de ne pas poser de filtre cave dans ce contexte.

En cas de risque hémorragique plus faible, la décision de traiter par anticoagulation se décidera au cas par cas et notamment en fonction de facteurs de risque additionnels d'extension.

4.8.D. Compression élastique en cas de thrombose veineuse superficielle

La prescription d'une compression élastique est habituelle en cas de thrombose veineuse superficielle à la fois pour lutter contre l'œdème et comme traitement symptomatique des douleurs liées à la TVS. En général, ce traitement est proposé pour une durée d'une semaine voire deux. De plus, le traitement par compression élastique faisant partie intégrante de la prise en charge de l'insuffisance veineuse avec varices et la TVS compliquant souvent les varices, ce traitement est très largement prescrit. On manque de données sur l'intérêt de la compression élastique dans le cadre de TVS mais un essai thérapeutique récent n'a pas montré d'amélioration des symptômes, d'augmentation de la perméabilité ou de réduction de la thrombose ni d'amélioration de la qualité de vie ou de baisse de consommation d'analgésique chez 80 patients qui présentaient une TVS de moins 5 cm (203). Il est donc possible de suggérer le port d'une compression élastique en l'absence de contre-indication pour améliorer les symptômes ou continuer la prise en charge de l'insuffisance veineuse superficielle en cas de TVS, sans attendre de bénéfice sur la reperméabilisation ou l'extension de la thrombose. Ce traitement peut être prescrit en complément du traitement anticoagulant si besoin.

La méta-analyse Cochrane n'individualise pas suffisamment de données sur la compression seule pour tirer des conclusions, néanmoins le bénéfice de ce traitement en complément du traitement anticoagulant est noté (191).

Malgré l'absence de données convaincantes sur le bénéfice de la compression sur la reperméabilisation et le risque de récidive, nous **suggérons** le port d'une compression à visée antalgique en l'absence de contre-indication.

4.8.E. Thrombose veineuse du membre supérieur

Une thrombose veineuse survient chez environ 40 % des patients qui reçoivent un cathéter intraveineux lors d'une hospitalisation. Le bénéfice d'un traitement anticoagulant chez ces patients n'est pas du tout établi et les données suggèrent de ne pas traiter par anticoagulant mais plutôt de proposer un traitement symptomatique (204). Le cas des thromboses superficielles non provoquées est différent et revient à celui d'une thrombose non provoquée d'une veine superficielle du membre inférieur pour lequel une recherche étiologique doit être proposée.

En cas de thrombose après ponction veineuse périphérique, un traitement local est suffisant (en dehors du cancer)

En cas de thrombose non provoquée, le traitement est le même que pour le membre inférieur.

4.8.F. Thrombose veineuse superficielle après ablation thermique des varices

Il n'y a pas de recommandation pour suggérer une thrombo-prophylaxie chez les patients qui doivent bénéficier d'un éveinage par technique thermique. Il est habituellement recommandé d'effectuer un écho-Doppler de contrôle après cet éveinage pour dépister d'éventuelles complications thrombotiques notables du fait de l'incidence faible de complications thromboemboliques inférieure à 1 % des patients après traitement (205). Le bénéfice d'une héparine de bas poids moléculaire ou d'un traitement anticoagulant à dose curative n'est pas établi. En cas de thrombose veineuse superficielle avérée, répondant aux critères de Calisto, il est licite de proposer un traitement par fondaparinux 2,5 mg par jour pendant 45 jours. Il est donc possible d'envisager un traitement en cas de TVS avérée mais cette complication doit être différenciée du sclérus de la veine post-procédure.

Après un éveinage thermique, une TVS symptomatique de plus de 5 cm peut bénéficier d'un traitement par fondaparinux 2.5 mg par jour pendant 45 j.

Après ablation thermique, il n'y a pas d'indication à traiter un thrombus qui ne dépasse pas la jonction saphéno-fémorale.

4.8.G. Maladie de Mondor

Les données concernant l'étiologie et le traitement de la thrombose veineuse de Mondor sont contradictoires du fait qu'il ne s'agit pas véritablement d'un épisode thrombotique mais plus probablement d'un épisode inflammatoire ou d'un épaississement avec inflammation locale d'une veine. Le traitement anticoagulant n'a pas fait la preuve de son efficacité.

Nous **suggérons** de ne pas prescrire de traitement anticoagulant dans la maladie de Mondor. Il ne s'agit pas d'une thrombose veineuse.

4.8.H. Insuffisance rénale sévère

Dans les essais, les patients insuffisants rénaux sévères sont toujours exclus et dans les cohortes observationnelles de TVS, les insuffisants rénaux sévères sont généralement en trop faible nombre pour pouvoir tirer des conclusions d'une attitude thérapeutique (187, 188).

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine selon Cockcroft < 30 ml/min), nous **suggérons** en première intention de pratiquer uniquement une surveillance clinique et échographique.

En cas de facteurs de risque surajoutés, lorsque la clairance de la créatinine est comprise en 20 ml/min et 30 ml/min, nous **suggérons** de remplacer le fondaparinux par la tinzaparine à dose préventive.

4.8.I. Patient âgé de plus de 80 ans

Chez le sujet âgé de plus de 80 ans nous **suggérons**, en l'absence de risque hémorragique particulier non inhérent à l'âge, la même prise en charge thérapeutique que pour le sujet plus jeune.

Déclaration de liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Perrier A, et al. Value of D-dimer testing for the exclusion of pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism. Arch Intern Med. 2006;166(2):176-80.
2. Aguilar C, del Villar V. Combined D-dimer and clinical probability are useful for exclusion of recurrent deep venous thrombosis. Am J Hematol. 2007;82(1):41-4.
3. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. Am J Hematol. 2012;87 Suppl 1:S63-7. PMID: 22367958.
4. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016;149(2):315-52.
5. Hull RD, Carter CJ, Jay RM, Ockelford PA, Hirsch J, Turpie AG, et al. The diagnosis of acute, recurrent, deep-vein thrombosis: a diagnostic challenge. Circulation. 1983;67(4):901-6.
6. Heijboer H, Jongbloets LM, Büller HR, Lensing AW, ten Cate JW. Clinical utility of real-time compression ultrasonography for diagnostic management of patients with recurrent venous thrombosis. Acta Radiol. 1992;33(4):297-300. PMID: 1633039.
7. Dalkey NC. The Delphi method: en experimental study of group opinion. Futures. 1969;1(5):408-26.
8. Booto-Ekionea JP. Consensus par la méthode Delphi sur les concepts clés des capacités organisationnelles spécifiques de la gestion des connaissances. Recherches Qualitatives. 2011;29(3):168-92.
9. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet. 1997;350(9094):1795-8.
10. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med. 2003;349(13):1227-35.
11. Büller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, Joore MA, Moons KG, Oudega R, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. Ann Intern Med. 2009;150(4):229-35.
12. Geersing GJ, Zuithoff NP, Kearon C, Anderson DR, Ten Cate-Hoek AJ, Elf JL, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. BMJ. 2014;348:g1340.
13. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H. Clinical assessment of suspected deep vein thrombosis: comparison between a score and empirical assessment. J Intern Med. 2000;247(2):249-54.
14. Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, van Weert H, Stoffers H, Hoes A, et al. Diagnostic classification in patients with suspected deep venous thrombosis: physicians' judgement or a decision rule? Br J Gen Pract. 2010;60(579):742-8.
15. Sanders S, Doust J, Glasziou P. A systematic review of studies comparing diagnostic clinical prediction rules with clinical judgment. PLoS One. 2015;10(6):e0128233.
16. Bates SM, Kearon C, Kahn SR, et al. A negative D-dimer excludes recurrent deep vein thrombosis: results of a multicentre management trial. In: Blood J, editor.2007.

17. Bates SM. D-dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders. Semin Thromb Hemost. 2012;38(7):673-82.
18. Rathbun SW, Whitsett TL, Raskob GE. Negative D-dimer result to exclude recurrent deep venous thrombosis: a management trial. Ann Intern Med. 2004;141(11):839-45. PMID: 15583225.
19. Prandoni P, Tormene D, Dalla Valle F, Concolato A, Pesavento R. D-dimer as an adjunct to compression ultrasonography in patients with suspected recurrent deep vein thrombosis. J Thromb Haemost. 2007;5(5):1076-7.
20. Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, Villalta S, Polistena P, Simioni P, et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. Circulation. 1993;88(4 Pt 1):1730-5.
21. Prandoni P, Lensing AW, Bernardi E, Villalta S, Bagatella P, Girolami A, et al. The diagnostic value of compression ultrasonography in patients with suspected recurrent deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 2002;88(3):402-6.
22. Ageno W, Squizzato A, Wells PS, Büller HR, Johnson G. The diagnosis of symptomatic recurrent pulmonary embolism and deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2013;11(8):1597-602.
23. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, et al. Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. Circulation. 2018;137: 1505-1515.
24. Prandoni P, Lensing AW, Bernardi E, Villalta S, Bagatella P, Girolami A. The diagnostic value of compression ultrasonography in patients with suspected recurrent deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 2002;88(3):402-6. PMID: 12353067.
25. Le Gal G, Kovacs MJ, Carrier M, Do K, Kahn SR, Wells PS, et al. Validation of a diagnostic approach to exclude recurrent venous thromboembolism. J Thromb Haemost. 2009;7(5):752-9.
26. Linkins LA, Stretton R, Probyn L, Kearon C. Interobserver agreement on ultrasound measurements of residual vein diameter, thrombus echogenicity and Doppler venous flow in patients with previous venous thrombosis. Thromb Res. 2006;117(3):241-7.
27. Tan M, Velthuis SI, Westerbeek RE, Van Rooden CJ, Van der Meer FJ, Huisman MV. High percentage of non-diagnostic compression ultrasonography results and the diagnosis of ipsilateral recurrent proximal deep vein thrombosis. J Thromb Haemost. 2010;8(4):848-50.
28. Hassen S, Barrellier MT, Seinturier C, Bosson JL, Genty C, Long A, et al. High percentage of non-diagnostic compression ultrasonography results and the diagnosis of ipsilateral recurrent proximal deep vein thrombosis: a rebuttal. J Thromb Haemost. 2011;9(2):414-6; author reply 7-8.
29. Hamadah A, Alwasaidi T, Le Gal G, Carrier M, Wells PS, Scarvelis D, et al. Baseline imaging after therapy for unprovoked venous thromboembolism: a randomized controlled comparison of baseline imaging for diagnosis of suspected recurrence. J Thromb Haemost. 2011;9(12):2406-10.
30. Tan M, Bornais C, Rodger M. Interobserver reliability of compression ultrasound for residual thrombosis after first unprovoked deep vein thrombosis. J Thromb Haemost. 2012;10(9):1775-82.
31. Linkins LA, Pasquale P, Paterson S, Kearon C. Change in thrombus length on venous ultrasound and recurrent deep vein thrombosis. Arch Intern Med. 2004;164(16):1793-6.

32. Hamadah A, Alwasaidi T, Le Gal G, Carrier M, Wells PS, Scarvelis D, et al. Baseline imaging after therapy for unprovoked venous thromboembolism: a randomized controlled comparison of baseline imaging for diagnosis of suspected recurrence. J Thromb Haemost. 2011;9(12):2406-10.
33. Le Gal G, Kovacs MJ, Carrier M, Do K, Kahn SR, Wells PS, et al. Validation of a diagnostic approach to exclude recurrent venous thromboembolism. J Thromb Haemost. 2009;7(5):752-9.
34. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e351S-418S.
35. Ageno W, Squizzato A, Wells PS, Büller HR, Johnson G. The diagnosis of symptomatic recurrent pulmonary embolism and deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2013;11(8):1597-602. PMID: 23682905.
36. Houshmand S, Salavati A, Hess S, Ravina M, Alavi A. The role of molecular imaging in diagnosis of deep vein thrombosis. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2014;4(5):406-25.
37. Rondina MT, Lam UT, Pendleton RC, Kraiss LW, Wanner N, Zimmerman GA, et al. (18)F-FDG PET in the evaluation of acuity of deep vein thrombosis. Clin Nucl Med. 2012;37(12):1139-45.
38. Fraser DG, Moody AR, Morgan PS, Martel AL, Davidson I. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. Ann Intern Med. 2002;136(2):89-98.
39. Westerbeek RE, Van Rooden CJ, Tan M, Van Gils AP, Kok S, De Bats MJ, et al. Magnetic resonance direct thrombus imaging of the evolution of acute deep vein thrombosis of the leg. J Thromb Haemost. 2008;6(7):1087-92.
40. Tan M, Mol GC, van Rooden CJ, Klok FA, Westerbeek RE, Iglesias Del Sol A, et al. Magnetic resonance direct thrombus imaging differentiates acute recurrent ipsilateral deep vein thrombosis from residual thrombosis. Blood. 2014;124(4):623-7.
41. Galanaud JP, Bosson JL, Quéré I. Risk factors and early outcomes of patients with symptomatic distal vs. proximal deep-vein thrombosis. Curr Opin Pulm Med. 2011;17(5):387-91.
42. Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P, Eklof B, Allegra C, Partsch H. Nomenclature of the veins of the lower limb: extensions, refinements, and clinical application. J Vasc Surg. 2005;41(4):719-24.
43. Johnson SA, Stevens SM, Woller SC, Lake E, Donadini M, Cheng J, et al. Risk of deep vein thrombosis following a single negative whole-leg compression ultrasound: a systematic review and meta-analysis. Jama. 2010;303(5):438-45.
44. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014;35(43):3033-69, 69a-69k.
45. Almosni J, Meusy A, Frances P, Pontal D, Quéré I, Galanaud JP. Practice variation in the management of distal deep vein thrombosis in primary vs. secondary cares: A clinical practice survey. Thromb Res. 2015;136(3):526-30.
46. Palareti G. How I treat isolated distal deep vein thrombosis (IDDVT). Blood. 2014;123(12):1802-9.
47. Mismetti P, Baud JM, Becker F, Belmahdi F, Blanchard P, Constans J, et al. [Guidelines for good clinical practice: prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients]. J Mal Vasc. 2010;35(3):127-36.

48. Bauer G. Thrombosis; early diagnosis and abortive treatment with heparin. Lancet. 1946;1(6396):447-54.
49. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. Lancet. 1960;1(7138):1309-12.
50. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. Lancet. 1985;2(8454):515-8.
51. Righini M, Galanaud JP, Guenneguez H, Brisot D, Diard A, Faisse P, et al. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Haematol. 2016;3(12):e556-e62.
52. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. N Engl J Med. 1995;332(25):1661-5.
53. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-60.
54. Parisi R, Visona A, Camporese G, Verlato F, Lessiani G, Antignani PL, et al. Isolated distal deep vein thrombosis: efficacy and safety of a protocol of treatment. Treatment of Isolated Calf Thrombosis (TICT) Study. Int Angiol. 2009;28(1):68-72.
55. Schwarz T, Buschmann L, Beyer J, Halbritter K, Rastan A, Schellong S. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis: a randomized, controlled study. J Vasc Surg. 2010;52(5):1246-50.
56. Bernardi E, Camporese G, Büller HR, Siragusa S, Imberti D, Berchio A, et al. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial. Jama. 2008;300(14):1653-9.
57. Quéré I, Righini M. Ultrasound-based diagnostic strategies for deep vein thrombosis. Jama. 2009;301(9):933; author reply 4-5.
58. Galanaud JP, Kahn SR, Khau Van Kien A, Laroche JP, Quéré I. [Epidemiology and management of isolated distal deep venous thrombosis]. Rev Med Interne. 2012;33(12):678-85.
59. Galanaud JP, Quenet S, Rivron-Guillot K, Quéré I, Sanchez Munoz-Torrero JF, Tolosa C, et al. Comparison of the clinical history of symptomatic isolated distal deep-vein thrombosis vs. proximal deep vein thrombosis in 11 086 patients. J Thromb Haemost. 2009;7(12):2028-34.
60. Galanaud JP, Sevestre-Pietri MA, Bosson JL, Laroche JP, Righini M, Brisot D, et al. Comparative study on risk factors and early outcome of symptomatic distal versus proximal deep vein thrombosis: results from the OPTIMEV study. Thromb Haemost. 2009;102(3):493-500.
61. Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, Kahn SR, Pernod G, Rolland C, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism recurrence after a first isolated distal deep vein thrombosis. J Thromb Haemost. 2014;12(4):436-43.
62. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. BMJ. 2011;342:d3036.

63. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. J Thromb Haemost. 2010;8(11):2436-42.
64. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. Circulation. 2003;107(23 Suppl 1):I22-30.
65. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. CMAJ. 2008;179(5):417-26.
66. Ferrara F, Meli F, Amato C, Cospite V, Raimondi F, Novo G, et al. Optimal duration of treatment in surgical patients with calf venous thrombosis involving one or more veins. Angiology. 2006;57(4):418-23.
67. Sartori M, Migliaccio L, Favaretto E, Palareti G, Cosmi B. Two years outcome of isolated distal deep vein thrombosis. Thromb Res. 2014;134(1):36-40.
68. Singh K, Yakoub D, Giangola P, DeCicca M, Patel CA, Marzouk F, et al. Early follow-up and treatment recommendations for isolated calf deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2012;55(1):136-40.
69. Li AY, Woulfe T, Rolfe-Vyson V, Rowland V, Simpson D, Merriman E. Management and outcomes of axial isolated distal deep vein thrombosis at North Shore Hospital, New Zealand: a retrospective audit. Intern Med J. 2015;45(2):177-82.
70. Dentali F, Pegoraro S, Barco S, di Minno MND, Mastroiacovo D, Pomero F,et al. Clinical course of isolated distal deep vein thrombosis in patients with active cancer: a multicenter cohort study. J Thromb Haemost. 2017 ;15(9):1757-1763.

71. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. Lancet. 1969;2(7614):230-2.
72. Tsuda K, Kawasaki T, Nakamura N, Yoshikawa H, Sugano N. Natural course of asymptomatic deep venous thrombosis in hip surgery without pharmacologic thromboprophylaxis in an Asian population. Clin orthop Relat Res. 2010;468(9):2430-6.
73. Yun WS, Lee KK, Cho J, Kim HK, Kyung HS, Huh S. Early treatment outcome of isolated calf vein thrombosis after total knee arthroplasty. J Korean Surg Soc. 2012;82(6):374-9.
74. Wang CJ, Wang JW, Weng LH, Huang CC, Yu PC. Clinical significance of muscular deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. Chang Gung Med J. 2007;30(1):41-6.
75. Barrellier MT, Lebel B, Parienti JJ, Mismetti P, Dutheil JJ, Vielpeau C. Short versus extended thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: a randomized comparison. Thromb Res. 2010;126(4):e298-304.
76. Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. The risk of recurrence in women with venous thromboembolism while using estrogens: a prospective cohort study. J Thromb Haemost. 2014;12(5):635-40.
77. Kearon C, Spencer FA, O'Keeffe D, Parpia S, Schulman S, Baglin T, et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. Ann Intern Med. 2015;162(1):27-34.
78. Sachdev U, Teodorescu VJ, Shao M, Russo T, Jacobs TS, Silverberg D, et al. Incidence and distribution of lower extremity deep vein thrombosis in rehabilitation patients: implications for screening. Vasc Endovascular Surg. 2006;40(3):205-11.
79. Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, Laroche JP, Zizka V, Quéré I, et al. Comparison of the clinical history of symptomatic isolated muscular calf vein thrombosis versus deep calf vein thrombosis. J Vasc Surg. 2010;52(4):932-8, 8 e1-2.

80. Schwarz T, Schmidt B, Schmidt B, Schellong SM. Interobserver agreement of complete compression ultrasound for clinically suspected deep vein thrombosis. Clin Appl Thromb Hemost. 2002;8(1):45-9.
81. Macdonald PS, Kahn SR, Miller N, Obrand D. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis. J Vasc Surg. 2003;37(3):523-7.
82. Righini M, Galanaud JP, Guenneguez H, Brisot D, Diard A, Faisse P, et al. Anticoagulant therapy for symptomatic distal deep vein thrombosis: the cact us randomized placebo-controlled trial. J Thromb Haemost. 2015;13(S2):Abstract AS 137.
83. Palareti G, Schellong S. Isolated distal deep vein thrombosis: what we know and what we are doing. J Thromb Haemost. 2012;10(1):11-9.
84. Ohgi S, Tachibana M, Ikebuchi M, Kanaoka Y, Maeda T, Mori T. Pulmonary embolism in patients with isolated soleal vein thrombosis. Angiology. 1998;49(9):759-64.
85. Bosson JL, Riachi M, Pichot O, Michoud E, Carpentier PH, Franco A. Diameters of acute proximal and distal deep venous thrombosis of the lower limbs. Int Angiol. 1998;17(4):260-7.
86. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. 2012;2012:203-7.
87. Greer I, Hunt BJ. Low molecular weight heparin in pregnancy: current issues. Br J Haematol. 2005;128(5):593-601.
88. Nelson-Piercy C, Powrie R, Borg JY, Rodger M, Talbot DJ, Stinson J, et al. Tinzaparin use in pregnancy: an international, retrospective study of the safety and efficacy profile. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;159(2):293-9.
89. Smith MP, Norris LA, Steer PJ, Savidge GF, Bonnar J. Tinzaparin sodium for thrombosis treatment and prevention during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2004;190(2):495-501.
90. Gynaecologists RCoO. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. 2015: NICE guidelines. Green-top Guideline 2015;No. 37b:https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37b.pdf.
91. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e691S-736S.
92. Jamieson R, Calderwood CJ, Greer IA. The effect of graduated compression stockings on blood velocity in the deep venous system of the lower limb in the postnatal period. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2007;114(10):1292-4.
93. RCOG. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. 2015: NICE guidelines. Green-top Guideline 2015:No. 37b.
94. Greer IA. Clinical practice. Pregnancy Complicated by Venous Thrombosis. N Engl J Med. 2015;373(6):540-7.
95. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. Lupus. 2011;20(2):206-18.

96. Lijfering WM, Middeldorp S, Veeger NJ, Hamulyak K, Prins MH, Büller HR, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A. Circulation. 2010;121(15):1706-12.
97. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A, Samal L, Wilson LM, et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. Jama. 2009;301(23):2472-85.
98. Gibson NS, Schellong SM, Kheir DY, Beyer-Westendorf J, Gallus AS, McRae S, et al. Safety and sensitivity of two ultrasound strategies in patients with clinically suspected deep venous thrombosis: a prospective management study. J Thromb Haemost. 2009;7(12):2035-41.
99. Horner D, Hogg K, Body R, Nash MJ, Baglin T, Mackway-Jones K. The anticoagulation of calf thrombosis (ACT) project: results from the randomized controlled external pilot trial. Chest. 2014;146(6):1468-77.
100. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Étude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemost. 2000;83(5):657-60.
101. Di Nisio M, Ageno W, Rutjes AW, Pap AF, Büller HR. Risk of major bleeding in patients with venous thromboembolism treated with rivaroxaban or with heparin and vitamin K antagonists. Thromb Haemost. 2016;115(2):424-32.
102. Nieto JA, Solano R, Trapero Iglesias N, Ruiz-Gimenez N, Fernandez-Capitan C, Valero B, et al. Validation of a score for predicting fatal bleeding in patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism. Thromb Res. 2013;132(2):175-9.
103. Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, Nieto JA, Todoli JA, Samperiz AL, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost. 2008;100(1):26-31.
104. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. Jama. 2006;296(8):935-42.
105. Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, Lim W, Crowther MA. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2008;6(3):405-14.
106. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;369(9):799-808.
107. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Büller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010;363(26):2499-510.
108. Büller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;369(15):1406-15.
109. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009;361(24):2342-52.

110. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Monje D, Schneider J, et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. Lancet Haematol. 2016;3(1):e12-21.
111. Kahn SR, Shapiro S, Ducruet T, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, et al. Graduated compression stockings to treat acute leg pain associated with proximal DVT. A randomised controlled trial. Thromb Haemost. 2014;112(6):1137-41.
112. Kahn SR, Galanaud JP, Vedantham S, Ginsberg JS. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(1):144-53.
113. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2014;130(18):1636-61.
114. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2014;383(9920):880-8.
115. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the S, et al. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. J Thromb Haemost. 2009;7(5):879-83.
116. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. Lancet. 1997;349(9054):759-62.
117. Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, Vander LaandeVries M, Magier D, MacKinnon B, et al. Prevention and treatment of postphlebitic syndrome: results of a 3-part study. Arch Intern Med. 2001;161(17):2105-9.
118. Villalta S, Piccioli A, Lensing AWA, Prins MH, Prandoni P. Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the postthrombotic syndrome. Haemostasis. 1994;24(158a).
119. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. J Vasc Surg. 2004;40(6):1248-52.
120. Vasquez MA, Rabe E, McLafferty RB, Shortell CK, Marston WA, Gillespie D, et al. Revision of the venous clinical severity score: venous outcomes consensus statement: special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. J Vasc Surg. 2010;52(5):1387-96.
121. Widmer LK SH, Nissen C, da Silva A. Venen-, Arterien-, Krankheiten, koronaire Herzkrankhei bei Berufstatigen. Bern, Switzerland: Verlag Hans Huber. 1981:66-82.
122. Kolbach DN, Neumann HA, Prins MH. Definition of the post-thrombotic syndrome, differences between existing classifications. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005;30(4):404-14.
123. Kahn SR. Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome. J Thromb Haemost. 2009;7(5):884-8.
124. Enden T, Haig Y, Klow NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, 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):31-8.

125. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med. 2008;149(10):698-707.
126. Prandoni P, Noventa F, Quintavalla R, Bova C, Cosmi B, Siragusa S, et al. Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings for prevention of the postthrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis: a randomized trial. Blood. 2012;119(6):1561-5.
127. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2004;141(4):249-56.
128. Galanaud JP, Holcroft CA, Rodger MA, Kovacs MJ, Betancourt MT, Wells PS, et al. Comparison of the Villalta post-thrombotic syndrome score in the ipsilateral vs. contralateral leg after a first unprovoked deep vein thrombosis. J Thromb Haemost. 2012;10(6):1036-42.
129. Delis KT, Bountouroglou D, Mansfield AO. Venous claudication in iliofemoral thrombosis: long-term effects on venous hemodynamics, clinical status, and quality of life. Ann Surg. 2004;239(1):118-26.
130. Galanaud JP, Holcroft CA, Rodger MA, Kovacs MJ, Betancourt MT, Wells PS, et al. Predictors of post-thrombotic syndrome in a population with a first deep vein thrombosis and no primary venous insufficiency. J Thromb Haemost. 2013;11(3):474-80.
131. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Pesavento R, Piccioli A, Sartori MT, et al. The impact of residual thrombosis on the long-term outcome of patients with deep venous thrombosis treated with conventional anticoagulation. Semin Thromb Hemost. 2015;41(2):133-40.
132. Vedovetto V, Dalla Valle F, Milan M, Pesavento R, Prandoni P. Residual vein thrombosis and trans-popliteal reflux in patients with and without the post-thrombotic syndrome. Thromb Haemost. 2013;110(4):854-5.
133. Johnson BF, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE, Jr. Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute episode of lower limb deep vein thrombosis: a one- to six-year follow-up. J Vasc Surg. 1995;21(2):307-12; discussion 13.
134. Stain M, Schonauer V, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. J Thromb Haemost. 2005;3(12):2671-6.
135. Tick LW, Kramer MH, Rosendaal FR, Faber WR, Doggen CJ. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. J Thromb Haemost. 2008;6(12):2075-81.
136. Labropoulos N, Waggoner T, Sammis W, Samali S, Pappas PJ. The effect of venous thrombus location and extent on the development of post-thrombotic signs and symptoms. J Vasc Surg. 2008;48(2):407-12.
137. Prandoni P, Prins MH, Lensing AW, Ghirarduzzi A, Ageno W, Imberti D, et al. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009;150(9):577-85.
138. Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, Larfars G, Carlsson A, Nicol P, 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(4):734-42.

139. Douketis JD, Crowther MA, Foster GA, Ginsberg JS. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis? Am J Med. 2001;110(7):515-9.
140. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. Ann Intern Med. 2002;137(12):955-60.
141. Prandoni P, Frulla M, Sartor D, Concolato A, Girolami A. Vein abnormalities and the post-thrombotic syndrome. J Thromb Haemost. 2005;3(2):401-2.
142. Haig Y, Enden T, Slagsvold CE, Sandvik L, Sandset PM, Klow NE. Residual rates of reflux and obstruction and their correlation to post-thrombotic syndrome in a randomized study on catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2014;2(2):123-30.
143. Arnesen H, Hoiseth A, Ly B. Streptokinase of heparin in the treatment of deep vein thrombosis. Follow-up results of a prospective study. Acta Med Scand. 1982;211(1-2):65-8.
144. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Ginsberg JS, Cruickshank M, Jay R, et al. Tissue plasminogen activator (rt-PA) vs heparin in deep vein thrombosis. Results of a randomized trial. Chest. 1990;97(4 Suppl):172S-5S.
145. 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(2):e64-71.
146. Du GC, Zhang MC, Zhao JC. Catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation versus anticoagulation alone in the treatment of proximal deep vein thrombosis - a meta-analysis. Vasa. 2015;44(3):195-202.
147. Lee CY, Lai ST, Shih CC, Wu TC. Short-term results of catheter-directed intrathrombus thrombolysis versus anticoagulation in acute proximal deep vein thrombosis. J Chin Med Assoc. 2013;76(5):265-70.
148. Bashir R, Zack CJ, Zhao H, Comerota AJ, Bove AA. Comparative outcomes of catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation vs anticoagulation alone to treat lower-extremity proximal deep vein thrombosis. JAMA Intern Med. 2014;174(9):1494-501.
149. Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014(1):CD002783.
150. Karthikesalingam A, Young EL, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Thompson MM, Holt PJ. A systematic review of percutaneous mechanical thrombectomy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011;41(4):554-65.
151. Kim HS, Patra A, Paxton BE, Khan J, Streiff MB. Adjunctive percutaneous mechanical thrombectomy for lower-extremity deep vein thrombosis: clinical and economic outcomes. J Vasc Interv Radiol. 2006;17(7):1099-104.
152. Vedantham S, Vesely TM, Parti N, Darcy M, Hovsepian DM, Picus D. Lower extremity venous thrombolysis with adjunctive mechanical thrombectomy. J Vasc Interv Radiol. 2002;13(10):1001-8.
153. Vedantham S, Vesely TM, Sicard GA, Brown D, Rubin B, Sanchez LA, et al. Pharmacomechanical thrombolysis and early stent placement for iliofemoral deep vein thrombosis. J Vasc Interv Radiol. 2004;15(6):565-74.
154. Lee KH, Han H, Lee KJ, Yoon CS, Kim SH, Won JY, et al. Mechanical thrombectomy of acute iliofemoral deep vein thrombosis with use of an Arrow-Trerotola percutaneous thrombectomy device. J Vasc Interv Radiol. 2006;17(3):487-95.

155. Rao AS, Konig G, Leers SA, Cho J, Rhee RY, Makaroun MS, et al. Pharmacomechanical thrombectomy for iliofemoral deep vein thrombosis: an alternative in patients with contraindications to thrombolysis. J Vasc Surg. 2009;50(5):1092-8.
156. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Lawson D, Mazdeh S. Role of IVC filters in endovenous therapy for deep venous thrombosis: the FILTER-PEVI (filter implantation to lower thromboembolic risk in percutaneous endovenous intervention) trial. Cardiovasc Intervent Radiol. 2012;35(6):1408-13.
157. Sharifi M, Bay C, Mehdipour M, Sharifi J, Investigators T. Thrombus Obliteration by Rapid Percutaneous Endovenous Intervention in Deep Venous Occlusion (TORPEDO) trial: midterm results. J Endovasc Ther. 2012;19(2):273-80.
158. Srinivas BC, Patra S, Nagesh CM, Reddy B, Manjunath CN. Catheter-Directed Thrombolysis Along with Mechanical Thromboaspiration versus Anticoagulation Alone in the Management of Lower Limb Deep Venous Thrombosis-A Comparative Study. Int J Angiol. 2014;23(4):247-54.
159. Vedantham S, Goldhaber SZ, Kahn SR, Julian J, Magnuson E, Jaff MR, et al. Rationale and design of the ATTRACT Study: a multicenter randomized trial to evaluate pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for the prevention of postthrombotic syndrome in patients with proximal deep vein thrombosis. Am Heart J. 2013;165(4):523-30 e3.
160. Afssaps. Recommandations de bonne pratique pour la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse. Décembre 2009.
161. Roumen-Klappe EM, den Heijer M, Janssen MC, van der Vleuten C, Thien T, Wollersheim H. The post-thrombotic syndrome: incidence and prognostic value of non-invasive venous examinations in a six-year follow-up study. Thromb Haemost. 2005;94(4):825-30.
162. Aschwanden M, Jeanneret C, Koller MT, Thalhammer C, Bucher HC, Jaeger KA. Effect of prolonged treatment with compression stockings to prevent post-thrombotic sequelae: a randomized controlled trial. J Vasc Surg. 2008;47(5):1015-21.
163. Mol GC, van de Ree MA, Klok FA, Tegelberg MJ, Sanders FB, Koppen S, 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.
164. Appelen D, van Loo E, Prins MH, Neumann MH, Kolbach DN. Compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9:CD004174.
165. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med. 1996;125(1):1-7.
166. Ageno W, Piantanida E, Dentali F, Steidl L, Mera V, Squizzato A, et al. Body mass index is associated with the development of the post-thrombotic syndrome. Thromb Haemost. 2003;89(2):305-9.
167. van Dongen CJ, Prandoni P, Frulla M, Marchiori A, Prins MH, Hutten BA. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome. J Thromb Haemost. 2005;3(5):939-42.
168. Chitsike RS, Rodger MA, Kovacs MJ, Betancourt MT, Wells PS, Anderson DR, et al. 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;10(10):2039-44.

169. Roberts LN, Patel RK, Chitongo PB, Bonner L, Arya R. Presenting D-dimer and early symptom severity are independent predictors for post-thrombotic syndrome following a first deep vein thrombosis. Br J Haematol. 2013;160(6):817-24.
170. Rabinovich A, Cohen JM, Kahn SR. The predictive value of markers of fibrinolysis and endothelial dysfunction in the post thrombotic syndrome. A systematic review. Thromb Haemost. 2014;111(6):1031-40.
171. AbuRahma AF, Perkins SE, Wulu JT, Ng HK. Iliofemoral deep vein thrombosis: conventional therapy versus lysis and percutaneous transluminal angioplasty and stenting. Ann Surg. 2001;233(6):752-60.
172. Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomised clinical trial. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2002;24(3):209-14.
173. Enden T, Klow NE, Sandvik L, Slagsvold CE, Ghanima W, Hafsahl G, et al. Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulant therapy alone in deep vein thrombosis: results of an open randomized, controlled trial reporting on short-term patency. J Thromb Haemost. 2009;7(8):1268-75.
174. Kasirajan K, Gray B, Ouriel K. Percutaneous AngioJet thrombectomy in the management of extensive deep venous thrombosis. J Vasc Interv Radiol. 2001;12(2):179-85.
175. Cynamon J, Stein EG, Dym RJ, Jagust MB, Binkert CA, Baum RA. A new method for aggressive management of deep vein thrombosis: retrospective study of the power pulse technique. J Vasc Interv Radiol. 2006;17(6):1043-9.
176. Shi HJ, Huang YH, Shen T, Xu Q. Percutaneous mechanical thrombectomy combined with catheter-directed thrombolysis in the treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis. Eur J Radiol. 2009;71(2):350-5.
177. Bush RL, Lin PH, Bates JT, Mureebe L, Zhou W, Lumsden AB. Pharmacomechanical thrombectomy for treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis: safety and feasibility study. J Vasc Surg. 2004;40(5):965-70.
178. Lin PH, Zhou W, Dardik A, Mussa F, Kougias P, Hedayati N, et al. Catheter-direct thrombolysis versus pharmacomechanical thrombectomy for treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis. Am J Surg. 2006;192(6):782-8.
179. Arko FR, Davis CM, 3rd, Murphy EH, Smith ST, Timaran CH, Modrall JG, et al. Aggressive percutaneous mechanical thrombectomy of deep venous thrombosis: early clinical results. Arch Surg. 2007;142(6):513-8; discussion 8-9.
180. Park KM, Moon IS, Kim JI, Yun SS, Hong KC, Jeon YS, et al. Mechanical thrombectomy with Trerotola compared with catheter-directed thrombolysis for treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis. Ann Vasc Surg. 2014;28(8):1853-61.
181. Huang CY, Hsu HL, Kuo TT, Lee CY, Hsu CP. Percutaneous pharmacomechanical thrombectomy offers lower risk of post-thrombotic syndrome than catheter-directed thrombolysis in patients with acute deep vein thrombosis of the lower limb. Ann Vasc Surg. 2015;29(5):995-1002.
182. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. 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(16):1788-830.

183. Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. J Vasc Surg. 2012;55(5):1449-62.
184. Jain A, Cifu AS. Prevention, Diagnosis, and Treatment of Postthrombotic Syndrome. Jama. 2016;315(10):1048-9.
185. Scott G, Mahdi AJ, Alikhan R. Superficial vein thrombosis: a current approach to management. Br J Haematol. 2015;168(5):639-45.
186. Frappe P, Buchmuller-Cordier A, Bertoletti L, Bonithon-Kopp C, Couzan S, Lafond P, et al. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. J Thromb Haemost. 2014;12(6):831-8.
187. Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. Ann Intern Med. 2010;152(4):218-24.
188. Galanaud JP, Genty C, Sevestre MA, Brisot D, Lausecker M, Gillet JL, et al. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. Thromb Haemost. 2011;105(1):31-9.
189. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, Palareti G, Moia M, Baccaglini U, et al. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. J Thromb Haemost. 2005;3(7):1459-66.
190. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. N Engl J Med. 2010;363(13):1222-32.
191. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. Cochrane Database Syst Rev. 2012(3):CD004982.
192. AFSSAPS. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine 2009 [Available from: http://www.has-sante.fr.
193. Galanaud JP, Bosson JL, Genty C, Presles E, Cucherat M, Sevestre MA, et al. Superficial vein thrombosis and recurrent venous thromboembolism: a pooled analysis of two observational studies. J Thromb Haemost. 2012;10(6):1004-11.
194. Cosmi B, Filippini M, Campana F, Avruscio G, Ghirarduzzi A, Bucherini E, et al. Risk factors for recurrent events in subjects with superficial vein thrombosis in the randomized clinical trial SteFlux (Superficial Thromboembolism Fluxum). Thromb Res. 2014;133(2):196-202.
195. Cosmi B. Management of superficial vein thrombosis. J Thromb Haemost. 2015;13(7):1175-83.
196. Spirkoska A, Jezovnik MK, Poredos P. Time course and the recanalization rate of superficial vein thrombosis treated with low-molecular-weight heparin. Angiology. 2015;66(4):381-6.
197. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol. 2016;17(10):e452-e66.
198. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. J Thromb Haemost. 2013;11(1):71-80.

199. Superficial Thrombophlebitis Treated By Enoxaparin Study G. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. Arch Intern Med. 2003;163(14):1657-63.
200. Sullivan V, Denk PM, Sonnad SS, Eagleton MJ, Wakefield TW. Ligation versus anticoagulation: treatment of above-knee superficial thrombophlebitis not involving the deep venous system. J Am Coll Surg. 2001;193(5):556-62.
201. Chan WS, Rey E, Kent NE, Group VTEiPGW, Chan WS, Kent NE, et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can. 2014;36(6):527-53.
202. HAS. Contraception chez la femme à risque cardio-vasculaire 2013.
203. Boehler K, Kittler H, Stolkovich S, Tzaneva S. Therapeutic effect of compression stockings versus no compression on isolated superficial vein thrombosis of the legs: a randomized clinical trial. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014;48(4):465-71.
204. Bleker SM, van Es N, Kleinjan A, Buller HR, Kamphuisen PW, Aggarwal A, et al. Current management strategies and long-term clinical outcomes of upper extremity venous thrombosis. J Thromb Haemost. 2016;14(5):973-81.
205. Van Den Bos RR, Neumann M, De Roos KP, Nijsten T. Endovenous laser ablation-induced complications: review of the literature and new cases. Dermatol Surg. 2009;35(8):1206-14.

s