Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Phlébologie ANNALES VASCULAIRES 2022, 75, 1, p. 18-28

Article original
Original paper

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE Phlébologie

Incidence du syndrome post thrombotique après recanalisation veineuse à la phase aiguë de la thrombose.

Incidence of post-thrombotic syndrome after venous recanalisation in the acute phase of thrombosis.

Schaeffer S.[1], Khider L.[1]

Résumé

Partant de l'hypothèse qu'une reperméation précoce pourrait réduire l'incidence du SPT, de nombreuses équipes ont cherché à évaluer des techniques de recanalisation veineuse en association au traitement anticoagulant [5, 7].

La thrombolyse systémique a confirmé la réduction du SPT mais n'est pas acceptable du fait d'un risque hémorragique trop élevé [3] et a progressivement fait place à des stratégies plus ciblées visant à diminuer les complications hémorragiques, telles que la thrombolyse dirigée par cathéter, la thrombectomie mécanique percutanée ou encore la thrombolyse pharmacomécanique dirigée par cathéter (TPM).

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'incidence du SPT à 6 mois d'une recanalisation veineuse par voie endovasculaire en phase aiguë d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs dans une cohorte rétrospective

Mots-clés : *maladie thrombo-embolique veineuse, thrombose veineuse profonde, syndrome post thrombotique, recanalisation veineuse, traitement anticoagulant, thrombolyse systémique, thrombectomie mécanique percutanée, thrombolyse pharmacomécanique dirigée par cathéter.*

Abstract

Based on the hypothesis that early repermeation could reduce the incidence of PTS, many teams have sought to evaluate venous recanalisation techniques in association with anticoagulant treatment [5, 7].

Systemic thrombolysis has confirmed the reduction of PTS but is not acceptable due to a too high bleeding risk [3] and has progressively given way to more targeted strategies aimed at reducing bleeding complications, such as catheter-directed thrombolysis, percutaneous mechanical thrombectomy or catheter-directed pharmaco-mechanical thrombolysis (CPT).

The main objective of this study is to evaluate the incidence of PTS at 6 months after endovascular venous recanalisation in the acute phase of deep vein thrombosis of the lower limbs in a retrospective cohort.

Keywords: venous thromboembolic disease, deep vein thrombosis, post-thrombotic syndrome, venous recanalisation, anticoagulant therapy, systemic thrombolysis, percutaneous mechanical thrombectomy, catheter-directed pharmaco-mechanical thrombolysis.

1. Médecin vasculaire. Service Médecine et Rééducation Vasculaire Prévention. Pr E. Messas. Hopital Européen Georges Pompidou. Paris.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Introduction

La thrombose veineuse profonde (TVP) est une pathologie fréquente avec une incidence annuelle d'environ 10 pour 10 000 habitants et une morbidité associée non négligeable [1].

Le traitement anticoagulant est la pierre angulaire de la prise en charge, visant à la phase aigüe à prévenir l'extension du thrombus et ainsi le risque d'embolie pulmonaire et de décès, et à moyen et long terme à réduire le risque de récidive.

L'une des principales complications à long terme de la TVP est le syndrome post thrombotique (SPT), une insuffisance veineuse secondaire.

Le SPT est évalué à l'aide d'un score : le score de Villalta [2], et est considéré comme sévère lorsque ce score est supérieur ou égal à 15 ou en présence d'un ulcère veineux. Selon les études son incidence varie de 20 à 60 % dans les 2 ans suivant l'épisode de TVP, et augmente au cours des années [4-6].

De nombreuses études ont montré que le SPT avait un impact négatif significatif sur la qualité de vie [7-9].

Par exemple, une étude menée par Kahn et al [8] retrouvait une réduction de la qualité de vie spécifique de la maladie veineuse évaluée à l'aide du score VEINES-QOL, chez les patients atteints de TVP qui avaient développé un SPT en comparaison au groupe de patients sans SPT.

La qualité de vie était d'autant moins bonne que le SPT était sévère.

Bien que les estimations des coûts de santé, liés au traitement du SPT varient selon les études, il est largement reconnu que le SPT engendre d'importantes dépenses de santé tant en termes de coût direct lié au soins, d'arrêts de travail ou de pertes d'emploi [7, 10].

De ce fait, le SPT représente un enjeu médico-socio-économique majeur dans la prise en charge de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).

Une fois présent, sa prise en charge repose actuellement sur des traitements symptomatiques essentiellement par compression, dont l'efficacité reste à démontrer et condamne les patients à une maladie chronique invalidante [11-13].

Les options actuelles de traitement n'étant pas toujours efficaces, la prévention du SPT pourrait constituer une meilleure stratégie.

Afin de prévenir son apparition, plusieurs stratégies ont été évalués telle que l'allongement de la durée de l'anticoagulation qui ne permet pas de réduire l'incidence du SPT [5,6].

Matériel et méthodes

Conception de l'étude

Nous avons réalisé une étude de **cohorte rétrospective monocentrique** chez les patients ayant bénéficiés d'une recanalisation veineuse par voie endovasculaire en phase aiguë d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs entre le 01/01/2014 et le 01/01/2021 de l'hôpital Européen Georges Pompidou.

L'ensemble des patients majeurs (âge supérieur ou égal à 18 ans) ayant bénéficié d'une recanalisation veineuse par voie endovasculaire en phase aiguë d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs dans les 21 jours suivant le diagnostic ont été inclus.

Les critères d'exclusion étaient : un âge inférieur à 18 ans au moment du geste de recanalisation et/ou un délai de recanalisation veineuse supérieur à 21 jours suivant le diagnostic de thrombose veineuse profonde.

Recueil de données

La liste des patients ayant bénéficié d'un geste de recanalisation veineuse des membres inférieurs entre le 01/01/2014 et le 01/01/2021 a été récupérée par extraction à partir des codages de la « Classification Commune des Actes Médicaux » (CCAM) des actes :

- *« Phlébographie unilatérale du membre inférieur, par injection intraveineuse transcutanée au pied » (EJQH006),*
- *« Dilatation intraluminale de la veine iliaque externe et/ou de la veine iliaque commune avec pose d'endoprothèse, par voie veineuse transcutanée » (EGAF002),*
- *« Dilatation intraluminale de la veine cave inférieure avec pose d'endoprothèse, par voie veineuse transcutanée » (DHAF004),*
- *« Phlébographie sélective de plusieurs branches des veines iliaques communes et/ou de la veine cave inférieure, par voie veineuse transcutanée » (DHQH001),*
- *« Fibrinolyse in situ d'une veine du membre inférieur, par injection transcutanée dans une veine du dos du pied » (EJNF001),*
- *« Fibrinolyse in situ fémoro-ilio-cave, par voie veineuse transcutanée » (DHNF002),*
- *« Thrombolyse mécanique ou thromboaspiration de la veine cave inférieure, par voie veineuse transcutanée » (DHNF003).*

L'ensemble des dossiers a ensuite été analysé et la totalité des patients répondant aux critères d'inclusion ont été inclus.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Définition des critères de jugement

Le critère de jugement principal était le score de Villalta à 6 mois du geste (Annexe I).

Le score de Villalta est un outil clinique validé et largement utilisé pour diagnostiquer et mesurer la sévérité du SPT en intégrant l'évaluation :

- De 5 symptômes veineux subjectifs (évalués par le patient) :
  - Douleur,
  - Crampes,
  - Lourdeur,
  - Paresthésie
  - Prurit
- *Et de 6 signes veineux objectifs (évalués par le clinicien)*
  - Œdème prétibial
  - Induration cutanée
  - Hyperpigmentation
  - Rougeur
  - Ectasie veineuse
  - Douleur à la compression du mollet
- *Ainsi que la présence ou l'absence d'ulcère*.

Chaque item se voit attribuer un score de gravité de 0 (absent) à 3 (sévère).

Les points sont additionnés :

- Un score global de 4 ou moins **indique l'absence de SPT,**
- Un score de 5 à 9, **un SPT léger**,
- Un score de 10 à 14, **un SPT modéré**,
- Et un score de 15 ou plus, ou la présence d'un ulcère veineux, **un SPT sévère** [2].

Les objectifs secondaires de l'étude étaient :

- *D'évaluer les complications hémorragiques :* immédiates, à 1 mois, 6 mois et lors de la dernière consultation de suivi).
- *La perméabilité du geste* (immédiate, à 1 mois, 6 mois et lors de la dernière consultation de suivi)
- *Et l'incidence du SPT* lors de la dernière consultation de suivi.

Le risque hémorragique a été calculé à l'aide du score VTEBleed intégrant 5 critères d'évaluation incluant la présence :

- D'un cancer actif,
- D'une hypertension artérielle non contrôlée chez les patients de sexe masculin,
- D'une anémie,
- D'un antécédent de saignement majeur ou mineur cliniquement relevant,
- D'une insuffisance rénale et/ou un âge supérieur ou égal à 60 ans.

Chaque item se voit attribuer un score de 0 à 2 points. Les points sont additionnés et un score strictement inférieur à 2 indique un faible risque hémorragique alors qu'un score supérieur ou égal à 2 indique un haut risque hémorragique (Annexe II).

La survenue de complications hémorragiques a été évaluée : à l'aide de la classification de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)/Scientific and Standardization Comimittee (SSC)(14) (Annexe III).

La perméabilité du geste était définie par une veine traitée perméable à l'échographie doppler.

Analyse statistique

Les données ont été extraites des comptes rendus d'hospitalisation, des comptes-rendus opératoires et des comptes-rendus de consultation. La non-opposition des patients à l'utilisation des données pour la recherche médicale a été obtenu.

Les données ont ensuite été codées sur l'instance RedCap®.

Devant le faible effectif de notre population, il a été décidé de réaliser une approche descriptive. Les résultats ont été traités et analysés sous forme de proportion, médiane ± IQR [25th-75th].

Résultats

Population étudiée (Tableau I et II)

Au total 226 dossiers ont été extraits.

- **Parmi eux seuls 22 patients ont été revascularisés en phase aiguë d'une thrombose veineuse profonde (dans les 21 jours suivant le diagnostic).**
- *133 patients ont été pris en charge pour SPT invalidant à distance de l'épisode aigu initial.*
- *71 patients ont été pris en charge pour lymphocèle ou embolisation veineuse autre.*

Parmi ces 22 patients, 21 ont finalement été inclus. Le patient exclu était hospitalisé en réanimation et présentait une thrombose septique de la veine iliaque dans un contexte de choc septique secondaire à une pancréatite aiguë avec coulée pancréatique englobant les vaisseaux.

La discussion de recanalisation veineuse et le type de geste réalisé portait sur le risque infectieux et sortait du cadre de ce travail.

Caractéristiques initiales de la population

- Notre population comportait 13 femmes (61,9 %).
- L'âge médian au moment du diagnostic était de 58 ans [47-63].
- Six patients (28,6 %) étaient en surpoids
- 11 patients (52,4 %) étaient obèses.
- Un patient (4,8 %) avait un cancer actif en cours de traitement.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Age (années)*	58 [47 - 63]	
Sexe féminin	13 (61,9%)	
Poids (kg)	82 [73-93]	
Surpoids	6 (28,6%)	
Obésité	11 (52,4%)	
Cancer actif	1 (4,8%)	
Antécédent personnel de MTVE	9 (42,9%)	
TVP homolatérale		8
EP		1
Antécédent familial MTEV 1er degré	7 (33,3%)	
Non renseigné		6
TAC long cours	1 (4,8%)	
Score VTEBleed élevé	6 (28,6%)	
Thrombophilie à l'issu du bilan	5 (33,3%)	
Déficit en ATIII		1
Déficit en protéine S		1
Mutation FV homozygote		1
Mutation FV hétérozygote		2
Non recherchée		6
Localisation TVP		
Veine cave inférieure	2 (9,5%)	
Veines iliaques	21 (100%)	
Veine fémorale commune	20 (95,2%)	
Veine fémorale superficielle	19 (90,5%)	
Veine poplité	17 (80,9%)	
Veines sous poplitées	7 (33,3%)	
Coté de la TVP	17 (80,9%)	
Embolie pulmonaire associée	8 (38,1%)	
Facteur déclenchant		
Aucun	15 (71,4%)	
Majeur persistant	1 (4,7%)	
Majeur transitoire	4 (19%)	
mineur transitoire	1 (4,7%)	
Traitement anti coagulant avant revascularisation	21 (100%)	
HBPM		9
HNF		7
AOD		5
Traitement anti agrégant avant revascularisation	3 (14,3%)	
Douleur avant recanalisation*	2 [0 - 3]	
Non renseigné		4
Débit de filtration glomérulaire pré-opératoire (CKD-EPI)*	103 [85 - 113]	
Hémoglobine pré-opératoire (g/l)*	12 [11 - 13]	

* Valeurs exprimées en Médiane [25e - 75e]

TABLEAU 1 : Caractéristiques initiales de la population.

- Neuf patients (42,9 %) avaient un antécédent personnel thromboembolique veineux dont 8 une TVP homolatérale à l'épisode actuel.
- Parmi ces 9 patients, 3 patients avaient également un antécédent familial de MTEV au 1er degré.
- Quatre autres patients avaient un antécédent familial au 1er degré.
- Une thrombophilie a été retrouvée chez 5 patients (33,3 %) sur les 15 patients ayant bénéficiés d'un bilan.
- Seulement un patient (4,8 %) avait un traitement anticoagulant au long cours au moment de l'épisode de TVP.

Le risque hémorragique évalué à l'aide du *score VTEBleed* retrouvait un risque hémorragique élevé chez 6 patients (28,6 %).

La totalité des patients présentait une thrombose veineuse proximale avec au moins une atteinte des veines iliaques.

Délais diagnostic - revascularisation (jours)*	7 [5 - 11]	
Type de recanalisation veineuse		
Mécanique		0
Pharmacologique		0
Pharmaco-mécanique	21 (100%)	
Succès interventionnel immédiat	19 (90,5%)	
Ajout stent	20 (95,2%)	
Veine cave inférieure		1 (5%)
Veines iliaques		19 (95%)
Veine fémorale commune		6 (30%)
Veine fémorale superficielle		2 (10%)
Veine poplité		0
Veines sous poplitées		0
Traitement anti coagulant post-opératoire immédiat	21 (100%)	
AOD		11
HBPM		3
HNF		7
Traitement anti aggrégant post-opératoire immédiat	19 (90,5%)	
Aspirine		14
Clopidogrel		4
Aspirine + Clopidogrel		1
Aucun		2

* Valeurs exprimées en Médiane [25e - 75e]

TABLEAU 2 : Caractéristiques de la procédure.

- Deux patients (9,5 %) présentaient en association une atteinte de la veine cave inférieure (VCI),
- 20 patients (95,2 %) une atteinte de la veine fémorale commune,
- 19 patients (90,5 %) de la veine fémorale superficielle,
- 17 patients (80,9 %) de la veine poplitée
- 7 patients (33,3 %) avaient une thrombose veineuse distale associée.
- La thrombose était localisée à gauche chez 17 patients (80,9 %)
- et était associée à une embolie pulmonaire documentée chez 8 patients (38,1 %).

Aucun facteur déclenchant n'a été identifié pour 15 patients (71,4 %).

- Cinq patients (23,8 %) présentaient un facteur déclenchant majeur (1 persistant, un cancer et 4 transitoires dont 2 contextes de post partum, 1 contexte de prise de contraception oestroprogestative et 1 contexte de prise de traitement hormonal substitutif))
- et 1 patient (4,7 %) avait un facteur déclenchant mineur transitoire (un voyage en avion > 6 h).

Tous les patients étaient sous anticoagulation curative avant le geste de revascularisation :

- 7 patients sous héparine non fractionnée (HNF),
- 9 patients sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM)
- et 5 patients sous anticoagulant oral direct (AOD).
- Quatre patients (14,3 %) étaient également sous antiagrégant avant le geste.

Sur les 17 patients pour lesquels l'information était disponible, la médiane de la douleur évaluée par l'échelle numérique (EN) était à 2 [0-3] avant le geste de recanalisation.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Le taux d'hémoglobine et le débit de filtration glomérulaire (CKD-EPI) préopératoire avaient pour médiane respectivement 12 g/l [11-13] et 103 ml/min/1,73 m² [85-113].

Caractéristiques de la procédure de TPM

Le délai médian entre le diagnostic de thrombose veineuse profonde et le geste de recanalisation veineuse était de 7 jours [5-11].

Tous les patients ont bénéficié d'un geste de recanalisation de type pharmaco-mécanique.

- *Chez 20 patients (95,2 %) le geste c'est accompagné de la mise en place d'au moins un stent* :
  - Dans la VCI chez 1 patient (5 %),
  - Au niveau iliaque chez 19 patients (95 %),
  - Au niveau de la veine fémorale commune chez 6 patients (30 %)
  - Et au niveau de la veine fémorale superficielle chez 2 patients (10 %).
  - Aucun stent n'a été posé en dessous du niveau fémoral superficiel.
- *Le seul patient n'ayant pas bénéficié de la pose de stent veineux était l'un des 2 échecs de revascularisation.*

En post-opératoire immédiat la totalité des patients étaient sous anticoagulants

- 7 patients étaient sous HNF,
- 3 patients étaient sous HBPM
- 11 patients étaient sous AOD.

Chez 19 patients (90,5 %) un antiagrégant était associé à l'anticoagulation curative en post-opératoire immédiat (dont 1 patient sous bi-antiaggrégation) :

- 14 patients sous aspirine,
- 4 patients sous clopidogrel
- 1 patient sous aspirine et clopidogrel.

Suivi des patients (Figure 1)

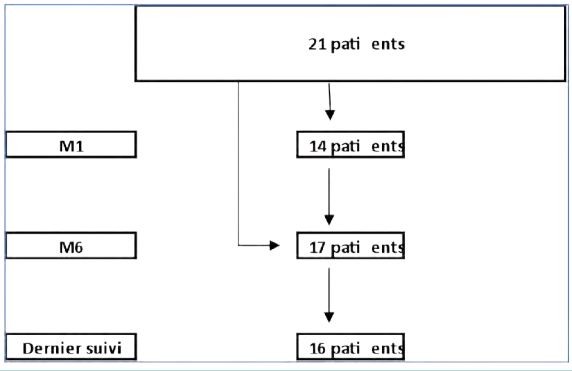


FIGURE 1 : Suivi patients
Consultation à 1 mois (M1), Consultation à 6 mois (M6), Dernière consultation (Dernier suivi).

- Sur les 21 patients inclus, 14 patients (66,7 %) avaient bénéficié d'une consultation de suivi à un mois.
- Le délai médian de suivi à la consultation du 6e mois était de 196 jours [151-232].
- Sur les 21 patients inclus, 17 patients (80,9 %) ont bénéficié d'une consultation à 6 mois.
- Le délai médian de suivi lors de la dernière consultation était de 836,5 jours [709,5-1067].
- Sur les 21 patients inclus, 16 patients (76,2 %) avaient bénéficié d'un suivi au-delà de 6 mois.
- Dans l'intervalle un patient avait été perdu de vue. Lors de sa dernière consultation à 6 mois, il ne présentait pas de SPT et le geste de recanalisation veineuse était perméable à l'échographie doppler.

Évaluation du SPT (Tableau 4)

- À 1 mois, sur les 14 patients ayant bénéficié d'une consultation de suivi, le score de Villalta était renseigné pour 8 patients :
  - 7 patients (87,5 %) ne présentaient pas de syndrome post thrombotique
  - 1 patient (12,5 %) avait un syndrome post-thrombotique sévère.
- A 6 mois, sur les 17 patients ayant bénéficiés d'une consultation de suivi, le score de Villalta était renseigné pour 16 patients :
  - 13 patients (81,3 %) ne présentaient pas de syndrome post thrombotique,
  - 2 patients (12,5 %) avaient un syndrome post-thrombotique léger
  - 1 patient (6,2 %) avait un syndrome post thrombotique modéré.
- Lors de la dernière consultation de suivi, sur les 16 patients ayant bénéficié d'un suivi au-delà de 6 mois, le score de Villalta était renseigné pour 12 patients :
  - 8 patients (66,7 %) ne présentaient pas de syndrome post-thrombotique
  - 4 patients (33,3 %) avaient un syndrome post-thrombotique léger.

Perméabilité du geste

En post opératoire, on retrouvait un geste perméable à l'échographie doppler précoce (dans les 7 jours suivant l'intervention) :

- Chez 14 patients (66,7 %).
- Parmi les 7 patients (33,3 %) ayant présenté une occlusion, il y avait
  - 2 échecs de recanalisation immédiate
  - 5 réocclusions précoces.
- Parmi ces 5 patients, 3 ont été repris dans un délai compris entre 3 et 7 jours.
  - Il s'agissait d'une désobstruction mécanique pour un patient,
  - Et pharmacomécanique pour les 2 autres,

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

- Avec un succès de revascularisation immédiate pour les 3 patients.
- L'échographie doppler de contrôle retrouvait une perméabilité du geste pour les 3 patients.

Au total, à la sortie d'hospitalisation

- 17 patients (80,9 %) avaient un geste de revascularisation perméable à l'échographie doppler **(Tableau III)**.

Douleur J1 post-opératoire*	2 [0 - 2,5]	
Non renseigné		6
Complications hémorragiques (ISTH)		
Aucune	17 (80,9%)	
Majeur	3 (14,3%)	
Mineur	1 (4,8%)	
Succès recanalisation précoce (Echo doppler < J7 post intervention)	14 (66,7%)	
Echo-doppler précoce (< J7 post intervention)		
Veines traitées perméables	14 (67, 7%)	
Veine fémorale perméable		9
Veine fémorale occluse		2
Veine fémorale non renseignée		3
Veines traitées occluses	7 (33,3%)	
Veine fémorale occluse		6
Veine fémorale non renseignée		1
Reprise précoce (< J7 post intervention)	3 (14,3%)	
Délais 1e - 2e intervention (jours)		3 [3 - 5]
Succès 2e intervention immédiat	3 (100%)	
Ajout stent 2e intervention	3 (100%)	
Echo-doppler précoce 2e intervention (< J7)	3 (100%)	
Perméable		3
Traitement anti coagulant post-opératoire immédiat 2e intervention	3 (100%)	
AOD		2
HNF		1
Traitement anti agrégant post-opératoire immédiat 2e intervention	3 (100%)	
Aspirine		3
Traitement anti coagulant à la sortie d'hospitalisation	21 (100%)	
AOD		15
AVK		3
HBPM		3
Traitement anti agrégant à la sortie d'hospitalisation	17 (80,9%)	
Aspirine		13
Clopidogrel		4
aucun		4

* Valeurs exprimées en Médiane [25e - 75e]

TABLEAU 3 : Évolution post-opératoire précoce.

À 1 mois, sur les 14 patients ayant bénéficié d'une consultation de suivi :

- 12 patients avaient bénéficié d'une échographie doppler.
- On retrouvait une perméabilité du geste chez 11 patients (91,7 %).
- Et une occlusion chez 1 patient (8,3 %).

À 6 mois, sur les 17 patients ayant bénéficié d'une consultation de suivi

- 15 patients avaient bénéficié d'une échographie doppler.
- On retrouvait un geste perméable pour 100 % des patients.
- Sur les 16 patients chez qui le score de Villalta était renseigné, 14 patients avaient un geste perméable à l'écho doppler **(Tableau 4)**.

Lors de la dernière consultation de suivi, sur les 16 patients ayant bénéficié d'un suivi au-delà de 6 mois

- 3 patients avaient présenté une réocclusion tardive avec un délai médian de 451 jours [365,5-599,5]
- Dont un patient qui présentait en fait une sténose intra-stent > 50 %),

	M1	M6	Dernier Suivi
Eff ectif suivi	14 (66,7%)	17 (80,9%)	16 (76,2%)
Délai suivi depuis intervention (jours)*		198 [151 - 232]	895,5 [769,5 - 1067]
Score de Villalta			
[0, 4]	7 (87,5%)	13 (81,2%)	8 (66,7%)
[5,9]	0	2 (12,5%)	4 (33,3%)
[10,14]	0	1 (6,2%)	0
[15,35]	1 (12,5)	0	0
Eff ectif	8 [57,1%]	16 (94,1%)	12 (75%)
Ulcère veineux	0	0	0
Echo-doppler			
Veines traitées perméables	11 (91,7%)	15 (100%)	10 (83,3%)
Veine fémorale perméable	7	10	7
Veine fémorale occluse	2	1	0
Veine fémorale non renseignée	2	4	3
Veines traitées occluses	1 (8,3%)	0	2 (15,7%)
Veine fémorale occluse	1	0	0
Veine fémorale non renseignée	0	0	0
Eff ectif	12 (85,7%)	15 (88,2%)	12 (75%)
Complications hémorragiques (ISTH)			
Aucune	14 (100%)	15 (88,2%)	14 (87,5%)
Majeur (ISTH	0	0	0
Cliniquement relevant	0	0	1 (6,2%)
Mineur	0	2 (11,8%)	1 (6,2%)
Traitement anti coagulant	14 (100%)	17 (100%)	15 (93,7%)
AVK	2	1	2
AOD	9	15	12
HBPM	3	1	1
Aucun	0	0	1
Traitement anti agrégant	8 (61,5%)	11 (68,7%)	2 (12,5%)
Aspirine	5	7	1
Clopidogrel	3	4	1
Aucun	5	5	14
Non renseigné	1	1	0

* Valeurs exprimées en Médiane [25e - 75e]

TABLEAU 4 : Résultats à court et moyen terme. Suivi à 1 mois (M1), 6 mois (M6) et dernière consultation (Dernier suivi).

- Ils ont tous bénéficié d'une reprise avec seulement un succès de recanalisation : le patient qui présentait une sténose intra-stent,
- Un patient avait présenté une récidive de thrombose veineuse poplitée, avec perméabilité du geste de recanalisation veineuse. Aucun geste complémentaire n'avait été réalisé.
- Sur les 16 patients, 12 patients avaient bénéficié d'une échographie doppler.
  - On retrouvait un geste perméable pour 10 patients (83,3 %),
  - et une occlusion pour 2 patients (16,7 %).
- Sur les 12 patients chez qui le score de Villalta était renseigné :
  - 8 patients avaient un geste perméable à l'écho doppler,
  - et 2 patients avaient un geste occlus *(Tableau IV et V)*.

Complications hémorragiques

En post-opératoire

- 17 patients (80,9 %) n'avaient présenté aucune complication hémorragique selon le score ISTH.
- Trois patients (14,3 %) avaient présenté une hémorragie majeure selon la classification ISTH nécessitant des transfusions d'au moins 2 culots globulaires :
  - 2 secondaires à des hémorragies au niveau du point de ponction per-procédure
  - et une secondaire à un méléna sur ulcère gastrique.
- Un patient (4,8 %) avait présenté une complication hémorragique mineure (hémoglobinurie pendant 48 heures secondaire à l'hémolyse post recanalisation).

À la sortie de l'hospitalisation

- La totalité des patients était sous anticoagulation curative :

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

- 15 patients sous AOD,
- 3 patients sous AVK en cours de relais
- 3 patients sous HBPM seule.
- Dix-sept patients (80,9 %) avaient un traitement antiagrégant plaquettaire associé. **(Tableau 3)**.

À 1 mois

- Sur les 14 patients ayant bénéficié d'une consultation de suivi, aucun n'avait présenté de complication hémorragique depuis sa sortie d'hospitalisation.
- *Sur le plan thérapeutique, tous les patients étaient encore sous anticoagulation curative :*
  - 9 patients étaient sous AOD,
  - 2 patients étaient sous AVK,
  - 3 patients étaient sous HBPM.
- *Huit patients étaient encore sous traitement antiagrégant plaquettaire :*
  - 5 patients sous aspirine
  - 3 patients sous clopidogrel.
  - Le traitement était non renseigné pour un patient **(Tableau 4)**.

À 6 mois

- Sur les 17 patients ayant bénéficié d'une consultation de suivi,
- 2 patients (11,8 %) avaient présenté des saignements mineurs (métrorragies et hématome post traumatique).

Sur le plan thérapeutique, tous les patients étaient encore sous anticoagulant :

- 14 patients étaient sous AOD,
- 1 patient était sous AVK
- 1 patient était sous HBPM (pour cause de cancer).
- 11 patients étaient encore sous traitement antiagrégant plaquettaire :
  - 7 patients sous aspirine
  - 4 patients sous clopidogrel.
  - Le traitement était non renseigné pour un patient **(Tableau 4)**.

Lors de la dernière consultation de suivi

- Sur les 16 patients ayant bénéficié d'un suivi au-delà de 6 mois
- Un patient (6,2 %) avait présenté un saignement mineur cliniquement relevant (hématome du psoas chez une patiente porteuse d'un cancer nécessitant la suspension transitoire de l'anticoagulation)
- Et un patient (6,2 %) avait présenté un saignement mineur (épistaxis).
- Sur le plan thérapeutique, 15 patients (93,7 %) étaient encore sous traitement anticoagulant :
  - 12 patients étaient sous AOD,
  - 2 patients étaient sous AVK
  - 1 patient était sous HBPM (pour cause de cancer).
  - Le traitement anticoagulant avait été arrêté pour un patient.
  - Quatorze patients (87,5 %) n'avaient plus de traitement par antiagrégant plaquettaire.

Réocclusion tardive (> J7)		3
Délais réocclusion tardive (par rapport à interventi on)*	451 [365,5-599,5]	
Reprise recanalisati on veineuse		3
Succès recanalisati on tardive		1
Score de Villalta dernier suivi		
[0, 4]		1
[5,9]		3
[10,14]		0
[15,33]		0

* Valeurs exprimées en Médiane [25e - 75e]

TABLEAU 5 : ***Réocclusions tardives.***

- Un patient était encore sous aspirine arrêté à l'issu de la dernière consultation de suivi et un patient était sous clopidogrel suite à une reprise pour réocclusion tardive de moins de 6 mois.
- Au total la durée médiane de traitement par antiagrégant plaquettaire était de 204 jours [181-228] **(Tableau 4)**.

Discussion

Dans notre étude, l'incidence du SPT à 6 mois de la recanalisation veineuse était de 18,7 % :

- Dont 12,5 % un SPT léger,
- 6,2 % un SPT modéré,
- Le taux de perméabilité primaire était de 100 %.

À plus long terme 33,3 % des patients présentaient un SPT léger et aucun patient ne présentait de SPT modéré à sévère. **Le taux de perméabilité était à 83,3 %.**

Ainsi à 6 mois l'incidence du SPT dans notre population était plus faible que l'incidence dans la population générale, fréquemment retrouvée autour de 30 à 50 % [15-19].

- Cela pourrait plaider en faveur d'un bénéfice du geste de recanalisation veineuse, d'autant plus que notre population était composée de patients tous porteurs d'une atteinte iliaque, ce qui est un facteur de risque majeur de développer un SPT [5, 7-8].
- Si nous comparons aux données de la littérature, l'incidence du SPT dans notre population était inférieure à celle retrouvée dans les groupes traités par thrombolyse pharmacomécanique (TPM) des essais les plus récents :
  - CaVent : 41,1 % de SPT à 24 mois et 37 % à 5 ans [15, 16],
  - ATTRACT : 47 % dans les 24 premiers mois [17],
  - CAVA : 29 % de SPT à 12 mois. [19]
- Cela pourrait s'expliquer par le délai de suivi plus court de notre étude et par le fait que le syndrome post thrombotique se déclare le plus souvent dans les 2 ans suivant la TVP.
- À noter également que dans les deux premières études respectivement moins de 50 % et seulement 57 % des patients présentaient une atteinte proximale des veines iliaques et/ou fémorales communes.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

- Il se pourrait que les patients porteurs d'une atteinte plus proximale aient un plus grand bénéfice au geste de recanalisation veineuse.
- Cette hypothèse n'a pas été confirmée dans l'étude de Corrometa et Al [18] sur le sous-groupe de la population de l'essai ATTRACT porteur d'une TVP iliaque et/ou fémorale commune, concernant l'incidence du SPT.
- Cependant, ils ont observé une diminution de la sévérité du SPT évaluée par le *score de Villalta* et le *Venous Clincal severity score*, ainsi qu'une réduction de la fréquence de survenue du SPT modéré ou sévère et du SPT sévère dans les 24 mois suivant la TVP.
- Cela se traduisait par une plus grande amélioration de la qualité de vie spécifique de la maladie évaluée par le score VEINES-QOL entre le début de l'étude et le 24e mois dans le groupe TPM, alors qu'aucune différence n'était retrouvée concernant la qualité de vie générale évaluée par le SF36.
- Ces résultats discordants entre qualité de vie générale et spécifique étaient cohérents avec une étude menée par Khan [8] soulignant l'importance de l'utilisation de scores spécifiques de la maladie veineuse pour évaluer le retentissement du SPT sur la qualité de vie de ces patients.
  - *Dans notre étude, nous avons noté qu'à l'issue du suivi 33,3 % des patients présentaient un SPT léger. La fréquence du SPT devenait donc similaire à celle observée dans la population générale et se rapprochait de celles rapportées dans les études suscitées.*

Bien que notre étude rétrospective ne permette pas de conclure quant à un effet de la recanalisation veineuse sur l'incidence du SPT, nous avons observé une diminution de la sévérité du SPT après recanalisation veineuse.

- Celle-ci se traduisait par l'absence de SPT modéré à sévère et/ou d'ulcères veineux lors du dernier suivi, alors que les formes sévères représentent généralement environ 10 % des SPT [5, 7].
- Ces résultats étaient cohérents avec ceux de Corrometa et Al [18].

Notre taux de perméabilité (100 % à 6 mois et 83,3 % lors du dernier suivi) était supérieur à l'essai CaVent (non renseigné dans les autres essais).

- Il est difficile de comparer ces résultats étant donné que moins de 50 % des patients de CaVent présentaient une atteinte de veines iliaques.
- Cependant, sur les 16 patients qui avaient un score de Villalta renseigné à 6 mois, 14 avaient un geste de recanalisation perméable et cette tendance était retrouvée lors du dernier suivi.
- Bien que nos résultats ne permettent pas de conclure, ces données pourraient expliquer la diminution de la sévérité des symptômes (SPT modéré à sévère).

Enfin, nous avons observé que le geste de recanalisation veineuse pharmacomécanique s'était accompagné d'un risque saignement majeur en post-opératoire précoce chez 14,3 % des patients.

- *Ce taux de complication hémorragique majeure se rapprochait du risque de saignement de la thrombolyse systémique [19] et doit être pris en considération avant toute décision de recanalisation veineuse.*
- Il était largement supérieur aux complications observées dans les études CaVenT (3 %), ATTRACT (1,7 %) ou encore CAVA (5 %).
- L'une des principales explications est que contrairement à ces essais, notre étude ne comportait aucun critère de sélection des patients concernant le risque hémorragique.
  - Ainsi, 29 % des patients présentaient un risque hémorragique jugé élevé après calcul du score VTEBleed, et ne représentaient donc pas de bons candidats à la procédure.
  - S'il est peu probable qu'une cause technique soit en cause, il nous faut être plus vigilant dans la sélection des patients qui pourraient bénéficier d'une recanalisation pharmacomécanique.
- *Au cours du suivi, aucune complication hémorragique majeure n'a été observée sous traitement anticoagulant associé à un antiagrégant pour une durée médiane de 204 jours.*
- Seule une minorité de patients a présenté des saignements mineurs et un patient a présenté un saignement mineur cliniquement relevant.
- A l'issue du suivi, 93,7 % des patients étaient encore sous anticoagulant, possiblement du fait de l'absence de recommandation, du manque de recul et de connaissance sur la question, avec la crainte de l'occlusion intra-stent.
- Pourtant, dans notre population au moins 24 % des patients qui présentaient un facteur déclenchant majeur ou mineur transitoire aurait pu bénéficier d'un arrêt de l'anticoagulation à l'issue du traitement.
- Bien que le traitement médicamenteux prolongé n'ait pas induit de sur-risque hémorragique semblant significatif dans notre étude, il ne faut pas oublier le risque hémorragique du traitement anticoagulant au long cours.

L'intérêt de cette étude, malgré son caractère rétrospectif et son faible effectif est d'avoir sélectionné une population homogène de patients tous porteurs d'une thrombose proximale intéressant au moins les veines iliaques et d'avoir choisi des critères d'évaluation claires et reproductibles.

Notre étude a un certain nombre de limites.

- La première est due à son caractère rétrospectif engendrant un certain nombre de données manquantes concernant nos critères d'évaluation au cours des consultations de suivi (scores de Villalta et échographies doppler non renseignés). Cela pourrait entrainer une surévaluation ou sous-évaluation de nos résultats.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

- Deuxièmement, du fait de son caractère rétrospectif, aucun protocole de prise en charge n'avait été préétabli.
  Bien que les gestes de recanalisation veineuse soient réalisés par une seule et même équipe experte, certaines données manquantes dans la rédaction des comptes-rendus opératoires, ainsi que dans les comptes-rendus de suivi limitent l'interprétation des résultats.
- D'autre part, en plus de ces données manquantes, on note 19,1 % de patients perdus de vue à 6 mois et 23,8 % lors du dernier suivi, ce qui représente un pourcentage important d'autant plus que l'effectif initial était faible.
- Enfin, aucun score de qualité de vie n'était renseigné, ne permettant pas d'évaluer le retentissement du SPT sur la vie quotidienne dans notre population.

Conclusions

Dans une population à risque de développer un SPT, seuls 18,7 % des patients présentaient un SPT léger ou modéré, à 6 mois du geste de recanalisation pharmacomécanique et 100 % des patients présentaient un geste de recanalisation perméable.

Nos résultats pourraient suggérer qu'une recanalisation précoce et durable pourrait diminuer l'incidence du SPT ou au moins diminuer la gravité des symptômes (SPT modéré à sévère).

Ces résultats semblent cohérents avec les données de la littérature, et ils pourraient laisser penser que dans certaines populations de patients la TPM pourrait au minimum diminuer la gravité du SPT et ainsi améliorer la qualité de vie des patients.

D'autres études sont encore nécessaires sur le sujet. Un premier enjeu pourrait être de mieux préciser les facteurs prédictifs de survenue du SPT afin de sélectionner les patients les plus à risque qui pourraient avoir un meilleur bénéfice à long terme. Il semble pertinent de coupler toutes évaluations du SPT à une évaluation du retentissement sur la qualité de vie spécifique afin de mesurer le bénéfice direct de la prise en charge. Cependant, notre étude a mis en évidence un taux de complications hémorragiques majeures non négligeable. Il semble donc indispensable d'affiner nos critères d'évaluation du risque hémorragique afin de réduire le risque de saignement.

Références

1. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. janv 2016;41(1):3-14.
2. Villalta S, et al. Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the postthrombotic syndrome. Haemostasis. 1994.
3. Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 10 2016;11:CD002783.
4. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 2008;149:698-707.
5. 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. 28 oct 2014;130(18):1636-61.
6. Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, Larfars G, Carlsson A, Nicol P, Svensson E, Ljungberg B, Viering S, Nordlander S, Leijd B, Jahed K, Hjorth M, Linder O, Becknam M. 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; 4:734-742.
7. Ashrani AA, Heit JA. Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome. J Thromb Thrombolysis. nov 2009;28(4):465-76.
8. Kahn SR, Hirsch A, Shrier I. Effect of postthrombotic syndrome on health-related quality of life after deep venous thrombosis. Arch Intern Med. 27 mai 2002;162(10):1144-8.
9. 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;239:118-26.
10. Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD, et al. Chronic venous disease. N Engl J Med. 2006;355:488-498.
11. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2004;141:249-56.
12. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al. Compression stockings to prevent postthrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2014;383:880-8.
13. Azirar S, Appelen D, Prins MH, Neumann MH, de Feiter AN, Kolbach DN. Compression therapy for treating post-thrombotic syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 18 2019;9:CD004177.
14. F Rodeghiero, A Tosetto, T Abshire, D M Arnold, B Coller, P James, C Neunert, D Lillicrap, ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. J Thromb Haemost. 2010 Sep;8(9):2063-5.
15. Enden T, Haig Y, Kløw N-E, Slagsvold C-E, 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 Lond Engl. 7 janv 2012;379(9810):31-8.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

16. 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. févr 2016;3(2):e64-71.

17. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. N Engl J Med. 07 2017;377(23):2240-52.

18. Comerota AJ, Kearon C, Gu C-S, Julian JA, Goldhaber SZ, Kahn SR, et al. Endovascular Thrombus Removal for Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis. Circulation. 26 2019;139(9):1162-73.

19. Notten P, Ten Cate-Hoek AJ, Arnoldussen CWKP, Strijkers RHW, de Smet AAEA, Tick LW, et al. Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation for the prevention of post-thrombotic syndrome (CAVA): a single-blind, multicentre, randomised trial. Lancet Haematol. janv 2020;7(1):e40-9.

Annexes

Annexe I : Score de Villalta

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

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Annexe II : Score VTE-Bleed

Factor	Score
Active cancer[a]	2
Male with uncontrolled arterial hypertension[b]	1
Anaemia[c]	1.5
History of bleeding[d]	1.5
Age ≥60 years old	1.5
Renal dysfunction[e]	1.5
Classification of patients with the VTE-BLEED score	
Low bleeding risk	Total score <2
High bleeding risk	Total score ≥2

Annexe III : Score ISTH/SSC

Major Bleeding in Non-Surgical Patients[1]

1. Fatal bleeding.

and/or

2. Symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome.

and/or

3. Bleeding causing a fall in hemoglobin level of 2 g/dL (1.24 mmol/L) or more, or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells.

Major Bleeding in Surgical Patients[2]

1. Fatal bleeding.

and/or

2. Bleeding that is symptomatic and occurs in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, pericardial, in a non-operated joint, or intramuscular with compartment syndrome, assessed in consultation with the surgeon.

and/or

3. Extrasurgical site bleeding causing a fall in hemoglobin level of 2 g/dL (1.24 mmol/L) or more, or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells, with temporal association within 24–48 h to the bleeding.

and/or

4. Surgical site bleeding that requires a second intervention (open, arthroscopic, endovascular) or a hemarthrosis of sufficient size as to interfere with rehabilitation by delaying mobilization or delayed wound healing, resulting in prolonged hospitalization or a deep wound infection.

and/or

5. Surgical site bleeding that is unexpected and prolonged and/ or sufficiently large to cause hemodynamic instability, as assessed by the surgeon. There should be an associate fall in hemoglobin level of at least 2 g/dL (1.24 mmol/L), or transfusion, indicated by the bleeding, of at least two units of whole blood or red cells, with temporal association within 24 h to the bleeding.

6. The period for collection of these data is from start of surgery until five half-lives after the last dose of the drug with the longest half-life and with the longest treatment period (in case of unequal active treatment durations).

7. The population is those who have received at least one dose of the study drug.

Minor Bleeding

All non-major bleeds will be considered minor bleeds. Minor bleeds will be further divided into those that are clinically relevant and those that are not.

Clinically Relevant Minor Bleed

A clinically relevant minor bleed is an acute or subacute clinically overt bleed that does not meet the criteria for a major bleed but prompts a clinical response, in that it leads to at least one of the following:

- A hospital admission for bleeding, or
- A physician guided medical or surgical treatment for bleeding, or
- A change in antithrombotic therapy (including interruption or discontinuation of study drug).