

Évaluation à court terme des recanalisations endoveineuses dans le syndrome post-thrombotique.

Short-term evaluation of endovenous recanalizations in post-thrombotic syndrome.

Lecerf C., Hertault A.

Résumé

Contexte

Le syndrome post-thrombotique (SPT), regroupe l'ensemble des symptômes au dépend des membres inférieurs consécutifs à un épisode de thrombose veineuse profonde.

En dépit des avancées pour la prévention primaire et secondaire du SPT, celui-ci touche encore entre 20 % et 50 % des patients ayant présenté un premier épisode de thrombose veineuse profonde.

Le syndrome post-thrombotique est responsable d'une altération majeure de la qualité de vie, et son retentissement socio-économique reste considérable.

Le traitement par angioplastie et stenting des lésions obstructives ilio-caves s'est largement développé ces dernières années. Il reste encore en instance d'évaluation.

Méthode

Cette étude monocentrique, observationnelle, descriptive, longitudinale, rétrospective, de type registre, a inclus 59 patients qui présentaient un syndrome post-thrombotique, qui ont bénéficié ou non d'un geste de recanalisation endoveineuse par stenting, au CHRU de Lille au cours des 2 dernières années.

L'objectif principal était de décrire notre filière de patients souffrant de syndrome post-thrombotique, à 2 ans de la mise en place d'une filière multidisciplinaire dédiée de prise en charge.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la sévérité du syndrome post-thrombotique chez les 12 patients opérés par stenting veineux, avant et après intervention, ❖❖❖

Abstract

Background

The post-thrombotic syndrome (PTS), groups together all the symptoms at the expense of the lower limbs following an episode of deep vein thrombosis.

Despite advances in primary and secondary prevention of PTS, it still affects between 20% and 50% of patients who have had a first episode of deep vein thrombosis.

The post-thrombotic syndrome is responsible for a major alteration in quality of life, and its socio-economic impact remains considerable.

The treatment of ilio-caval obstructive lesions by angioplasty and stenting has developed significantly in recent years. It is still under evaluation.

Method

This monocentric, observational, descriptive, longitudinal, retrospective, registry type study included 59 patients with post-thrombotic syndrome, who may or may not have benefited from an endovenous recanalization procedure by stenting, at the CHRU of Lille during the last 2 years.

The main objective was to describe our care of patients suffering from post-thrombotic syndrome, 2 years after the implementation of a dedicated multidisciplinary management system.

The secondary objectives were to evaluate the severity of the post-thrombotic syndrome in the 12 patients operated on by venous stenting, before and after surgery, using a Villalta score, a walking perimeter, a SF36 quality of life score, measurement of lower limb circumferences and evolution in the presence of ulcers. ❖❖❖

1. Charlotte Lecerf, Médecin vasculaire, Lille, France. charlottelecerf@yahoo.fr
2. Adrien Hertault, Chirurgien vasculaire, CH-Valenciennes, France.

... par l'intermédiaire d'un score de Villalta, d'un périmètre de marche, d'un score de qualité de vie SF36, de la mesure des circonférences des membres inférieurs et de l'évolution en cas de présence d'ulcères.

Résultats

Seulement 12 patients ont été opérés.

Parmi eux, 50% a présenté une thrombose précoce (inférieure à 30 jours) et 1 patient une thrombose tardive (supérieure à 30 jours).

Malgré cela il existait après l'intervention une tendance moyenne à l'amélioration du score de Villalta (12 versus 7) ($p=0,098$), du périmètre de marche (90 mètres versus 150 mètres), et du score de qualité de vie SF36 (115,5 versus 101) ; ainsi qu'une correction de l'asymétrie après mesure des circonférences au niveau des membres inférieurs chez 5 des 7 patients concernés ($p=0,083$) et une bonne cicatrisation des ulcères pour les 2 patients initialement atteints ($p=0,157$). Cependant en raison de la petite taille de la cohorte, ces résultats ne sont pas significatifs.

Conclusion

Les recommandations de l'American Heart Association de 2014 apportent un éclairage concernant la conduite à tenir à la phase aiguë et chronique du syndrome post-thrombotique avec cependant des niveaux de preuve non optimaux (IIb).

Un traitement conservateur (compressothérapie classique, compression pneumatique intermittente et activité physique), est indispensable, et doit toujours être réalisé dans un premier temps.

Une prise en charge chirurgicale endovasculaire par stenting peut être envisagée à la phase chronique en cas d'échec avec notamment la persistance de symptômes sévères dans le cadre du syndrome post-thrombotique.

Des techniques récentes voient actuellement le jour, avec notamment la réalisation d'une procédure hybride associant une endophlébectomie fémorale commune et la création d'une fistule artério-veineuse temporaire pour permettre un meilleur retour veineux et diminuer le risque de thrombose précoce mais ces approches n'ont pas encore fait leur preuve.

Mots-clés : syndrome post-thrombotique, recanalisation endoveineuse, phase aiguë, phase chronique, score de Villalta, score de qualité de vie SF36, évaluation.

Results

Only 12 patients were operated on.

Of these, 50% had early thrombosis (less than 30 days) and 1 patient had late thrombosis (more than 30 days).

Despite this, there was an average improvement in the Villalta score (12 versus 7) ($p=0.098$), walking distance (90 meters versus 150 meters), and quality of life score SF36 (115.5 versus 101) after surgery; as well as a correction of asymmetry after measurement of lower limb circumferences in 5 of the 7 patients concerned ($p=0.083$) and good ulcer healing for the 2 patients initially affected ($p=0.157$). However due to the small size of the cohort, these results are not significant.

Conclusion

The American Heart Association's 2014 recommendations shed light on how to manage the acute and chronic phase of post-thrombotic syndrome, but with sub-optimal levels of evidence (IIb).

A conservative treatment (classical compression therapy, intermittent pneumatic compression and physical activity), is indispensable, and should always be carried out initially.

Endovascular surgical management by stenting may be considered in the chronic phase in the event of failure, particularly with the persistence of severe symptoms in the context of post-thrombotic syndrome,

Recent techniques are currently emerging, notably with the implementation of a hybrid procedure, combining a common femoral endophlebectomy and the creation of a temporary arteriovenous fistula to allow better venous return and reduce the risk of early thrombosis, but these approaches have not yet been proven.-

Keywords: post-thrombotic syndrome, endovenous recanalization, acute phase, chronic phase, Villalta score, SF36 quality of life score, evaluation.

Introduction

Le syndrome post-thrombotique (SPT), regroupe l'ensemble des symptômes au dépend des membres inférieurs consécutifs à un épisode de thrombose veineuse profonde (TVP).

En dépit des avancées pour la prévention primaire et secondaire du SPT, celui-ci touche encore entre 20 % et 50 % des patients ayant présenté un premier épisode de TVP [1].

Cinq à dix pour cent des patients développent un syndrome post-thrombotique sévère et notamment des ulcères veineux [2].

Le syndrome post-thrombotique est responsable d'une altération majeure de la qualité de vie, et son retentissement socio-économique reste considérable [1, 3].

Le traitement par angioplastie et stenting des lésions obstructives ilio-caves s'est largement développé ces dernières années, et est devenu à ce jour la technique de référence pour certaines équipes mais les recommandations internationales n'ont pas encore été établies en l'absence d'études randomisées comparant l'évolution du SPT avec ou sans traitement [1].

Étude clinique

Population et méthode

Il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle, descriptive, longitudinale, rétrospective, de type registre, incluant tous les patients présentant un syndrome post-thrombotique, ayant bénéficié ou non d'un geste de recanalisation endoveineuse par stenting, au CHRU de Lille entre le 1^{er} janvier 2016 et le 30 juin 2018.

Objectifs de l'étude

Objectif principal

L'objectif principal de l'étude était de décrire notre filière de patients souffrant de syndrome post-thrombotique, à 2 ans de la mise en place d'une filière multidisciplinaire dédiée de prise en charge.

Objectifs secondaires

- Comparer le score de Villalta chez les patients opérés, avant et après l'intervention.
- Comparer le périmètre de marche avec une définition de référence sur la claudication veineuse chez les patients opérés, avant et à distance de l'intervention.
- Comparer le score de qualité de vie par l'intermédiaire d'un questionnaire SF36, chez les patients opérés avant et après l'intervention.
- Le SF36 est un questionnaire non spécifique, générique. Un questionnaire phlébologique plus spécifique n'a pas été employé.
- Comparer les circonférences de cuisses, mollets et chevilles, chez les patients opérés, avant et après l'intervention.
- Comparer et rechercher la présence d'ulcères chez les patients opérés, avant et après l'intervention.

Population

Critères d'inclusion

Ont été inclus tous les patients admis pour l'évaluation et la prise en charge d'un syndrome post-thrombotique au CHRU de Lille, lors d'une courte hospitalisation programmée, opérés ou non, entre janvier 2016 et juin 2018.

Critères d'exclusion

- Refus de participer.
- Femmes enceintes.
- Patients sous tutelle/curatelle.
- Patients non couverts par le régime de sécurité sociale.
- Patients avec des difficultés prévisibles de compliance au protocole de suivi.

Paramètres étudiés

L'ensemble des données a été saisi de manière rétrospective, sur les dossiers médicaux informatisés du logiciel Sillage, et sur les dossiers papiers aux archives de l'hôpital cardiologique du CHRU de Lille.

Modalités d'admission

- Nous avons recueilli l'âge du patient, son sexe, et l'âge au moment de l'événement thrombo-embolique.
- Nous avons identifié la spécialité du médecin adresseur.

Facteurs de risque et terrain cardio-vasculaires

- Le tabagisme : actif, sevré depuis l'épisode thrombotique ou l'absence de tabagisme.
- La présence d'un antécédent familial thrombo-embolique chez un parent du 1^{er} degré.
- L'hypertension artérielle.
- Le diabète.
- L'indice de masse corporelle (IMC) en kg/m².
- La présence d'une cardiopathie sous-jacente.
- La présence d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Caractéristiques de l'antécédent thrombotique

- La topographie et l'extension de la thrombose initiale.
- L'association à une embolie pulmonaire.
- La réalisation d'une fibrinolyse à la phase aiguë.
- Le type d'anticoagulation initiale (anticoagulants oraux directs (AOD), antivitamine K (AVK), héparine).
- Le caractère thrombotique récidivant ou non, et sa topographie.

Évaluation à court terme des recanalisation endoveineuses dans le syndrome post-thrombotique.

Étiologie et caractère provoqué de l'événement thrombotique

- Circonstances déclenchantes majeures :
 - Immobilisation plâtrée dans les 3 mois précédents.
 - Alitement supérieur à 3 jours dans les 3 mois précédents.
 - Fracture dans les 3 mois précédents.
 - Anesthésie générale dans les 3 mois précédents.
 - Cancer actif dans les 2 ans précédents.
- Circonstances déclenchantes mineures :
 - Contraception oestroprogestative introduite dans l'année précédente.
 - Grossesse.
 - Chirurgie mineure.
 - Alitement inférieur à 3 jours.
 - Voyage de plus de 4 h.
- Idiopathique.

Recherche d'un terrain favorisant

- Thrombophilie
 - Majeure :
 - Présence d'un antiphospholipide (anticoagulant circulant lupique, anticorps anti-cardiolipine, anticorps anti B2Gp1).
 - Présence d'antithrombine III.
 - Mutation du facteur V à l'état homozygote.
 - Mutation du gène de la prothrombine à l'état homozygote.
 - Mineure
 - Présence de la protéine C ou protéine S.
 - Mutation du facteur V à l'état hétérozygote.
 - Mutation du gène de la prothrombine à l'état hétérozygote.
- Syndrome de Cockett.
- Atrésie congénitale ou acquise de la veine cave inférieure.
- Compression veineuse extrinsèque.

Évaluation de la sévérité du syndrome post-thrombotique

- Mesure du score de Villalta.
- Recherche d'une limitation du périmètre de marche.
- Évaluation du score de qualité de vie SF36.
- Mesure des périmétries de cuisses, jambes et chevilles.
- Rechercher la présence d'ulcères.
- Rechercher la présence d'un syndrome de congestion pelvienne.

Évaluation de la qualité de la compression veineuse suite à l'événement thrombotique

- Le port quotidien, intermittent ou l'absence de port.
- La classe portée (classe II, III, IV).

La prise en charge chirurgicale

- La prise en charge opératoire ou non des patients par recanalisation endoveineuse.
- Le motif de l'absence de prise en charge chirurgicale.
- Pour les patients opérés :
 - La mise en place de stent veineux ou non.
 - Le nombre de stents implantés.
 - La réalisation ou non d'une technique par AngioJet secondaire.
 - La création ou non d'une fistule artério-veineuse (FAV).
 - La réalisation ou non d'une endophlébectomie de la veine fémorale commune.
 - Le succès technique ou non de la procédure.
 - Le temps de procédure, le volume de produit de contraste utilisé et la dose de rayons X nécessaire.

Les complications post-interventionnelles

- La survenue d'une thrombose précoce (dans les 30 jours suivant la procédure).
- La survenue d'une thrombose tardive (après 30 jours post procédure).
- La survenue d'une insuffisance rénale aigue ou chronique.

L'évolution du syndrome post-thrombotique suite au geste de recanalisation

- Mesure du score de Villalta.
- Évaluation du périmètre de marche.
- Évaluation du score de qualité de vie par l'intermédiaire d'un questionnaire SF36.
- Mesure des périmétries de cuisses, mollets et chevilles.
- Évolution des ulcères.
- Évolution du syndrome de congestion pelvienne.

La durée de suivi depuis l'intervention

L'observance

Bilan pré-thérapeutique et technique interventionnelle

Les patients bénéficiaient d'un bilan pré-thérapeutique :

- *Un écho-doppler veineux des membres inférieurs* était réalisé chez tous les patients, à jeun, avec une sonde de 8 à 12mHz, examinant les axes veineux profonds et superficiels au dépend des membres inférieurs, à la recherche d'un reflux et son extension, ainsi que l'existence des séquelles obstructives et leur extension. L'écho-doppler examinait la région abdomino-pelvienne avec une sonde entre 3 et 5mHz, afin d'évaluer les veines iliaques et cave, ainsi que la circulation veineuse

collatérale. L'examen était systématiquement bilatéral et comparatif.

- Une *phléboscan*, en association à l'écho-doppler était systématiquement réalisé, avec ponction au niveau d'une veine pédieuse, à la recherche d'un syndrome obstructif et évaluation de la vicariance.
- Une *phlébographie* était réalisée occasionnellement à la place du phlébo-TDM ou en association.
- Une *échographie cardiaque trans-thoracique* était systématiquement pratiquée pour l'évaluation de la situation cardiologique avec un éventuel geste de recanalisation, et la recherche d'une éventuelle hypertension artérielle pulmonaire, notamment chez les patients qui avaient présenté une embolie pulmonaire associée à la TVP.
- Une *thrombophilie sous-jacente* était systématiquement recherchée, à l'aide d'un bilan de thrombophilie.
- Une consultation d'anesthésie était systématiquement réalisée.
- Le dossier des patients était ensuite toujours discuté en staff des syndromes post-thrombotiques, pluridisciplinaire, où étaient représentés la chirurgie vasculaire, l'angiologie, la radiologie interventionnelle et l'hémobiologie, principalement afin de statuer sur la durée de l'anticoagulation, et les possibilités de recanalisation en fonction de la topographie lésionnelle, de la sévérité des symptômes (score de Villalta), des éventuels projets de grossesse chez les femmes jeunes, et du souhait du patient.

Technique interventionnelle :

- Les patients bénéficiant d'une recanalisation étaient pris en charge sous anesthésie générale, en salle hybride avec fusion d'images (superposition du phléboscan pré-opératoire à la fluoroscopie per-opératoire) en décubitus dorsal ou ventral.
- L'accès au réseau veineux profond était obtenu par voie antérograde (poplitée, fémorale) ou rétrograde (jugulaire, fémorale controlatérale).
- Après héparinisation systémique (100 UI, d'HNF/kg), la recanalisation était réalisée à l'aide de guides rigides.
- On procédait ensuite à une pré-dilatation à l'aide d'un ballon d'un diamètre de 2 mm, supérieur au diamètre nominal du vaisseau (évalué sur la veine controlatérale).
- Un stent en nitinol, dédié à la pathologie veineuse (Sinus Venus/Obliques, Optimed® ou Zilver Vena, CookMedical®), était ensuite implanté, puis post-dilaté au diamètre nominal du vaisseau.
- Une phlébographie de contrôle était réalisée en fin de procédure afin de s'assurer du bon positionnement du stent, et de contrôler les flux en son sein.
- En cas d'atteinte de la veine fémorale commune, un geste associé de thrombo-endo-phlébectomie ou de

fistule artério-veineuse était parfois réalisé afin d'améliorer les flux au sein du stent.

- En cas d'atteinte cave, une angioplastie avec stenting de la veine cave pouvait être réalisée, éventuellement avec un montage en tour Eiffel en cas d'atteinte iliaque controlatérale (angioplastie/stenting cavo-bi-iliaque).
- Dans les suites post-opératoires immédiates, les patients bénéficiaient d'une thérapie par compression intermittente en attendant la reprise précoce de la déambulation. Une anticoagulation efficace était maintenue au long cours.
- Les patients bénéficiaient d'un écho-doppler veineux de contrôle à la sortie d'hospitalisation, d'une consultation de contrôle à 3 mois, 6 mois puis 1 an.

Plan d'analyse statistique

Les variables continues étaient présentées sous forme de médiane avec inter-quartiles [IQ, 25^e – 75^e percentile]. Les variables qualitatives étaient exprimées sous forme de valeurs absolues et pourcentages avec intervalle de confiance à 95 %.

Les variables quantitatives étaient comparées par un t-test de Student en cas de normalité (vérifiée par un test de Shapiro-Wilk) ou par un test non-paramétrique de Mann-Whitney.

Les variables qualitatives étaient analysées par un test du χ^2 , ou un test non-paramétrique de Fisher en cas d'effectifs < 5 dans l'un des groupes.

Aucune analyse multivariée n'était réalisée compte-tenu des effectifs.

Un petit $p < 0.05$ était considéré significatif.

L'analyse était conduite à partir du logiciel SPSS (SPSS 20, SPSS Inc., Chicago, Ill).

Éthique et droits des patients

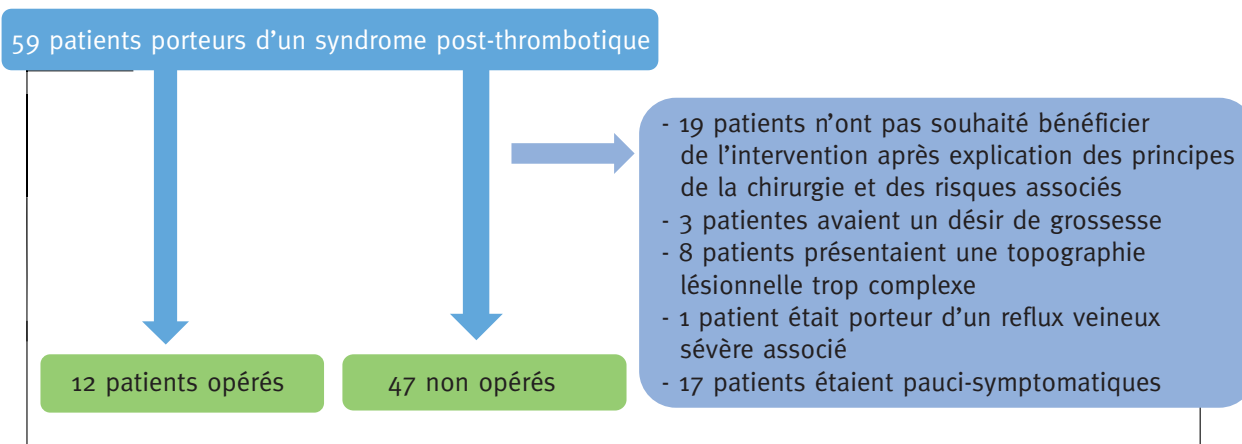
Notre étude a été déclarée à la CNIL le 8/08/2018. Les patients ont tous été informés par écrit de l'analyse possible de leur bilan à la fin de leur compte-rendu d'hospitalisation. Ces courriers contenaient le texte suivant : « vos données médicales recueillies lors de la consultation ou de l'hospitalisation peuvent être utilisées de façon anonymisée, sauf opposition de votre part, à des fins de recherche médicale.

Dans ce cadre elles pourront être transmises à d'autres organismes de recherche. Conformément à la loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 modifiée, vous pouvez obtenir communication de ces données en contactant le secrétariat du lieu de votre consultation ou d'hospitalisation ». Aucun patient n'a fait d'opposition à l'analyse de ses données médicales.

Évaluation à court terme des recanalisations endoveineuses dans le syndrome post-thrombotique.

Résultats

Diagramme de flux



Analyse descriptive

Données démographiques

| | Médiane et effectifs (%) |
|---|--------------------------|
| Âge lors de l'événement thrombotique (années) | 30 |
| Sexe féminin | 35 (58,3 %) |
| IMC (kg/m ²) | 25,5 |
| Antécédents familiaux thrombo-emboliques chez les apparentés du 1 ^{er} degré | 14 (23,7 %) |
| Tabagisme | |
| • Actif | 9 (15,3 %) |
| • Sevré depuis la thrombose | 14 (23,7 %) |
| • Absent | 36 (61 %) |

TABLEAU 1 : Données démographiques de notre population (n=59).

Caractéristiques de l'épisode initial

| | Effectif (%) |
|---|--------------|
| Côté lésionnel | |
| • Gauche | 36 (63,2 %) |
| • Droit | 11 (19,3 %) |
| • Bilatéral | 10 (17,5 %) |
| Topographie | |
| • Cave | 15 (25,4 %) |
| • Iliaque | 50 (84,7 %) |
| • Fémorale | 50 (84,7 %) |
| Embolie pulmonaire associée | 21 (35 %) |
| Traitement pharmaco-mécanique à la phase aiguë | 13 (21,7 %) |
| Anticoagulation initiale | |
| • AOD | 17 (28,8 %) |
| • AVK | 31 (52,5 %) |
| • Héparine de bas poids moléculaire | 5 (8,5 %) |
| • Indéterminé | 6 (10,2 %) |
| Caractère récidivant | 14 (23,3 %) |

TABLEAU 2 : Caractéristiques de l'événement thrombo-embolique initial (n = 59).

Caractère provoqué ou non de l'épisode initial

| | Effectif (%) |
|---|--------------|
| Circonstances déclenchantes majeures | 12 (20,3 %) |
| • Immobilisation plâtrée dans les 3 mois précédents | 1 |
| • Alitement supérieur à 3 jours dans les 3 mois précédents | 9 |
| • Fracture dans les 3 mois précédents | 2 |
| • Anesthésie générale dans les 3 mois précédents | 4 |
| • Cancer actif dans les 2 ans précédents | 1 |
| Circonstances déclenchantes mineures | 26 (44,1 %) |
| • Contraception oestroprogestative introduite dans l'année précédente | 13 |
| • Grossesse et post-partum | 7 |
| • Chirurgie mineure | 3 |
| • Alitement inférieur à 3 jours | 4 |
| • Voyage de plus de 4h | 2 |
| Idiopathique | 21 (35,6 %) |

TABEAU 3 : Caractère provoqué ou non de l'épisode thrombo-embolique (n=59).

Terrain favorisant

| | Effectif (%) |
|--|--------------|
| Thrombophilie | 16 (27,1 %) |
| Majeure | 6 (10,2 %) |
| • Présence d'un antiphospholipide (anticoagulant circulant lupique, anticorps anti-cardiolipine, anticorps anti B2Gp1) | 4 |
| • Présence d'antithrombine III | 1 |
| • Mutation du facteur V à l'état homozygote | 1 |
| • Mutation du gène de la prothrombine à l'état homozygote | 0 |
| Mineure | 10 (16,9 %) |
| • Présence de la protéine C ou protéine S | 3 |
| • Mutation du facteur V à l'état hétérozygote | 5 |
| • Mutation du gène de la prothrombine à l'état hétérozygote | 3 |
| Compression extrinsèque | 1 (1,7 %) |
| Syndrome de Cockett | 9 (15,2 %) |
| Atrésie de veine cave inférieure | 6 (10,2 %) |

TABEAU 4 : Terrain sous-jacent favorisant l'épisode thrombo-embolique (n=59).

Sévérité du syndrome post-thrombotique

| | Patients opérés (n=12) | Patients non opérés (n=37) | Général (n=59) | p |
|---|------------------------|----------------------------|----------------|--------|
| Score de Villalta moyen et min-max (n=45 (patients opérés : n=8 ; non opérés : n=37) ; données manquantes : 14 (23,7 %)) | 12 (8-16) | 6 (2-9) | 7 | < 0,01 |
| Score SF36 de qualité de vie moyen et min-max (n=15 (patients opérés : n=4 ; non opérés : n=11) ; données manquantes : 44 (74,5 %)) | 115 (91-140) | 101 (98-106) | 96 | |
| Limitation du périmètre de marche (n et %) (n=41 (patients opérés : n=7 ; patients non opérés : n=34) ; données manquantes : 18 (30,5 %)) | 6 (85,7 %) | 13 (38,2 %) | 19 (46,3 %) | 0,02 |
| Asymétrie des membres inférieurs (n et %) (n= 46 (patients opérés : n=10 ; non opérés : n=36) ; données manquantes : 13 (22 %)) | 7 (70 %) | 23 (63,9 %) | 30 (65,2 %) | 0,72 |
| Présence d'ulcères (n et %) (n=54 (patients opérés : n=9 ; non opérés : n=45) ; données manquantes : 5 (8,5 %)) | 2 (22,2 %) | 2 (4,4 %) | 4 (7,4 %) | 0,07 |
| Syndrome de congestion pelvienne (n) (n=3 (patients opérés : n=1 ; non opérés : n=2) ; données manquantes : 56 (95 %)) | 1 | 2 | 3 | |

TABEAU 5 : Sévérité du syndrome post-thrombotique chez patients opérés et non opérés.

Évaluation à court terme des recanalisations endoveineuses dans le syndrome post-thrombotique.

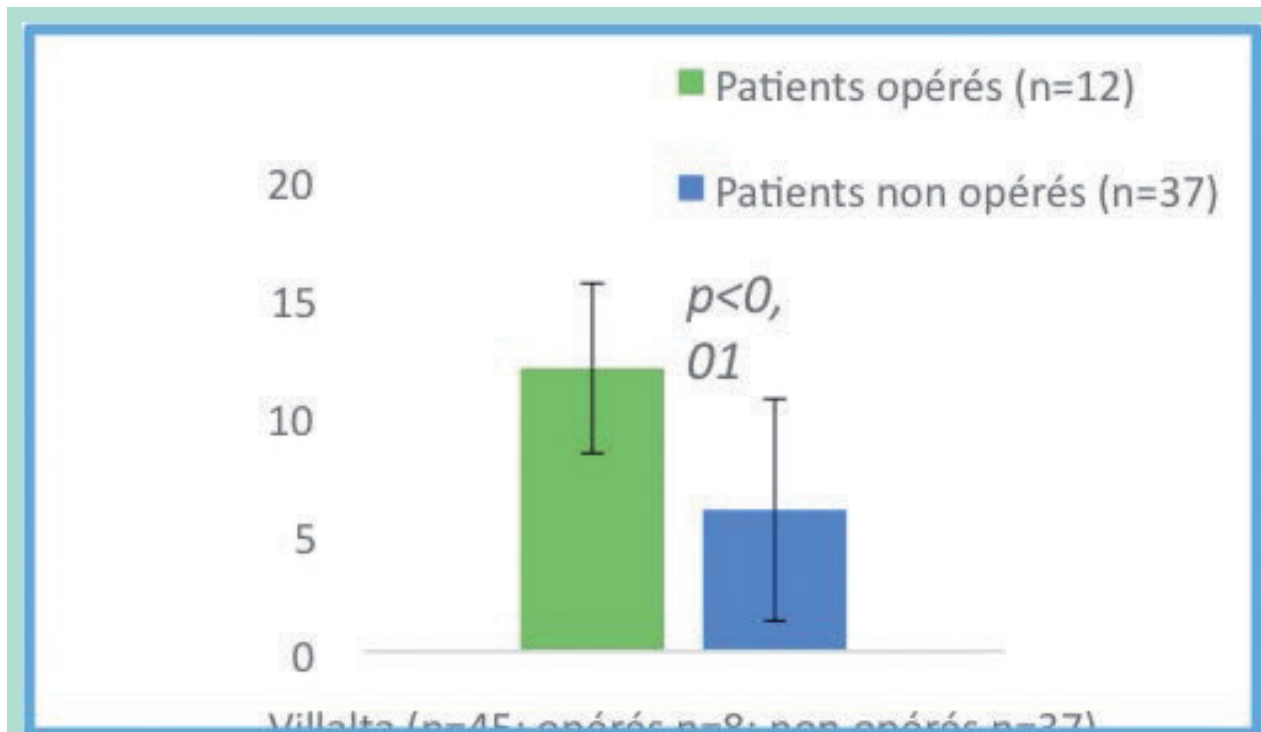


FIGURE 1 : Comparaison du score de Villalta initial entre les patients opérés et ceux non opérés.

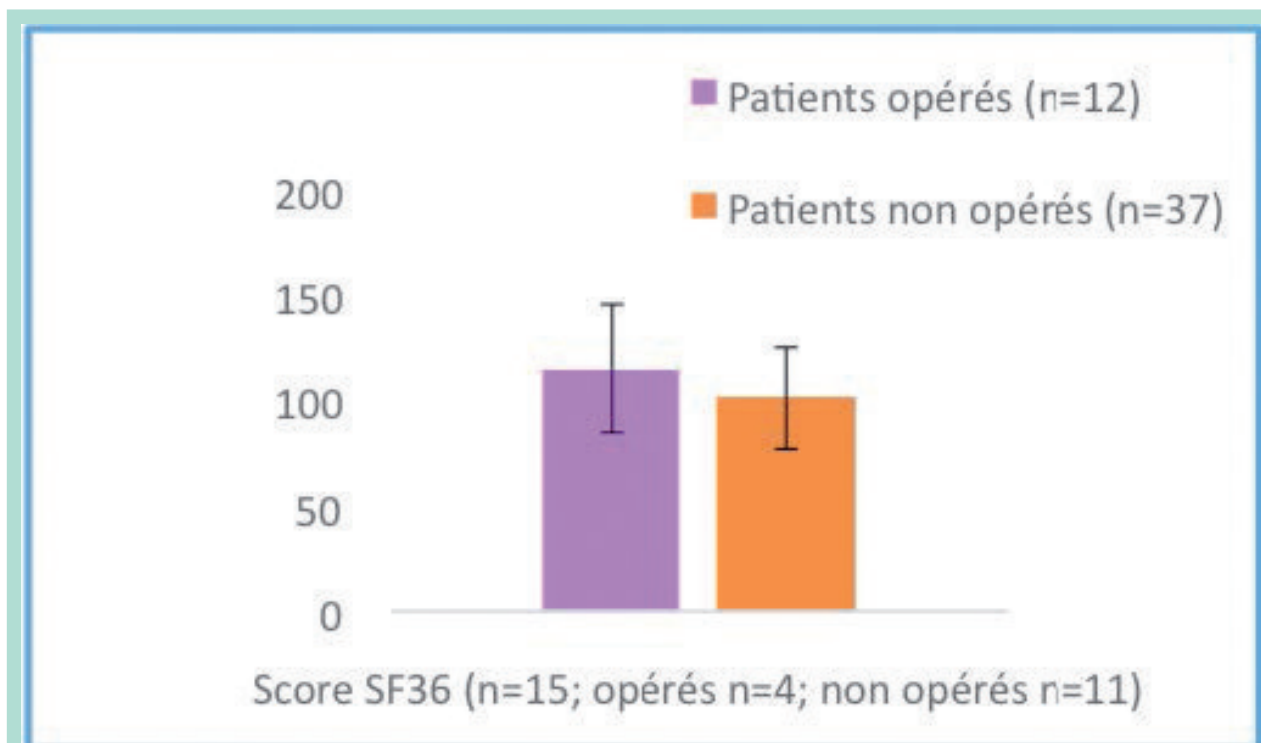


FIGURE 2 : Comparaison du score SF 36 entre les patients opérés et ceux non opérés.



FIGURE 3 : Comparaison de la sévérité du SPT entre les patients opérés et ceux non opérés.

Prise en charge chirurgicale

Dix-sept patients étaient récusés car paucisymptomatiques, 8 en raison de la topographie des lésions (atteintes sévères du réseau d'amont), 3 pour désir de grossesse à court terme, et un pour reflux sévère associé. Le reste des patients non opérés (n=19) ne souhaitaient pas d'intervention après explications des principes de la chirurgie et des risques associés.

Douze patients (20,3 %) ont bénéficié d'une chirurgie.

Huit patients avaient des stents implantés au niveau iliaque (66,7 %), 1 exclusivement en veine cave inférieur, deux en ilio-cave et un sur le segment ilio-fémoral.

Dans la majorité des cas, un seul stent était implanté (n=7, 58,3 %), avec 3 patients requérant deux stents, et 2 patients 3 stents.

Deux patients (16,7 %) bénéficiaient d'une thromboendophtéctomie fémorale commune associée et d'une création de FAV temporaire.

Le temps de procédure médian était de 132 minutes (62 à 255 min).

Le volume de contraste médian était de 120 mL (80 à 165 mL).

La DAP était de 40,9 Gy.cm² (15 à 73,9 Gy.cm²).

Le succès technique initial était de 91,7 %, avec une occlusion aigüe chez une patiente ayant refusé la fibrinolyse au décours.

Complications post-interventionnelles

Le taux de thrombose précoce (< 30 jours) était de 50 % (n=6).

Le suivi médian était de 18 mois (8,5-29,3).

Au terme du suivi le taux de perméabilité est de 41,7 % (n=5), avec un patient ayant présenté une thrombose tardive.

Aucun patient n'a présenté d'insuffisance rénale aigüe.

| Variables | Avant intervention | Après intervention | p |
|--|--------------------|--------------------|-------|
| Villalta (avant intervention n=7 ; après intervention n=9) | 12 (8-16) | 7 (5-8,5) | 0,098 |
| Restriction du périmètre de marche (avant intervention n=7 ; après intervention n=6) | 6/12 | 3/12 | 0,317 |
| Périmètre de marche (avant intervention n=4 ; après intervention n=3) | 90 (38,8-137,5) | 150 (110-275) | |
| SF36 (avant intervention n=2 ; après intervention n=2) | 115,5 (91-140) | 101 (94-109) | |
| Ulcères (avant intervention n=10 ; après intervention n=11) | 2/12 | 0/12 | 0,157 |
| Asymétrie des circonférences (avant intervention n=10 ; après intervention n=8) | 7/12 | 2/12 | 0,083 |

TABLEAU 6 : Analyse comparative de la sévérité du syndrome post-thrombotique avant et après intervention (n=12)

Évaluation à court terme des recanalisations endoveineuses dans le syndrome post-thrombotique.

Analyse comparative

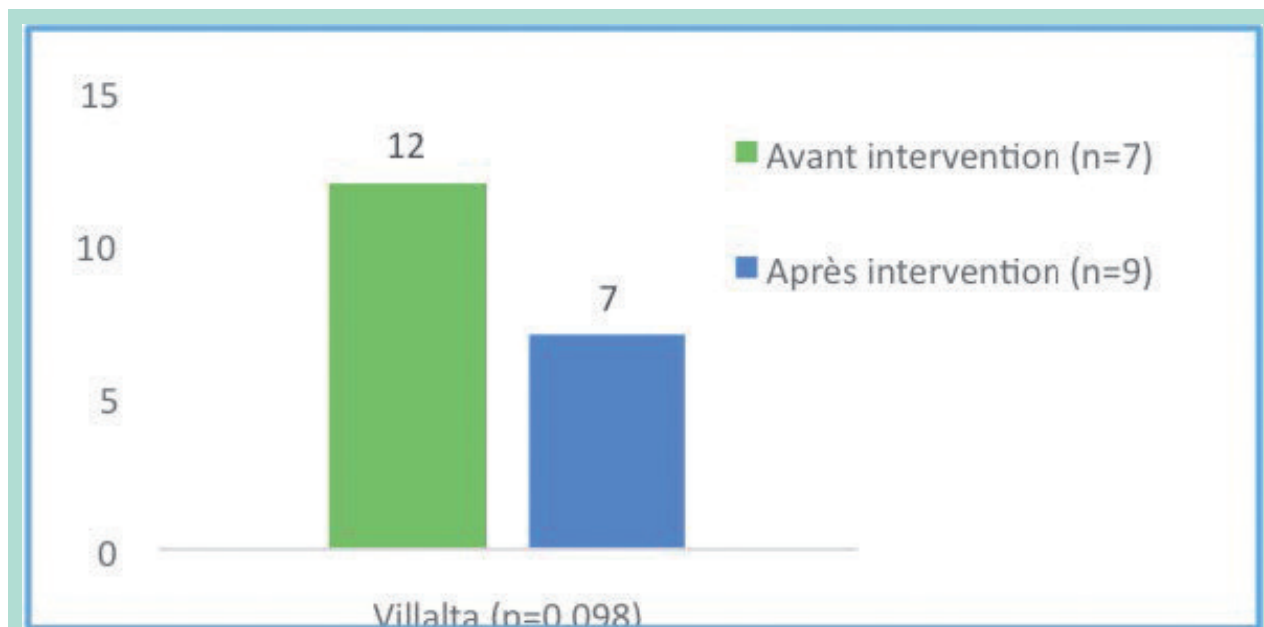


FIGURE 4 : Comparaison du score de Villalta chez les patients opérés, avant et après intervention.

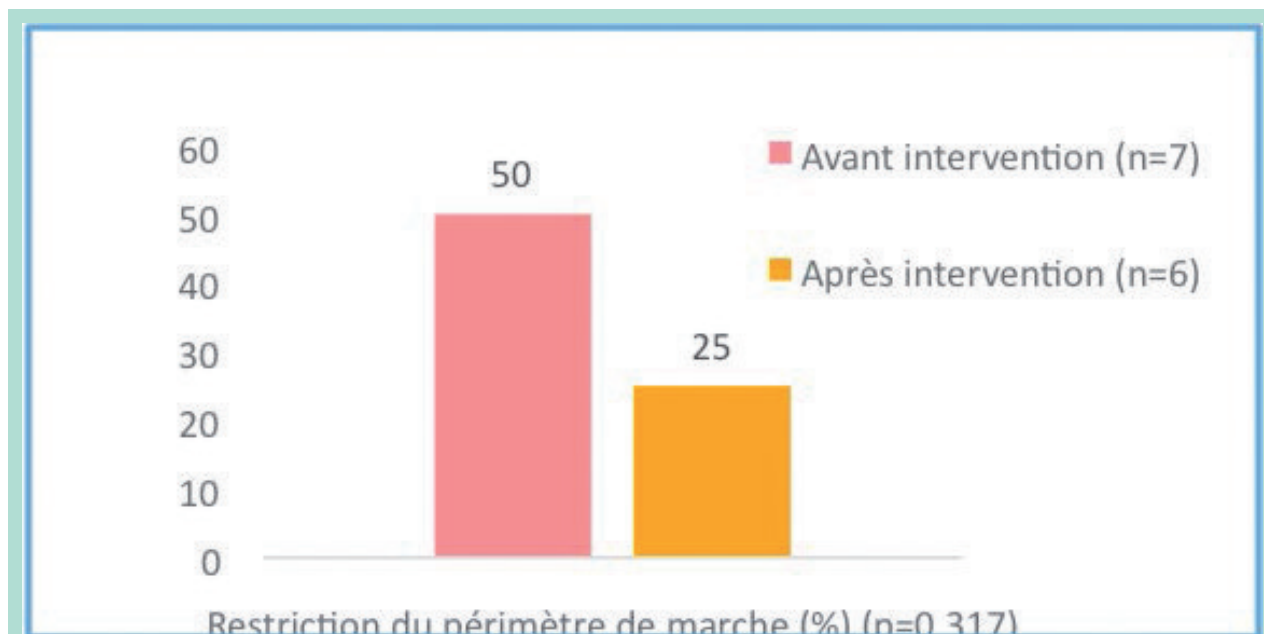


FIGURE 5 : Comparaison du pourcentage de patient avec restriction du périmètre de marche chez les patients opérés, avant et après l'intervention.

Discussion

Notre étude a porté sur l'analyse de 59 patients atteints d'un syndrome post-thrombotique, dont le bilan et la prise en charge ont été réalisés au CHRU de Lille entre janvier 2016 et juin 2018.

Notre population était composée d'une majorité de femmes (58,3 %), avec une topographie lésionnelle située majoritairement au dépend du membre inférieur gauche (2/3).

L'événement thrombo-embolique était provoqué chez environ 2/3 de nos patients.

Il existait une thrombophilie sous-jacente chez environ 1/3 d'entre eux.

Malgré notre petit échantillon de patients et le petit nombre de patients opérés, Les caractéristiques de notre population sont concordantes avec celles des différentes études déjà réalisées publiées dans la littérature [30, 31, 32, 33, 36, 38, 39, 40].

- Les patients opérés ont été bien sélectionnés, puisque le score de Villalta moyen était à 12, soit un SPT modéré, à la limite du SPT sévère, incluant pour 1/5^e d'entre eux des ulcères.
- Il existait une limitation du périmètre de marche pour plus de 3/4 d'entre eux (85 %), ainsi qu'une altération significative de la qualité de vie, selon le questionnaire SF 36 effectué.

Certaines caractéristiques sont plus difficilement comparables à celles de ces études.

- En effet dans leur majorité (**Tableaux 5 et 6**), le score de Villalta n'était pas systématiquement étudié, alors qu'il s'agit du score de référence pour l'évaluation de la sévérité du SPT selon l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis Subcommittee on Control of Anticoagulation* [7].
- Dans notre étude, nous n'avons pas étudié la classification CEAP : majoritairement utilisée, elle permet d'avoir un bon reflet de la sévérité de la maladie veineuse chronique mais elle n'est pas spécifique de la maladie veineuse post-thrombotique.
- Le périmètre de marche n'était également pas étudié la plupart du temps.
 - Bien que la mesure de la claudication veineuse ne soit pas suffisamment standardisée en termes de détection et de méthode de mesure, et bien que de nombreuses publications n'incluent pas ce paramètre, il faut noter cependant qu'un certain nombre d'articles l'utilisent.
- L'évaluation de la qualité de vie n'a pas été souvent réalisée.
 - Le questionnaire SF36 utilisé dans notre étude permet en effet une évaluation globale satisfaisante de la qualité de vie, mais il n'est pas spécifique à la pathologie veineuse et au SPT.

- D'autres questionnaires plus spécifiques ont été développés depuis : il s'agit notamment du score VEINES-QOL/Sym [44]. Au décours de cette étude, nous avons mis en place une feuille de recueil de données standardisée exhaustive pour disposer d'une meilleure évaluation du syndrome post-thrombotique.
- Elle sera incluse systématiquement dans les dossiers des patients à leur entrée et complétée par l'équipe médicale (annexe 2). Elle tiendra compte, en plus des critères habituels, de la classification CEAP et du score spécifique VEINES-QOL/Sym.

Peu de patients de notre cohorte ont finalement été opérés (12 patients, soit 1/5^e d'entre eux), ce qui représente un tout petit échantillon comparativement aux autres études réalisées, mentionnées ci-dessus.

- En effet, environ 1/3 de la population était paucisymptomatique, avec un score de Villalta inférieur à 5, ou bien un présentait un SPT léger. Un tiers des patients n'a pas souhaité bénéficier de l'intervention.
- Au vu du jeune âge moyen de la cohorte, et de la présence d'une majorité de femmes, quelques patientes (8 au total) avaient un souhait de grossesse ultérieur, raison pour laquelle nous souhaitions reporter une éventuelle intervention. Un patient a dû être récusé en raison d'un reflux veineux sous-jacent jugé trop sévère, et 8 patients présentaient une topographie lésionnelle trop complexe.

Le taux de thrombose précoce était élevé dans notre étude, puisqu'il concernait 6 des patients opérés, soit 50 % d'entre eux, malgré une anticoagulation curative précoce au moment de l'intervention, puis menée au long cours. Un patient opéré a présenté une thrombose tardive. Ce taux de complication est très élevé et il peut être en rapport possible avec les critères d'inclusion retenus dans notre étude. Et plusieurs hypothèses peuvent être émises concernant ce taux élevé de thromboses précoces :

- L'une d'entre-elles est peut-être liée à l'expérience initiale de l'équipe médico-chirurgicale, avec une prise en charge interventionnelle ayant débuté il y a peu de temps dans notre centre. La courbe d'apprentissage de ces techniques de revascularisation est relativement longue, avant de pouvoir être maîtrisée.
- La topographie lésionnelle était parfois complexe, avec notamment une atteinte cave chez 6 patients opérés, soit la moitié d'entre eux, ce qui a également pu favoriser ce processus occlusif.
- Ce taux de réocclusion précoce, est plus lié à un flux d'amont trop faible, qu'à une obstruction cave d'aval. Il s'agit probablement à nouveau du reflet de notre expérience initiale : avec une tendance à sélectionner les patients les plus symptomatiques et donc généralement les plus sévères sur le plan lésionnel.
- Le petit nombre de patients pris en charge sur le plan interventionnel à la phase aiguë de la thrombose par une fibrinolyse pharmaco-mécanique a pu également jouer

Évaluation à court terme des recanalisations endoveineuses dans le syndrome post-thrombotique.

en faveur de ce taux d'occlusion précoce. En effet, finalement seulement 1/5^e de nos patients a bénéficié d'une prise en charge à la phase aiguë, par l'intermédiaire d'une fibrinolyse in situ ou pharmaco-mécanique.

- Les recommandations de l'AHA [1], préconisent en effet d'y avoir recours en cas de premier épisode de TVP proximale, en prévention primaire du SPT, dans l'optique de limiter l'extension des séquelles à la phase chronique.
 - L'étude caVent [45], randomisée, multicentrique, qui étudiait la prévalence et la sévérité du SPT à 5 ans, entre un groupe ayant bénéficié d'une prise en charge initiale de l'événement thrombotique par fibrinolyse in situ, et un groupe contrôle ayant bénéficié d'un traitement médical optimal classique, mettait en évidence une réduction de risque de 14 % de survenue d'un SPT, allant en faveur de cette hypothèse.
 - L'observance thérapeutique semblait optimale pour 11 des 12 patients opérés, mais 1 patient était répertorié non observant vis-à-vis du traitement anticoagulant ce qui a pu jouer en faveur.
- Aucun traitement antiagrégant plaquettaire n'a été débuté en association au traitement anticoagulant. Il n'existe pas de recommandations précises à ce sujet.
 - *Les recommandations de la Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV) devraient sortir prochainement et nous éclairer davantage à ce sujet.*
 - *Neglén et al. [42], avec une cohorte de 528 patients qui présentaient un SPT, associant systématiquement la présence d'un reflux profond au syndrome obstructif, tous stentés au niveau iliaque, retrouvait cependant une perméabilité à 5 ans de 88 %, soit un excellent taux de perméabilité à long terme, malgré la présence d'un reflux.*
 - Finalement ce taux de perméabilité primaire est plutôt concordant avec les données de la littérature actuelles, dont le taux moyen est de 57 % (**Tableau 5**).
 - *Cependant au terme de notre suivi en moyenne de 18 mois, le taux de perméabilité intra-stent était seulement de 41,7 %, cette fois-ci discordant avec les différentes études réalisées.*
 - Cela peut signifier que nous n'étions probablement pas assez agressifs pour obtenir une bonne perméabilité primaire assistée ou secondaire. En effet, le suivi initial n'était probablement pas assez optimal, et aurait possiblement pu permettre une reprise chirurgicale plus précoce en ce sens.

Paradoxalement, chez les 12 patients opérés, il existe une tendance à l'amélioration du SPT, mais les résultats ne sont malheureusement pas significatifs au vu de la petite taille de la cohorte.

- En effet, après l'intervention, le score de Villalta moyen a diminué à 7 (initialement à 12), avec un résultat à la limite du significatif ($p=0,098$).
- Le périmètre de marche s'est nettement amélioré pour la moitié des patients opérés, avec une disparition de

la limitation chez ceux qui présentaient une restriction avant l'intervention.

- Les ulcères ont complètement cicatrisé après l'intervention, chez les 2 patients concernés. Le score de qualité de vie SF36 a légèrement diminué, soit une tendance à l'amélioration de la qualité de vie. L'asymétrie des circonférences au dépend des membres inférieurs a été corrigée chez 5 patients, sur les 7 patients initiaux concernés, soit pour 71,4 % d'entre eux.

Dans la majorité des études, les critères de jugement sont davantage qualitatifs et fonctionnels, et n'étudient pas nécessairement le taux de perméabilité du stent.

De manière plus globale, nous pouvons nous demander si l'amélioration clinique ressentie par les patients est liée au succès de la recanalisation, ou bien à la prise en charge globale associant la chirurgie au traitement médical bien conduit.

Une étude randomisée comparant une prise en charge par recanalisation et stenting, avec un traitement conservateur classique optimal permettrait de trancher.

Limites de cette étude :

- Notre population était constituée d'un faible volume d'échantillonnage, responsable d'un manque de puissance pour l'analyse descriptive et comparative.
- L'étude était monocentrique et rétrospective, avec un grand nombre de données manquantes malgré l'organisation de la filière de soin, nécessitant un travail motivationnel auprès des internes et des médecins séniors, pour standardiser la prise en charge.

Conclusion

À ce jour, il existe encore peu d'études, avec absence de larges études randomisées, et toujours une hétérogénéité de patients et de résultats pour celles publiées.

- Les recommandations de l'AHA [1] parues en 2014, apportent un éclairage important concernant la conduite à tenir à la phase aiguë et chronique du SPT, mais avec des niveaux de preuve non optimaux (IIb).
- Les recommandations de la SFMV qui doivent paraître, devraient nous éclairer davantage.

Dans ce contexte le traitement conservateur (compressothérapie classique, compression pneumatique intermittente et activité physique), est indispensable, et doit toujours être réalisé dans un premier temps.

En cas d'échec, avec notamment la persistance de symptômes sévères dans le cadre du SPT, une prise en charge chirurgicale endo-vasculaire par stenting peut être envisagée à la phase chronique.

Les patients et la technique interventionnelle doivent être soigneusement sélectionnés au cas par cas, et lors de réunions de concertations pluridisciplinaires.

La prise en charge doit être effectuée dans un centre de chirurgie vasculaire de référence.

Des techniques récentes voient actuellement le jour, avec notamment la réalisation d'une procédure hybride, associant une endophlébectomie fémorale commune et la création d'une fistule artério-veineuse temporaire, pour permettre un meilleur retour veineux, et diminuer le risque de re-thrombose.

Dans cette même lignée, des techniques de valvuloplastie sont en cours de développement, mais nécessitent d'être encore approfondies. Ce qui ne doit pas faire considérer comme ineffective cette approche thérapeutique.

À condition d'avoir des séries de patients suffisantes, suivis sur des périodes suffisamment longues, pour pouvoir en tirer des conclusions formelles, en conformité avec les standards européens de niveau de preuve. En leur absence on peut considérer que l'on est dans la phase initiale d'une courbe d'apprentissage.

Références

1. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al. The Post Thrombotic Syndrome: Evidence-Based Prevention, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*.2014;130:1636-61.
2. 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;4:734-42.
3. Schleimer K, Barbati ME, Gombert A, Wienert V, Grommes J, Jalaie H. The Treatment of Post-Thrombotic Syndrome. *Dtsch Aerzteblatt Online* [Internet]. Disponible sur: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2016.0863>
4. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron M-J, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*.2008;149:698-707.
5. Waring R. Chronic Venous Disease. *N Engl J Med*. 2006;11.
6. Roumen-Klappe EM, Janssen MCH, Van Rossum J, Holewijn S, Van Bokhoven MMJA, Kaasjager K, et al. Inflammation in deep vein thrombosis and the development of post-thrombotic syndrome: a prospective study. *J Thromb Haemost*. 2009;7:582-7.
7. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C, on behalf of the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost*.2009;7:879-83.
8. Kahn SR. Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost*. 2009;7:884-8.
9. 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;11:474-80.
10. Soosainathan A, Moore HM, Gohel MS, Davies AH. Scoring systems for the post-thrombotic syndrome. *J Vasc Surg*.2013;57:254-61.
11. Kahn SR, Desmarais S, Ducruet T, Arsenault L, Ginsberg JS. Comparison of the Villalta and Ginsberg clinical scales to diagnose the post-thrombotic syndrome: correlation with patient-reported disease burden and venous valvular reflux. *J Thromb Haemost*.2006;4:907-8.
12. Brandjes DPM, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *THE LANCET*. 1997;349:4.
13. Tick LW, Kramer MHH, Rosendaal FR, Faber WR, Doggen CJM. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2008;2075-81.
14. Dongen CJJ, 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;3:939-42.
15. Kahn SR, Kearon C, Julian JA, Mackinnon B, Kovacs MJ, Wells P, et al. Predictors of the post-thrombotic syndrome during long-term treatment of proximal deep vein thrombosis: Predictors of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost*. 2005;3:718-23.
16. 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;125:1-7.
17. Bouman AC, Smits JJM, Ten Cate H, Ten Cate-Hoek AJ. Markers of coagulation, fibrinolysis and inflammation in relation to post-thrombotic syndrome: Markers of coagulation, fibrinolysis and inflammation. *J Thromb Haemost*. 2012;10:1532-8.
18. Prandoni P, Frulla M, Sartor D, Concolato A, Girolami A. Vein abnormalities and the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost JTH*. 2005;3:401-2.
19. 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: *Subtherapeutic anticoagulation and the risk of PTS*. *J Thromb Haemost*. 2012;10:2039-44.
20. 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;3:2671-6.
21. Spiezia L, Tormene D, Pesavento R, Salmaso L, Simioni P, Prandoni P. Thrombophilia as a predictor of persistent residual vein thrombosis. *Haematologica*. 2008;93:479-80.
22. Saha P, Black S, Breen K, Patel A, Modarai B, Smith A. Contemporary management of acute and chronic deep venous thrombosis. *Br Med Bull*.2016;117:107-20.

23. De Massari L, Jamilloux Y, Lega J-C, Sigal A, Jacob X, Tazarourte K, et al. [Impact of the 2009 Afssaps guidelines on the management of venous thromboembolic disease in emergency department: Before/after study]. *Rev Med Interne*. 2018;39:148-54.
 24. Prandoni P, Lensing AWA, 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;141:249-56.
 25. 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. *The Lancet*. 2014;383:880-8.
 26. O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, Dumville JC. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD000265.
 27. Gohel MS, Barwell JR, Taylor M, Chant T, Foy C, Earnshaw JJ, et al. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335:83.
 28. Ginsberg JS, Magier D, Mackinnon B, Gent M, Hirsh J. Intermittent compression units for severe post-phlebotic syndrome: a randomized crossover study. :4.
 29. O'Donnell M, McRae S, Kahn S, Julian J, Kearon C, MacKinnon B, et al. Evaluation of a venous-return assist device to treat severe post-thrombotic syndrome (VENOPTS): A randomized controlled trial. *Thromb Haemost*. 2008;99:623-9.
 30. Oguzkurt L, Tercan F, Ozkan U, Gulcan O. Iliac vein compression syndrome: Outcome of endovascular treatment with long-term follow-up. *Eur J Radiol*. 2008;68:487-92.
 31. Neglén P, Hollis KC, Olivier J, Raju S. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: Long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result. *J Vasc Surg*. 2007;46:979-990.e1.
 32. Raju S, Neglén P. Percutaneous recanalization of total occlusions of the iliac vein. *J Vasc Surg*. 2009;50:360-8.
 33. Alhalbouni S, Hingorani A, Shiferson A, Gopal K, Jung D, Novak D, et al. Iliac-Femoral Venous Stenting for Lower Extremity Venous Stasis Symptoms. *Ann Vasc Surg*. 2012;26:185-9.
 34. Hartung O, Loundou AD, Barthelemy P, Arnoux D, Boufi M, Alimi YS. Endovascular Management of Chronic Disabling Ilio-caval Obstructive Lesions: Long-Term Results. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:118-24.
 35. Kurklinsky AK, Bjarnason H, Friese JL, Wysokinski WE, McBane RD, Misselt A, et al. Outcomes of Venoplasty with Stent Placement for Chronic Thrombosis of the Iliac and Femoral Veins: Single-Center Experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23:1009-15.
 36. Nayak L, Hildebolt CF, Vedantham S. Postthrombotic syndrome: feasibility of a strategy of imaging-guided endovascular intervention. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2012;23:1165-73.
 37. Nazarian GK, Austin WR, Wegryn SA, Bjarnason H, Stackhouse DJ, Castañeda-Zúñiga WR, et al. Venous recanalization by metallic stents after failure of balloon angioplasty or surgery: four-year experience. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1996;19:227-33.
 38. Rosales A, Sandbæk G, Jørgensen JJ. Stenting for Chronic Post-thrombotic Vena Cava and Iliofemoral Venous Occlusions: Mid-term Patency and Clinical Outcome. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40:234-40.
 39. Meng Q-Y, Li X-Q, Qian A-M, Sang H-F, Rong J-J, Zhu L-W. Endovascular treatment of iliac vein compression syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124:3281-4.
 40. Alhadad A, Kölbl T, Herbst A, Holst J, Alhadad H, Gottsäter A. Iliocaval vein stenting: Long term survey of postthrombotic symptoms and working capacity. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31:211-6.
 41. Ye K, Lu X, Li W, Huang Y, Huang X, Lu M, et al. Long-term outcomes of stent placement for symptomatic nonthrombotic iliac vein compression lesions in chronic venous disease. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2012;23:497-502.
 42. Raju S, Darcey R, Neglén P. Unexpected major role for venous stenting in deep reflux disease. *J Vasc Surg*. 2010;51:401-8.
 43. Raju S. Best management options for chronic iliac vein stenosis and occlusion. *J Vasc Surg*. 2013;57:1163-9.
 44. Kahn SR, Lamping DL, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, Roussin A, et al. VEINES-QOL/Sym questionnaire was a reliable and valid disease-specific quality of life measure for deep venous thrombosis. *J Clin Epidemiol*. 2006;59:1056.e1-1056.e4.
 45. Haig Y, Enden T, Grøtta O, Kløw N-E, Slagsvold C-E, Ghanima W, et al. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2016;3:e64-
-