

**Mémoire de Maîtrise en médecine No 761**

# **Le syndrome post-thrombotique, préparation d'une étude clinique**

**Etudiante : Joëlle Suillot**

**Tuteur : Prof. L. Mazzolai**

**Service d'angiologie, CHUV**

**Co-tuteur : Dr. A. Alatri**

**Service d'angiologie, CHUV**

**Lausanne, 2011-2012**

## Table des matières

Abstract	
1. Introduction	4
2. Connaissances actuelles	5
2.1 Description du syndrome et épidémiologie	5
2.2 Physiopathologie	6
2.3 Diagnostic	7
2.3.1 Le score de Villalta	8
2.3.2 La classification CEAP	8
2.4 Facteurs de risque	9
2.4.1 Obésité	9
2.4.2 Localisation proximale	10
2.4.3 Thrombose résiduelle	10
2.4.4 Récidive ipsilatérale	10
2.4.5 Antécédent de maladie variqueuse	10
2.4.6 Mauvais contrôle de l'anticoagulation	11
2.5 Traitement et prévention	11
2.5.1 Recommandations actuelles	11
2.5.2 Compression élastique graduée	12
2.5.3 Activité physique	15
2.5.4 Médicaments vénoactifs	15
2.5.5 Thrombolyse initiale	16
2.5.6 Compression initiale	16
2.5.7 Compression pneumatique	16
2.5.8 Chirurgie vasculaire	17
2.6 Compliance au port de bas de compression graduée	17
2.7 Conséquences socio-économiques	18
3. Objectifs	20
4. Méthode	20
4.1 Population	20
4.1.1 Critères d'inclusion	21
4.1.2 Critères d'exclusion	21
4.1.3 Nombre de patients à recruter	21
4.2 Description de l'étude	22
4.3 Moyens de mesures	23
4.3.1 Questionnaire anamnestique	23
4.3.2 Examen physique	23
4.3.3 Score de Villalta	23
4.3.4 Mesure de l'œdème	23
4.3.5 Examen Duplex	23
4.3.6 Test de marche	24
4.3.7 Questionnaire qualité de vie	24
4.3.8 Adhérence thérapeutique	24
4.4 Formation	24
4.5 Statistiques	24
5. Discussion	25
Bibliographie	27
Annexes	30

## **Abstract**

**Intro.** Le syndrome post-thrombotique (SPT) est la complication chronique la plus fréquente après une thrombose veineuse profonde (TVP). Syndrome peu connu, malgré une prévalence de 20-50%, il se caractérise par des symptômes d'insuffisance veineuse chronique apparaissant après une TVP. L'utilisation de bas de compression graduée (BCG) diminue de moitié le risque de développer un SPT. Mais un problème de faible compliance est souvent un obstacle dans la prise en charge. Le but principal de cette étude sera de déterminer le lien entre l'adhérence au BCG et le développement de SPT

**Méthode.** Il s'agit d'une étude cas-témoin, mono-centrique, avec inclusion prospective et consécutive des patients avec une TVP. Les patients recrutés recevront un traitement standard pour une TVP (anticoagulation thérapeutique pendant 3 mois et BCG pour une durée d'un an) et seront suivis sur une année avec 4 visites médicales (V0-V3) et 10 entretiens téléphoniques (I1-I10). A la fin de l'étude, sur la base de l'adhérence au port du BCG, les patients seront divisés en deux groupes: bonne adhérence au traitement (cas) et faible adhérence (témoin).

**Conclusion.** Il est certain que ce sujet a besoin de recherches pour mieux comprendre le développement, trouver une prévention et des traitements efficaces et acceptables afin d'améliorer leur qualité de vie des patients.

**Titre en anglais :** The postthrombotic syndrom, a preparation of a clinical research.

**Mots-clés :** [postthrombotic syndrome], [compression stocking], [compliance], [adherence] et [patient cooperation]

## 1. Introduction

Le syndrome post-thrombotique (SPT) est une complication apparaissant très fréquemment chez les patients ayant eu une thrombose veineuse profonde (TVP). C'est même la complication chronique la plus fréquente d'une thrombose veineuse profonde (1). Il y a vraisemblablement une prévalence de 20-50% surtout dans les deux premières années après la TVP des membres inférieurs (2). De nombreuses études essaient de préciser tant l'épidémiologie, la physiopathologie que les facteurs de risque, pour mieux comprendre ce syndrome et trouver un traitement efficace. Actuellement, le meilleur traitement reste la prévention, au moyen de bas de compression graduée (BCG) (3).

La compression graduée, reconnue par les spécialistes du syndrome post-thrombotique, diminue de moitié le risque de développer un syndrome post-thrombotique après une thrombose veineuse profonde (4). Mais les BCG ne sont pas efficaces chez tous les patients, et le problème de faible compliance au port de bas est souvent un obstacle dans la prise en charge. Il n'y a actuellement pas de données suffisantes sur l'adhérence des patients dans la prévention du SPT.

La gravité de ce syndrome est très souvent sous-estimée alors même que le syndrome post-thrombotique a des grandes conséquences sur la vie quotidienne, en diminuant la qualité de vie des patients et leur productivité, mais également des conséquences financières, pour les patients et pour la communauté en augmentant les coûts de la santé.

Malgré la présence de nombreuses études cliniques et revues de la littérature, plusieurs points concernant les facteurs de risque, la prévention et le traitement restent encore ouverts. De plus, des données ne sont pas encore disponibles sur la population suisse en général et sur le canton de Vaud en particulier. Pour mieux comprendre ce syndrome et mieux le prendre en charge, une étude sera réalisée prochainement au CHUV. Les objectifs sont d'obtenir des données lausannoises sur la prévalence du syndrome post-thrombotique, ses caractéristiques ainsi que sur la qualité de vie des patients souffrant de SPT. De plus, une partie de l'étude s'intéresse à l'évaluation de l'adhérence des patients au port de bas de compression graduée et son influence sur le développement et les caractéristiques du syndrome post-thrombotique. Les objectifs secondaires s'intéressent à l'incidence du lymphœdème et de la claudication veineuse.

Ce travail de master présente une revue de littérature sur le syndrome post-thrombotique en général, sa physiopathologie, sa présentation clinique, ses facteurs de risques, sa prévention, ses traitements et ses conséquences économiques. Le but du travail est aussi de préciser les connaissances théoriques sur l'adhérence thérapeutique au port de bas de compression graduée des patients souffrant de SPT.

Ce travail sert de préparation à une étude qui s'effectuera prochainement au CHUV. Le projet initial de ce travail de master était la présentation d'une étude clinique sur le SPT mais malheureusement un report involontaire est apparu, et à ce jour l'étude n'a pas encore pu commencer. C'est pourquoi le travail de master s'articule en 2 parties ; la première est une revue de littérature sur le syndrome post-thrombotique, servant de base théorique pour la deuxième partie : description du projet de l'étude clinique qui sera prochainement réalisée.

## 2. Connaissances actuelles

### 2.1 Description du syndrome et épidémiologie

Le syndrome post-thrombotique se caractérise par une série de symptômes et de signes qui varient d'un patient à l'autre. Les symptômes du SPT sont typiquement la douleur, les crampes, la sensation de lourdeur, de gonflement, de démangeaison et de picotement dans le membre où s'était développée la thrombose. Ce sont les symptômes d'insuffisance veineuse chronique (IVC), que l'on retrouve chez les patients atteints de maladie veineuse, mais la particularité du syndrome post-thrombotique est que cette symptomatologie apparaît après une thrombose veineuse profonde. La station debout et la marche peuvent accentuer ces symptômes alors que le repos et l'élévation du membre tendent à les diminuer. Les signes sont l'œdème et la présence de lésions cutanées, les télangiectasies, la pigmentation brunâtre, l'eczéma veineux, les varices, la lipodermatosclérose et l'ulcère veineux (1–6). La présentation clinique classique du syndrome post-thrombotique est présentée dans le tableau 1. Les signes du SPT sont illustrés aux figures 1 à 5.

Présentation clinique du syndrome post-thrombotique	
Symptômes	Signes
Douleurs	Œdème
Crampes	Télangiectasie
Paresthésies et prurit	Ectasies veineuses, varices
Sensation de lourdeur et gonflement	Hyperpigmentation, eczéma veineux
Amélioration au repos, en position couchée et à élévation du membre	Rougeur
Aggravation à la station debout et à la marche	Lipodermatosclérose
	Ulcère veineux

**Tableau 1** : Présentation clinique classique du syndrome post-thrombotique (2).



**Figure 1** : télangiectasies(6) .



**Figure 2** : varices (6).



**Figure 3** : Hyperpigmentation (6).



**Figure 4** : Lipodermatosclérose (7).



**Figure 5** : ulcère veineux (6).

Même s'il y a eu récemment plusieurs études concernant ce syndrome, sa prévalence est très variable. En fonction des critères utilisés pour définir le SPT et du design des études, on peut retrouver une prévalence comprise entre 20% et 100%. Toutefois, une prévalence entre 20-50%, dont 5-10% de SPT sévère, est généralement admise parmi les spécialistes. Le syndrome post-thrombotique se développe plus souvent lors de thrombose proximale du membre inférieur que lors de distale. Il apparaît plus rarement lors de thrombose du membre supérieur. Un syndrome post-thrombotique peut se développer dès que l'œdème dû à la thrombose s'est résorbé, c'est-à-dire dès 3 à 6 mois. La majorité des SPT sont diagnostiqués dans les 2 ans qui suivent l'épisode de thrombose veineuse (1-5).

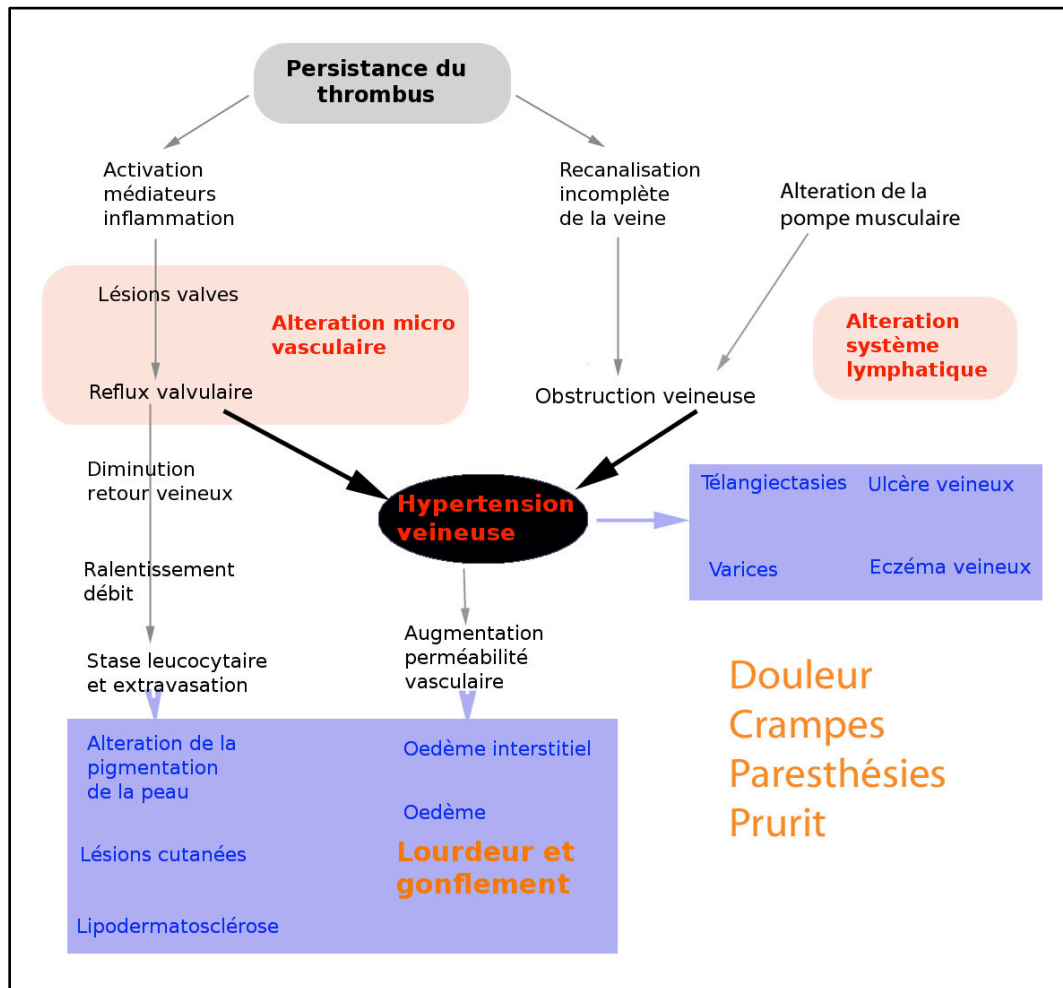
## 2.2 Physiopathologie

La physiopathologie du syndrome post-thrombotique est encore mal connue et mal comprise. De nombreuses études tentent de clarifier la situation. L'élément central de la physiopathologie est l'hypertension veineuse (HTV). En effet, on retrouve chez les patients ayant un SPT des lésions typiquement causées par l'HTV (œdème interstitiel, télangiectasies, varices, ulcère veineux). L'hypertension veineuse se développe après une TVP lorsqu'il persiste une obstruction veineuse ou un reflux valvulaire (1,4,8).

L'obstruction au flux veineux se produit lors d'une altération de la pompe musculaire ou lorsqu'un thrombus résiduel perdure dans la veine thrombosée. Le thrombus empêche une recanalisation complète de la circulation veineuse. Une hypothèse concernant l'altération de la pompe musculaire serait que lors de SPT sévère, le patient diminue son périmètre de marche causant une atrophie de ses muscles, ce qui participe à la diminution de la pompe musculaire. Le reflux valvulaire se produit lorsque les valvules de la veine sont lésées, on parle d'altérations microvasculaires. Une cause de reflux proposée serait que le thrombus résiduel (ou la cicatrice fibreuse) active des médiateurs de l'inflammation. Ces derniers pourraient abimer les valves veineuses (1,4,8,9).

Le reflux valvulaire engendre l'hypertension veineuse mais également une diminution du retour veineux. La diminution du retour veineux provoque un ralentissement du débit sanguin veineux en amont, induisant une stase leucocytaire. Les leucocytes sont alors capables de s'extravaser, causant les troubles de pigmentation. Lorsque l'hypertension veineuse persiste, la perméabilité vasculaire de la veine est compromise. Le cas échéant un œdème, interstitiel avec relâchement de radicaux libres et d'enzymes protéolytiques peut se produire (10,11).

En plus de l'hypertension veineuse et des anomalies microvasculaires, des anomalies du système lymphatique semblent participer au développement du syndrome post-thrombotique (1-5). La figure 6 récapitule la physiopathologie et tente une corrélation avec la clinique du syndrome post-thrombotique : en rouge les trois principales entités causales, en bleu les signes cliniques et en orange les symptômes.



**Figure 6** : Physiopathologie proposée et clinique du syndrome post-thrombotique (1,4,8–11).  
Légende: Rouge: mécanismes principaux. Bleu: signes cliniques. Orange: symptômes.

### 2.3 Diagnostic

Le diagnostic de syndrome post-thrombotique est posé essentiellement cliniquement, par la présence de signes et de symptômes présents chez les patients ayant un antécédent de TVP. Il existe plusieurs classifications cliniques, dont les deux plus importantes sont l'échelle (ou le score) de Villalta, développée spécialement pour le SPT, et la classification CEAP, pour les maladies veineuses chroniques.

La thrombose veineuse profonde provoque aussi des douleurs et un gonflement de la jambe, c'est pourquoi il faut un délai avant de poser le diagnostic de SPT avec certitude. Il faut attendre la fin de la phase aiguë de la thrombose. Le diagnostic de SPT devrait se faire entre 3 et 6 mois après la TVP, en cas de douleur ou de gonflement au moment de la thrombose (1–5).

Il n'est pas nécessaire de recourir à une imagerie pour poser le diagnostic de syndrome post-thrombotique, c'est un diagnostic uniquement clinique (1–5). L'imagerie n'est pas utile pour diagnostiquer un syndrome post-thrombotique car on ne retrouve pas d'éléments spécifiques. Par exemple, le reflux valvulaire mesuré par ultrasons n'est pas prédictif de développement de SPT. On le retrouve aussi bien chez des patients ayant un SPT et chez ceux ne présentant pas de syndrome post-thrombotique (12). Mais une imagerie peut s'avérer utile pour en cas de symptômes d'IVC, pour trouver une étiologie à la maladie veineuse chronique.

### 2.3.1 Le score de Villalta

Le score de Villalta, présenté au tableau 2, est une échelle développée spécifiquement pour le syndrome post-thrombotique et permet de classer ce syndrome en différentes catégories. Le score se base sur la cotation, entre 0 et 3 points pour cinq symptômes et six signes. Le zéro signifie l'absence du critère, 1 = léger, 2 = modéré et 3 = sévère. Les cinq symptômes sont la lourdeur, la douleur, les crampes, le prurit et les paresthésies de la jambe. Les six signes sont l'œdème pré-tibial, l'induration de la peau, l'hyperpigmentation, la rougeur, la douleur durant la compression du mollet et les ectasies veineuses. C'est le patient qui évalue ses symptômes et les quantifie entre 0 et 3 points par rapport à l'autre jambe (celle qui n'a pas eu de thrombose) et c'est le clinicien qui évalue les six signes. Le score de Villalta permet une variation fine de la cotation selon les symptômes et les signes, c'est pourquoi il est considéré comme un score plus évolutif au cours du temps que la classification CEAP (12).

Les points obtenus pour les 11 critères sont additionnés et donnent le score de Villalta. Ce score, compris entre 0 et 33 points, propose 4 catégories : inférieur à 5 points = absent, 5 à 9 points = léger, 10 à 14 points = modéré et supérieur ou égal à 15 = sévère. Les patients ayant un score supérieur à 5, ou présentant un ulcère veineux de la jambe précédemment thrombosée, ont un diagnostic de syndrome post-thrombotique. La présence d'un ulcère veineux chez un patient ayant eu une TVP fait retenir le diagnostic de SPT et le classe d'emblée dans la catégorie sévère même si le score de Villalta est inférieur à 15 points (13).

Le score de Villalta a été analysé et validé dans la littérature. La reproductibilité du score de Villalta, testée en inter-rater (médecin-médecin), est bonne à excellente. La validité du test de Villalta a été bien démontrée par rapport aux interférences de la vie quotidienne et par rapport à la présence de thrombose et d'altérations visibles à l'échographie. Le test de Villalta prend 5 minutes pour la partie symptômes et 10 minutes pour la partie signes, ce qui lui procure une bonne acceptabilité (13).

<b>Score de Villalta</b>		<b>Classification</b>	
<b>Symptômes 0 à 3 pts</b>	<b>Signes 0 à 3 pts</b>		
Douleur	Œdème pré-tibial	0-4 points	Absence de SPT
Crampes	Induration de la peau	5-9 points	SPT léger
Lourdeur	Douleur à la compression du mollet	9-14 pts	SPT modéré
Prurit	Ectasies veineuses	15 points et plus ou présence d'un ulcère veineux	SPT sévère
Paresthésies	Hyperpigmentation		
	Rougeur		

**Tableau 2.** Le score de Villalta et sa classification.

### 2.3.2 La classification CEAP

La classification CEAP, développée pour toutes les pathologies veineuses chroniques, se base sur les signes cliniques, l'étiologie, la distribution anatomique et le processus physiopathologique. Les signes cliniques sont classés en sept catégories, de C0 et jusqu'à C6 qui est le score le plus sévère (14). La classification est présentée au tableau 3. La



classification CEAP ne permet pas de mettre en évidence une évolution des symptômes du patient comme le permet la classification de Villalta.

<b>Classification CEAP</b>		
Signes cliniques	<b>C0</b>	Pas de signes visibles ou palpables de maladie veineuse
	<b>C1</b>	Télangiectasies ou veines réticulaires
	<b>C2</b>	Varices
	<b>C3</b>	Œdème
	<b>C4</b>	Altération de la peau due à la maladie veineuse
	<b>C5</b>	Altération de la peau avec ulcère cicatrisé
	<b>C6</b>	Altération de la peau et ulcération de la jambe
Etiologie	<b>E</b>	Congénital, primaire, secondaire
Localisation anatomique	<b>A</b>	Superficiel, profond, perforant, seul ou combiné
Physiopathologie	<b>P</b>	Reflux ou obstruction, seul ou combiné

**Tableau 3.** La classification CEAP développée pour les maladies veineuses.

## 2.4 Facteurs de risque

Il est difficile de prédire quels patients vont développer un syndrome post-thrombotique. Pour répondre à cette question, de nombreuses études ont recherché des facteurs de risque pour le développement du SPT. Ont été mis en évidence l'obésité (15,16), la localisation proximale de la thrombose (16,17), la présence d'une thrombose résiduelle (9,18), la récurrence ipsilatérale de thrombose veineuse profonde (17,19), l'antécédent de maladie variqueuse (16) et un mauvais contrôle de l'anticoagulation (20).

D'autres facteurs ont été étudiés dans la littérature, leurs résultats sont contradictoires selon les études : âge, sexe (15,16), et élévation des cytokines inflammatoires ou de molécules d'adhésions (11). Dans certaines études, on retrouve un risque augmenté de SPT pour les femmes et dans d'autres pour les hommes. Ceci pourrait être dû aux différences de design des études mais aussi à la taille faible de l'échantillon. Concernant l'âge, les critères d'inclusions dans les différentes études varient également, rendant difficile la comparaison.

D'autres facteurs de risque de la thrombose veineuse profonde - comme la chirurgie, une pathologie oncologique concomitante, la grossesse et l'hormonothérapie - ne sont pas des facteurs de risque du syndrome post-thrombotique. De plus, les thrombophilies héréditaires, comme les mutations du facteur V Leiden ou de la prothrombine 20210A, n'augmentent pas l'incidence du SPT. Il n'y a donc pas d'intérêt à un bilan thrombophilique pour la prédiction du développement de SPT (16).

### 2.4.1 Obésité

Plusieurs études ont montré que l'obésité est un facteur de risque important dans le développement du syndrome post-thrombotique. En effet, les patients présentant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 25 Kg m<sup>-2</sup> ont un risque augmenté de développer un SPT. Dans une étude (15), un IMC supérieur à 28 augmentait le risque de SPT de 3 fois (Odd Ratio OR 3.54, intervalle de confiance IC 95% 1.07-12.08, p=0.017). Le risque relatif (RR) de l'obésité est statistiquement corrélé à l'augmentation de l'incidence de SPT (RR 1.5, IC 95% 1.2-1.9) (16).

Les explications seraient que le manque d'exercice, très fréquent chez les patients en surpoids, mène à la diminution de la pompe musculaire. Mais également que l'obésité fragiliserait les veines, causant plus facilement un reflux valvulaire.

Dans les corrélations entre IMC et SPT, une précision peut encore être apportée. En effet, la taille n'influence pas le risque de SPT. Environ 70% des patients ont une prise de poids pendant l'année qui suit le diagnostic de TVP, c'est pourquoi le contrôle du poids est un élément essentiel et la réduction de poids joue un rôle capital dans la prévention du syndrome post-thrombotique (15,16).

#### **2.4.2 Localisation proximale**

Deux études ont montré que les patients qui développent une thrombose veineuse profonde proximale (c'est-à-dire dans les veines iliaque ou fémorale) sont plus à risque de SPT comparés aux patients qui ont une TVP distale (c'est-à-dire dans les veines poplitées et du mollet) (16,17). Le risque relatif est statistiquement satisfaisant (RR 1.3, IC 95% 1.1-1.6) (16). Le lien entre la localisation et le risque de SPT n'a toutefois pas été retrouvé dans toutes les études. A noter encore que dans cette étude, le risque était identique de développer un SPT lorsque la TVP se développait dans la veine poplitée ou dans les veines du mollet, ce qui justifie de prévenir et traiter aussi les thromboses du mollet et pas seulement les TVP proximales (16).

#### **2.4.3 Thrombose résiduelle**

Une étude de 180 patients a montré que la présence d'une thrombose résiduelle, élément physiopathologique important et bien connu, est un facteur de risque pour le développement d'un SPT. Les signes de thrombus veineux résiduel (la recanalisation incomplète et la présence de reflux valvulaire) ont été analysés dans deux études à 3 mois de la TVP initiale et montrent une corrélation entre la présence d'une thrombose veineuse résiduelle (associée ou non à une incompetence valvulaire poplitée) et le risque de développement d'un syndrome post-thrombotique à 1 an (RR 1.69, IC 95 % 1.23-2.32) (9).

#### **2.4.4 Récidive ipsilatérale de thrombose veineuse profonde**

Une étude randomisée avec 180 patients (19), s'intéressant aux facteurs de risque du syndrome post-thrombotique et à l'influence de la compression dans la prévention (voir §2.5.2), a montré que la récidive ipsilatérale de TVP augmente de trois fois le risque de développer un syndrome post-thrombotique (RR 3.32, IC 95% 1.04-10.6, p=0.04). L'association entre récidive de thrombose ipsilatérale et le SPT est probablement due à l'exacerbation de l'obstruction au flux veineux ou aux altérations des valves déjà compromises par la thrombose (21). Une étude australienne (17) a montré une association statistique entre le développement de syndrome post-thrombotique et la récidive de maladie thromboembolique veineuse. Les patients développant un SPT présente un risque augmenté de faire une récidive de TVP. L'hypothèse est que le SPT et la TVP partageraient des mêmes facteurs de risque. Une attention particulière devant tout symptôme pouvant faire suspecter soit une récidive ou un SPT est de rigueur.

#### **2.4.5 Antécédent de maladie variqueuse**

Les patients qui, avant le diagnostic de thrombose veineuse profonde, ont des veines variqueuses sur leur jambe sont plus à risque de développer un syndrome post-thrombotique. Ceci a été démontré dans une étude où l'incidence de SPT est augmentée chez les patients ayant un antécédent de varice (RR 1.5 IC 95% 1.2-1.8). L'explication physiologique serait que les patients avec des veines variqueuses ont des lésions vasculaires préexistantes menant

à une pression veineuse augmentée à la marche et à une insuffisance veineuse chronique (IVC). L'IVC partage beaucoup de symptômes avec le SPT, il est donc nécessaire de les distinguer pour connaître le risque relatif. Après ajustement statistique du risque relatif avec exclusion de l'item ectasie veineuse (ou varice) du score de Villalta (utilisé pour le diagnostic du syndrome post-thrombotique dans cette étude), le risque relatif est légèrement diminué (RR 1.4, IC 95% 1.1-1.7) mais reste statistiquement acceptable (16).

#### **2.4.6 Mauvais contrôle de l'anticoagulation**

Une étude a montré qu'une mauvaise qualité de traitement anticoagulant est également un facteur de risque pour le SPT. En effet si les valeurs d'« International Normalized Ratio » (INR) sont sub-thérapeutiques pour plus de la moitié du temps, pendant les trois premiers mois du traitement avec les anti-vitamines K (AVK), le risque de SPT est augmenté. Un sous-dosage des AVK pourrait être une cause de la persistance du thrombus, retardant la recanalisation et causant des lésions aux valves veineuses ; deux causes reconnues dans la physiopathologie du SPT. L'odd ratio (OR) est statistiquement satisfaisant (OR : 2.71, IC 95% : 1.44-5.10) et l'analyse multi-variée permet de dire que plus le patient passe de temps en anticoagulation insuffisante, plus son risque de développer un SPT est élevé (20).

### **2.5 Traitement et prévention**

Actuellement, il n'existe pas de prise de charge pleinement efficace aussi bien pour la prévention que pour le traitement du syndrome post-thrombotique. Les mesures pharmacologiques et non-pharmacologiques sont les mêmes dans la prévention et le traitement du SPT. La prévention par l'utilisation de compression élastique et la réduction des facteurs de risque modifiables restent la pierre angulaire dans la prise en charge du SPT.

A l'heure actuelle, le traitement de base du SPT consiste en une compression par bandages ou bas de compression graduée (BCG) d'au moins 30-40 mmHg à la cheville pour une durée minimale de deux ans. En Suisse, cela correspond à un bas de classe II ou III. Un bas de classe II est souvent prescrit au départ et en fonction de l'évolution clinique non favorable, un bas de classe III peut être prescrit. L'encouragement à une activité physique régulière est aussi important, de même que la surélévation des jambes pendant le repos. Si les bas élastiques de compression ne sont pas supportés, la prescription pour de courtes durées de substances vénoactives, telles que les rutosides et l'ascorutine, est une alternative. Le rôle de la thrombolyse et des bandages dans la phase aiguë est aussi étudié. La compression pneumatique intermittente et la chirurgie n'ont pas de place ni dans la prévention ni dans le traitement routinier du SPT mais sont des possibilités de soulager des patients souffrant de syndrome post-thrombotique sévère fortement handicapant. La durée optimale du port des bas ainsi que leur hauteur et force de compression sont l'objet de débats et de plusieurs études récentes (4).

#### **2.5.1 Recommandations actuelles**

Les recommandations actuelles pour la prévention et le traitement du syndrome post-thrombotique reposent sur le principe de compression. Des bas de compression avec une pression graduée de 30-40mmHg à la cheville, doivent être portés le plus tôt possible, après le passage aux anticoagulants oraux, pour prévenir le développement de SPT chez tous les patients présentant une thrombose veineuse profonde du membre inférieur. Des bandages compressifs peuvent être utilisés avant les bas pour réduire l'œdème et permettre ensuite d'enfiler les bas chez les patients qui présentent un fort œdème. Le port de bas de compression est recommandé pour deux ans. Si des signes de syndrome post-thrombotique se développent ou si le patient trouve les bas satisfaisants, ceux-ci peuvent être portés pour une durée indéterminée.

Dans ces cas-là, la recommandation est de porter des bas de compression et l'utilisation de substances vénoactives n'est pas conseillée. Pour les patients qui développent un SPT sévère, et qui ne sont pas soulagés par les bas de compression, il est conseillé de faire un essai avec un appareil de compression pneumatique intermittente (22).

### 2.5.2 Compression élastique graduée

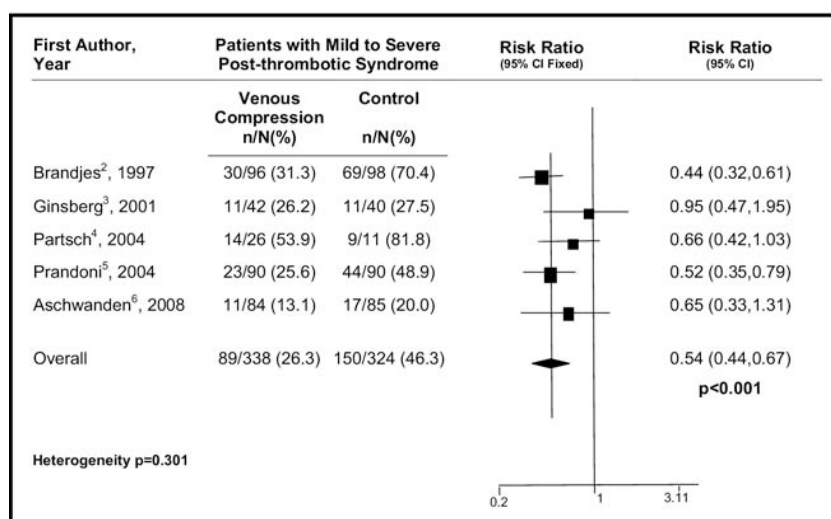
La compression par des bas gradués agit dans la prévention du syndrome post-thrombotique et reste à l'heure actuelle le meilleur traitement du SPT. Les mécanismes de fonctionnement de ces bas ne sont aujourd'hui pas encore connus. L'effet de compression irait dans le sens inverse de l'hypertension veineuse et favoriserait également l'action de la pompe musculaire. Ces phénomènes réduisent la stase veineuse et limiteraient l'apparition de symptômes et signes d'insuffisance veineuse chronique (19).

En induisant une compression continue lors du port du bas, aussi bien au repos qu'à l'effort, la compression élastique graduée est de loin le type de compression préféré dans la prévention et le traitement du SPT. Mais les détails concernant la durée optimale, la force de compression et la longueur de BCG sont encore en discussion.

La durée préconisée du port des BCG est de deux ans, ou à continuer si les symptômes sont présents mais une durée de 6 mois pourrait être suffisante (23). En ce qui concerne la force de compression, on ne sait pas si des BCG plus léger (20-30 mmHg) mais aussi plus faciles à porter sont aussi efficaces que des bas 30-40 mmHg. Par rapport à la longueur adéquate des BCG, les tailles en dessous du genou ou au niveau de la cuisse ont les mêmes effets physiologiques dans la diminution de stase veineuse des membres inférieurs, mais les BCG sous le genou sont plus faciles et plus confortables à porter, peuvent offrir des avantages en terme de compliance du patient, tout en ayant la même efficacité que les bas mi-cuisse (19). + 40.

Une méta-analyse, regroupant cinq études de grande taille, sur l'efficacité de la compression veineuse dans la réduction du syndrome post-thrombotique a été récemment publiée (24). Cette étude a montré que l'utilisation des BCG de 30-40 mmHg après un épisode de TVP proximale du membre inférieur réduisait d'une manière significative l'apparition de SPT. Les 5 études sont randomisées avec un groupe contrôle qui n'a pas porté de bas. L'incidence du SPT léger à modéré est, dans cette méta-analyse, de 22% parmi les patients ayant porté des bas et de 37% dans les contrôles (risque relatif RR 0.52 IC 95% 0.40-0.67 ;  $p < 0.001$ ). Les SPT sévères sont retrouvés à 5% dans le groupe traité par BCG comparé à 12% dans le groupe contrôle (RR 0.38 IC 95% 0.22-0.68 ;  $p < 0.001$ ). Un syndrome post-thrombotique (léger à sévère) s'est développé chez 26% des patients traités comparé à 46% des patients contrôles (RR 0.54 IC 95% 0.44-0.67 ;  $p < 0.001$ ). Le résultat est présenté à la figure 7.

Cette méta-analyse conclut à une réduction de 46% du risque de SPT par la compression veineuse quand les BCG sont utilisés. L'efficacité est encore plus grande pour les SPT graves ; la compression veineuse réduit le risque de 62% de développer un SPT sévère. Mais il faut remarquer que des variations concernant le type de compression utilisée, la durée entre le diagnostic et l'application des bas ainsi que la durée de traitement limitent la portée des résultats. Les cinq différentes études sont décrites et résumées aux tableaux 4 et 5.



**Figure 7.** Effets de la compression veineuse dans la prévention du SPT léger à sévère de la méta-analyse de Musmani et al. (24). Le risque relatif global est de 0.54 avec un p inférieur à 0.001. Les carrés noirs sont les points estimés (qui sont proportionnels aux nombres d'événements) et les lignes horizontales sont les intervalles de confiance (IC 95%).

Etude	Total patients	Patients recrutés		SPT faible à modéré		SPT sévère		Total SPT	
		BCG (#)	Control (#)	BCG (%)	Control (%)	BCG (%)	Control (%)	BCG (%)	Control (%)
Brandjes(25)	194	96	98	19.8	46.9	11.5	23.5	31.3	70.4
Ginsberg(26)	82	42	40	-	-	-	-	26.2	27.5
Prandoni(19)	180	90	90	22.2	37.8	3.3	11.1	25.6	48.9
Partsch(27)	37	26	11	53.8	81.8	0	0	53.8	81.8
Aschwanden(23)	169	84	85	13.1	20	0	0	13.1	20

**Tableau 4.** Incidence des syndromes post-thrombotiques dans cinq études sur la compression graduée (24).

Etude	Patients total	Patients BCG	Patients Control	Pression Bas (mmHg)	Type de compression et hauteur	Intervalle entre diagnostic et utilisation des bas	Durée utilisation bas (années)	Suivi (années)	Score utilisé
Brandjes(25)	194	96	98	30-40	BCG sous le genou	2-3 semaines	Au moins 2	5	Villalta
Ginsberg(26)	82	42	40	20-30 (n=24) 30-40 (n=18)	BCG sous le genou ou mi-cuisse	1 an	1.4-4.6	1.4-4.6	Self-made
Prandoni(19)	180	90	90	30-40	BCG sous le genou	5-10 jours	2	3.5	Villalta
Partsch(27)	37	26	11	30-40		Immédiate	2	2	Villalta
Aschwanden (23)	169	84	85	26.3-36.3	BCG sous le genou	6 mois	3.2	2.9-3.2	CEAP

**Tableau 5.** Description des cinq études sur la compression graduée dans la prise en charge du syndrome post-thrombotique (24).

Dans l'étude de Brandjes (25), 194 patients ont été randomisés pour porter des BCG ou pas (96 patients portant des BCG et 98 patients contrôle) pour deux ans avec un suivi tous les 6 mois pendant 5 ans (durée moyenne de 76 mois). Les BCG avaient une pression de 40mmHg à la cheville et à hauteur au genou. Ils ont été prescrits entre deux et trois semaines après l'épisode de TVP. Le diagnostic de SPT s'est fait avec le score de Villalta. L'incidence du SPT faible-moderé est significativement plus faible parmi le groupe portant les bas (20% comparé à 47%,  $p<0.001$ ). La même tendance est retrouvée pour l'incidence du SPT sévère (11% comparé à 23%,  $p<0.001$ ). Durant le suivi, 14.6% des patients portant des bas et 13.3% des patients contrôle ont eu une récurrence de thrombose, sans qu'une différence statistique soit retrouvée. L'étude conclut que la plupart des SPT est diagnostiquée dans les 24 premiers mois après la TVP et que les bas de compression permettent de réduire de 50% le risque de développer un syndrome post-thrombotique.

L'étude menée par Ginsberg (26) a évalué 82 patients un an après un premier épisode de TVP. Les patients ont été classés dans deux groupes selon qu'ils présentaient un SPT ou non à un an. A l'intérieur de chaque groupe, les patients ont été randomisés pour le port de bas. Les 47 patients sans SPT à 1 an (Study 2) ont été randomisés avec BCG 20-30mmHg au-dessous du genou ( $n=24$ ) ou placebo ( $n=23$ ). Les 35 patients avec SPT symptomatique à 1 an (Study 3) ont été randomisés avec BCG 30-40 mmHg ( $n=18$ ) ou placebo ( $n=17$ ). La longueur des BCG chez les patients symptomatiques était au-dessous du genou ou au niveau de la cuisse selon la hauteur des symptômes. Dans les deux groupes contrôles, les placebos sont l'utilisation de BCG sans effets hémodynamique (1-2 tailles trop grandes). L'évaluation du SPT s'est faite par un questionnaire. Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les groupes de traitement et les contrôles. Cette étude n'a pas permis de démontrer un bénéfice du port de bas chez les patients avec SPT. Les éléments ayant pu influencer les résultats négatifs sont la petite taille de la population ; les différents niveaux de compression des BCG ; l'utilisation comme placebo de bas qui ont peut-être eu un effet hémodynamique et le délai de 1 an avant l'utilisation de bas.

L'efficacité des BCG a été confirmée par l'étude de Prandoni (19) qui a évalué 180 patients consécutifs après un premier épisode TVP proximale. A la sortie de l'hôpital, les patients ont été randomisés pour porter ou non des BCG de 30-40 mmHg au-dessous du genou pour une période de 2 ans. Le suivi s'est fait pour une durée de 5 ans. Le diagnostic de SPT se base sur le score de Villalta. L'incidence cumulée du SPT dans le groupe BCG comparé au groupe contrôle est de 21.2% (IC 95% 12.7-29.5) parmi les patients traités et de 40% (IC95% 29.9%-50.1%) parmi les contrôles après 6 mois ; 22.2% (IC 95% 13.8%-30.7%) comparé à 46.7% (IC 95% 36.4%-57%) après un 1 an et 24.5% (IC 95% 15.6%-33.4%) comparé 49.1% (IC 95% 38.7%-59.4%) après deux ans. Après correction selon les caractéristiques de bases, l'hazard ratio (HR) pour le SPT, dans le groupe traité par BCG comparé au contrôle, a été de 0.49 ( $p<0.011$ ). Ainsi, les BCG réduisent le nombre de SPT d'environ 50% dans cette étude.

L'équipe de Pratsch a montré l'efficacité de la compression en association avec la déambulation immédiate. 53 patients atteints de TVP proximale aiguë ont été randomisés à l'un des trois groupes de traitement : 1) le repos au lit et pas de compression, 2) les bandages *Unna boot* immédiats et la marche et 3) BCG 30-40mmHg immédiat pour 9 jours et la marche. Passé cette période de 9 jours, plus de la moitié des contrôles et des traités ont porté des BCG. Les patients ont été suivis pendant deux ans. D'après le score de Villalata, l'incidence de SPT a été significativement plus faible pour les patients mobilisés que pour ceux au repos ( $p<0.01$ ). L'étude a montré un risque relatif de 0.66 chez ceux traités, ce qui laisse suggérer que la compression immédiate puisse avoir une importance.

Une étude suisse d'Aschwanden (23) a montré que l'utilisation des BCG pour une durée de six mois pourrait être suffisante. 169 patients avec un premier épisode ou une récurrence de

TVP proximale ont été randomisés, après 6 mois de port de BCG. La randomisation s'est faite avec le port ou non de BCG en dessous du genou pour 18 mois supplémentaires. La classification CEAP a été utilisée dans cette étude. L'apparition d'altérations cutanées, C4-C6 selon la classification CEAP, est survenue chez 13.1% des patients du groupe BCG par rapport à 20.0% dans le groupe contrôle sans BCG. Cette différence n'est pas statistiquement significative un hazard ratio (HR) de 0.60 (IC 95% 0.28 à 1.28 ; p=0.19). Toutefois, il convient de noter que dans l'analyse du sous-groupe, une différence statistiquement significative entre les femmes (HR 0.11 IC95% 0.02 à 0.91) et les hommes (HR 1.07 IC 95% 0.42 à 2.73) été observée.

### **2.5.3 Activité physique**

L'encouragement à pratiquer une activité physique régulière fait partie du traitement mais également de la prévention du syndrome post-thrombotique (4). Comme décrit plus haut (voir §2.4.1), un IMC supérieur à 28 augmente l'incidence du SPT, ainsi la réduction de poids joue un rôle capital dans la prévention (15).

Une étude clinique randomisée de 43 patients (28), présentant un SPT (objectivé par un score de Villalta supérieur ou égal à 5 points) a évalué l'efficacité d'un programme de 15 sessions d'exercice physique supervisé par un entraîneur avec stretching, renforcement musculaire et exercice d'aérobic ayant pour but l'augmentation de la force et souplesse de la jambe ainsi que l'amélioration des fonctions cardio-vasculaires. L'évolution des symptômes des patients a été analysée après une période de 6 mois au moyen d'un questionnaire sur la qualité de vie validé (le VEINES-QoL(29)) et la sévérité du SPT au moyen du score de Villalta ainsi que des mesures de flexibilité et d'endurance. Une amélioration de la qualité de vie de 4.5 points (IC 95% 0.54-8.7, p=0.0027) en faveur de l'exercice a été retrouvée. La sévérité du SPT est diminuée de 2 points par rapport au control (IC 95% -4.6 à 0.6, p=0.14) dans cette étude.

Les mécanismes d'action potentiels de l'amélioration symptomatique des patients sont la réduction de l'effort par amélioration de la force musculaire et par l'augmentation des fonctions cardio-vasculaires, la réduction de l'œdème et de l'inconfort par l'amélioration de la pompe musculaire. L'amélioration de la fonction musculo-squelettique par l'augmentation de la flexibilité de la cheville et des tendons du genou pourrait également jouer un rôle (28).

### **2.5.4 Médicaments vénoactifs**

En dehors de la compression élastique, les médicaments vénoactifs, principalement les rutosides oraux (oxérutine en Suisse) et l'aescin, un extrait de l'écorce de marronnier, sont fréquemment utilisés dans le traitement et la prévention des manifestations d'insuffisance veineuse chronique. Mais leur efficacité et sécurité n'ont pas été étudiées de manière totalement satisfaisante. Plusieurs anciennes petites études randomisées avec un groupe par traitement de placebo concluent à des améliorations des symptômes (réduction des douleurs de jambe, de la taille de l'œdème, de la circonférence de la cheville et du mollet) et à une efficacité significative dans la guérison des ulcères dans l'insuffisance veineuse chronique (30) mais également pour le syndrome post-thrombotique (31). Les effets secondaires des médicaments vénoactifs sont principalement les douleurs et troubles gastro-intestinaux, les nausées, les vertiges, les maux de tête et le prurit. La prévalence de ces effets secondaires est peu fréquente (0.7% selon les études) et ceux-ci sont jugés tolérables par la plupart des patients (30).

Dernièrement, une étude italienne de 120 patients (32) comparant l'utilisation de BCG, de hydroxyethylrutosides ou les deux ensemble, pour une durée de 1 an, montre que les rutosides sont aussi efficaces que les bas de compression graduée pour prévenir le SPT. Il n'y aurait pas

d'intérêt à l'association de médicaments vénoactifs en plus de la compression graduée. Les médicaments vénoactifs pourraient être une alternative dans la prévention du syndrome post-thrombotique pour les patients ne supportant pas les bas de compression graduée. Ils pourraient également être prescrits pour de courtes durées afin de soulager les symptômes de SPT, mais leur efficacité à long terme n'a pas été démontrée jusqu'à présent.

### **2.5.5 Thrombolyse initiale**

L'utilisation de traitement thrombolytique dirigé par cathéter est conseillée pour les patients souffrant de thrombose veineuse profonde aiguë proximale extensive car il permet une recanalisation plus rapide des veines et une lyse efficace du thrombus. Ainsi une thrombolyse initiale préviendrait la survenue de syndrome post-thrombotique. L'incidence du SPT pourrait être réduite par l'utilisation de thrombolyse dans la phase initiale de la TVP (33,34).

Les résultats obtenus jusqu'à présent sont contradictoires. Une étude norvégienne a récemment évalué 71 patients avec TVP sévère proximale, ayant reçu l'atèplase administré par cathéter, suivi par de l'héparine de bas poids moléculaire et des antagonistes de la vitamine K. La plupart des patients, évalués sur une période de 6.3 ans, portaient des BCG et l'incidence du SPT a été déterminée par le score de Villalta. Plus de 60% des patients avaient montré une recanalisation et la prévalence de SPT de 37% retrouvée dans l'étude est comparable aux données de la littérature. Il semble qu'il n'y avait pas de différence significative et que la thrombolyse ne prévienne pas le développement de syndrome post-thrombotique (34). L'utilisation routinière de la thrombolyse pour la prévention du SPT n'est pas justifiée pour l'instant mais reste un traitement de la thrombose veineuse profonde extensive.

### **2.5.6 Compression initiale**

L'influence de la compression immédiate par bandages multicouches, avant l'utilisation de bas de compression graduée, sur le développement du syndrome post-thrombotique a été évaluée dans une étude récente (35). 69 patients atteints de TVP aiguë symptomatique ont été randomisés avec bandages multicouches immédiats des membres inférieurs ou sans bandages. Après la réduction de l'œdème (entre 7-14 jours), des BCG ont été appliqués chez tous les patients. Le bandage multicouche a entraîné une amélioration considérable des symptômes cliniques et diminué la circonférence des jambes pendant les sept premiers jours de traitement. Dès le 3<sup>e</sup> mois, la prévalence des symptômes était identique entre les deux groupes. Aucune différence dans l'incidence du SPT (défini à la fois par la classification CEAP et par le score de Villalta) n'a été observée entre les deux groupes après 1 an (RR 0.87, IC 95% 0.41–1.8). La compression par bandage non élastique, utilisée après une thrombose veineuse profonde, est efficace pour réduire l'œdème initial et diminuer les symptômes pendant la première semaine mais ne montre pas d'effets supérieurs aux BCG passé la première semaine. C'est pourquoi les bandages multicouches devraient être limités aux patients présentant un fort œdème du membre thrombosé.

### **2.5.7 Compression pneumatique intermittente**

Bien que la compression élastique soit le premier traitement proposé à un patient souffrant de syndrome post-thrombotique, il arrive souvent que celle-ci soit intolérable ou inefficace, particulièrement chez les patients présentant un SPT sévère. Une petite étude randomisée (36) a montré que la compression pneumatique intermittente permet de soulager partiellement les symptômes des patients souffrant de graves SPT ( $p=0.007$ ). 80% des patients participant à l'étude ont remarqué un effet bénéfique. La compression pneumatique intermittente a été testée au moyen d'un appareil enfilable sur la jambe produisant une pression modifiable. Cet appareil a démontré son efficacité pour réduire les symptômes du lymphœdème. L'explication



donnée est que l'inconfort et le handicap des patients ayant un SPT sévère sont en partie liés à un œdème excessif, qui serait diminué par l'utilisation de la compression pneumatique.

Il est toutefois important de réaliser que l'utilisation de ces appareils ne fait pas partie des recommandations de première intention pour tous les patients. Bien que la compression pneumatique soit prouvée comme efficace chez certains patients, elle reste souvent inaccessible, soit par le prix, soit par le fait que le patient doit rester immobile pendant deux heures au minimum lors de son utilisation quotidienne (4).

Un nouvel appareil produisant une compression intermittente et fonctionnant sur batterie a été testé dans une petite étude (37) de 26 patients sur une courte durée. L'attrait de ce nouvel appareil est qu'il permet au patient de se mobiliser et de pratiquer des activités quotidiennes pendant son utilisation. Le dispositif comparé à l'utilisation d'un appareil control montre une amélioration des symptômes, testé par un questionnaire (VEINES-QOL(29)) et une diminution du score de Villalta ( $p=0.004$ ). Les résultats de cette étude sont prometteurs et une confirmation de l'effet bénéfique des appareils portables de compression intermittente par de plus grandes études cliniques est à espérer.

### **2.5.8 Chirurgie vasculaire**

Le traitement chirurgical et les thérapies endovasculaires, quand elles sont possibles, doivent être réservées seulement aux patients qui souffrent de syndrome post-thrombotique et qui ne peuvent plus être traités de manière conservatrice. Comme pour le traitement de l'insuffisance veineuse chronique, différentes options chirurgicales sont décrites dans la littérature. Elles ne sont pas toutes pratiquées par les hôpitaux et leur efficacité n'est pas bien démontrée. Parmi les techniques chirurgicales disponibles, la ligature des veines perforantes par voie endoscopique et la valvuloplastie chirurgicale sont les plus utilisées. Une étude récente a comparé les différentes techniques chez des petits collectifs de patient souffrant de syndrome post-thrombotique et montre des résultats encourageants pour les patients ayant de graves SPT (38).

## **2.6 Compliance au port de bas de compression graduée**

L'usage des bas de compression graduée est considéré comme la pierre angulaire dans la prévention du syndrome post-thrombotique et aussi dans le traitement des maladies chroniques veineuses mais les BCG s'avèrent souvent inefficaces. Certains patients souffrent de symptômes malgré le port régulier de bas. D'autres patients ne peuvent ou ne veulent pas porter ces bas. Bien que le lien entre adhérence (ou compliance) aux BCG et développement du SPT soit au cœur de la problématique de la prise en charge du SPT, très peu d'études se sont intéressées à la compliance des patients au port de bas de compression graduée dans la prévention du syndrome post-thrombotique. Il n'y a actuellement pas de données sur l'adhérence des patients dans la prévention du SPT. Deux études se sont intéressées à la compliance du port de bas : l'une chez tous les patients avec maladie veineuse chronique et l'autre spécifiquement chez les patients ayant eu une TVP. Le pourcentage d'adhérence varie entre 50 et plus de 70%.

Une étude (39) sur la compliance au port de bas dans les maladies chroniques veineuses, réalisée entre 1998 et 2006 sur 3'144 patients montre que seulement 21% des patients portent quotidiennement des bas de compression graduée et que 63% ne portent pas ou ont arrêté de porter des bas. L'adhérence ne dépend ni du sexe, ni de l'âge, ni de la sévérité des symptômes d'insuffisance veineuse. Mais un lien statistique est retrouvé entre compliance et durée des symptômes, avec un  $p=0.003$ . Cette étude indique également que l'adhérence est plus élevée

chez les patients ayant eu un antécédent de TVP au membre inférieur. L'usage quotidien des BCG est d'environ 50% chez ces patients.

Actuellement, une seule étude s'est intéressée à l'adhérence des patients au port de BCG dans la prévention du syndrome post-thrombotique. Dans le cadre d'une étude sur la différence d'efficacité des bas de compression selon la hauteur du bas, la différence de compliance a été également investiguée (40). 267 patients après un premier épisode de TVP proximale du membre inférieur ont été randomisés pour le port de BCG jusqu'à la cuisse ou en dessous du mollet. Chez 66.7% des patients portant des BCG à la cuisse, la compliance est considérée comme bonne (port du BCG pour plus de 70% du temps diurne journalier) et chez 82.6% des patient avec BCG en dessous du genou ( $p=0.003$ ).

Lorsque les patients abandonnent l'usage de BCG, ils sont le plus souvent incapables de donner une raison (30% dans l'étude). Les raisons invoquées, répertoriées au tableau 7, sont classables dans deux catégories interdépendantes : premièrement les plaintes des patients concernant les propriétés physiques des bas : chaleur, rigidité, démangeaisons... La deuxième catégorie de plaintes est liée à la contrainte de l'usage quotidien des bas ; modifiant le style de vie des patients. La plupart des patients ne donnant pas de raison sont probablement concernés par la restriction de leur style de vie (39).

<b>Raisons pour la non-utilisation de bas de compression graduée</b>	
Incapable de préciser une raison	30%
Pas de prescription médicale	25%
Inefficace, n'ont pas aidé	15%
Sensation de circulation coupée	15%
Trop chaud	7%
Endolorissement	2%
Besoin d'aide pour la mise en place	2%
Mauvaise apparence cosmétique	2%
Démangeaisons	2%
Augmentations des symptômes	1%
Manque de discipline	>1%
Considérations financières	>1%
Gêne professionnelle	>1%

**Tableau 7.** Raison invoquée par les patients lors de l'arrêt (39).

## 2.7 Conséquences socio-économiques

La prise en charge du syndrome post-thrombotique provoque d'importantes conséquences socio-économiques pour les patients (diminution considérable de leur qualité de vie et de leur productivité) et pour le système de santé (dépenses de plusieurs millions de francs par année). En particulier, la prise en charge des ulcères veineux, cicatrisant difficilement et récidivants, est particulièrement lourde pour le patient et le système de soins (1).

Les patients développant un SPT souffrent souvent de douleurs importantes, crampes, gonflement et démangeaisons. Ces symptômes qui peuvent sembler sans grande importance à première vue mais sont très handicapants dans la vie quotidienne. Comme ces symptômes sont accentués en position debout et à la marche, ils limitent les activités quotidiennes des patients et réduisent leur qualité de vie. Plusieurs études ont confirmé l'impact négatif du SPT sur la qualité de vie. Un questionnaire spécifique a même été mis au point et validé pour le SPT, le VEINES-QoL/Sym (29).

Une étude sur 387 patients a mesuré le changement de la qualité de vie de patients durant deux ans après un épisode de TVP et a évalué les déterminants de leur qualité de vie, notamment le développement d'un SPT. En moyenne le score de qualité de vie s'est amélioré pendant les deux ans, et l'amélioration est visible dès le 1<sup>er</sup> mois après la TVP. Les patients qui ne développent pas de SPT ont à deux ans la même qualité de vie que la population générale du même âge. Mais les patients qui développent un SPT ont des scores plus bas à toutes les visites et moins d'amélioration sur le temps de suivi. Les patients qui développent un SPT ont à deux ans un score similaire aux patients du même âge souffrant de maladies chroniques pulmonaires, d'arthrose, de perte auditive ou de diabète. De plus, les patients avec des SPT sévères ont des scores comparables aux patients souffrant d'angor, de cancer, ou d'insuffisance cardiaque (41).

Le développement de SPT est le principal déterminant de la qualité de vie du patient en lien avec la santé mais cette étude a démontré que les patients atteints de SPT ont une réduction des activités physiques, une limitation des activités quotidiennes mais pas de modification de la qualité de vie mentale (41).

Plusieurs études ont essayé de quantifier les coûts pour un système de santé de la prise en charge des syndromes post-thrombotiques à long terme. Bien que les coûts de traitement du SPT varient selon les études, la prise en charge globale avec les coûts directs et indirects dépassent le millier de dollars (42). Il est important de remarquer que la prise en charge des ulcères veineux est la complication la plus chère à traiter. C'est aussi une raison de sensibiliser les soignants et les patients à l'importance de la prévention du syndrome post-thrombotique pour ne pas augmenter les coûts de la santé.

Une étude rétrospective suédoise (43) de 257 patients avec TVP et 241 contrôles a évalué le coût des séquelles à long terme d'une thrombose veineuse profonde pour une durée de 15 ans. Cette étude a trouvé que, en se basant sur les prix de 1990-1991, les coûts de la santé d'une TVP primaire seule sont approximativement de 6'000\$ par complication et que les complications du SPT ajoutent environ 4'300\$ à ce montant. Ces coûts incluent les traitements de la maladie thromboembolique et des varices. Le coût moyen de traitement d'un ulcère veineux est estimé à un peu moins de 8'000\$.

Deux études ont mis en évidence que les coûts de la santé liés au traitement du SPT, aux Etats-unis, variaient entre 3'000 et 7'000\$. La première étude (44) trouve qu'après 15 ans, les coûts de traitement du SPT sont de 3'000\$, ce qui représente les trois quarts du coût de traitement d'une TVP. La deuxième étude (45) estime que l'incrément moyen ajusté aux coûts de la santé du développement d'un SPT est approximativement de 7'000\$ par patient par année. Une petite étude brésilienne (46) a répertorié des coûts plus bas : le coût annuel pour un SPT léger à modéré de 400\$ et sévère de 1200\$. Une étude américaine de 1999 (47) calculait le coût moyen de traitement d'un ulcère veineux à 10'000\$ par patient par année.

Les coûts indirects du SPT sont importants. Une étude réalisée en 1994 a montré que les patients avec des ulcères veineux, en particulier les jeunes, sont plus souvent absents du travail, perdent plus facilement leur emploi, et ont des conséquences économiques négatives. L'étude estime que 2 millions de jours de travail sont perdus chaque année en Amérique à cause des ulcères veineux (48).

### 3. Objectifs

L'objectif de ce travail est de s'intéresser au syndrome post-thrombotique après un épisode de TVP aux membres inférieurs. Malgré la présence de nombreuses études cliniques et revues de la littérature, plusieurs points concernant les facteurs de risque, la prévention et le traitement restent encore ouverts. De plus, des données ne sont pas encore disponibles sur la population suisse en général et sur le canton Vaud en particulier.

Le travail comprend l'évaluation de la prévalence, de la gravité du SPT et de la qualité de vie des patients souffrant de ce syndrome. ***Quelle est la prévalence du SPT et quelle est la qualité de vie des patients souffrant de SPT ?***

De plus, une partie du travail s'intéresse à l'évaluation de l'adhérence des patients au port de bas de compression graduée et son influence sur les caractéristiques du syndrome post-thrombotique. En effet, le port de BCG est bien admis dans la prévention du SPT mais il n'existe actuellement que peu d'études sur leur utilisation en pratique quotidienne et sur l'adhérence des patients. ***Quelle est l'adhérence des patients au port de bas de compression graduée et de quelle manière l'adhérence influence-t-elle l'incidence et les caractéristiques du SPT ?***

Les objectifs secondaires de ce travail sont de s'intéresser à l'incidence du lymphœdème et de la claudication veineuse. Les altérations du système lymphatique sont bien décrits comme jouant un rôle dans la physio-pathologie du SPT mais le rôle du lymphœdème reste encore assez flou. Le rôle de la claudication veineuse reste également à déterminer.

***Quelles sont les incidences du lymphœdème et de la claudication veineuse ?***

### 4. Méthode

Le travail a commencé par une recherche de littérature sur le syndrome post-thrombotique dans Pubmed afin de préparer l'étude. La recherche a porté sur le SPT en général, sa physiopathologie, sa présentation clinique, ses facteurs de risques, sa prévention, ses traitements et ses conséquences économiques. Le mot clé MESH utilisé est [postthrombotic syndrome]. Les références des articles sélectionnés ont été explorées à la recherche d'autres sources d'information pertinentes.

Une deuxième recherche de littérature, également réalisée avec Pubmed, sur l'adhérence au port de bas de compression graduée lors de pathologies veineuses a été entreprise. Les mots clés MESH utilisés sont [compliance] AND [compression stocking]. Le mot MESH [compliance] regroupe les termes [adherence] et [patient cooperation]. Les références des articles sélectionnés ont également été explorées.

#### 4.1 Etude de population

Il s'agit d'une étude cas-témoin, mono-centrique, avec inclusion prospective et consécutive de patients avec un épisode aigu de TVP des membres inférieurs. L'accord de la commission d'éthique aura été obtenu au préalable.

Tous les patients présentant au CHUV un épisode aigu de TVP, qu'ils soient suivis en ambulatoire à la consultation d'Angiologie ou hospitalisés dans ce centre hospitalier, seront candidats à l'étude. Les patients devront avoir reçu un diagnostic de thrombose veineuse profonde du membre inférieur, confirmée par une échographie avec mode doppler des membres inférieurs pour participer à l'étude. Ils devront aussi avoir signé un consentement éclairé. Tous les patients auront reçu, selon les guidelines (22) un traitement d'anticoagulation thérapeutique pendant 3 mois au minimum. L'anticoagulation thérapeutique peut se faire au moyen de :

- a) inhibiteur du facteur Xa: Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) 15 mg 2x/jour pour 3 semaines puis 20 mg 1x/jour
- b) héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose thérapeutique
- c) HBPM pour 5 jours minimum avec anti-vitamine K oral : Acénocoumarol (Sintrom<sup>®</sup>) ou Phenprocoumon (Marcoumar<sup>®</sup>). L'HBPM peut être stoppé après 5 jours si l'INR est dans les valeurs cibles (INR entre 2.0 et 3.0) lors deux contrôles successifs.

Chaque patient recevra également une prescription de bas de compression graduée de classe 2 (correspondant à une pression à la cheville de 26,25-33,5 mmHg) de taille A-D (bas-mollet ou bas au dessous du genou). La durée du port du BCG sera au moins une année.

Les patients recrutés pour l'étude seront suivis sur une année avec 4 visites (V0-V3) et 10 brefs entretiens téléphoniques (I1-I10). A la fin de l'étude, sur la base de l'adhérence au port de BCG, les patients seront divisés en deux groupes : bonne adhérence au traitement de BCG (cas) et faible adhérence (témoin).

#### **4.1.1 Critères d'inclusion**

Les patients recrutés pour l'étude devront remplir les critères suivants :

- Avoir un épisode aigu (début des symptômes depuis moins de 3 semaines) de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs confirmée par une échographie doppler.
- Avoir reçu une anticoagulation standard pour une TVP, selon les guidelines (22) pour une durée de 3 mois minimum et avoir reçu une prescription pour des bas de compression graduée allant jusqu'au mollet et de classe 30-40 mmHg pour une durée d'une année.
- Etre âgé de plus de 18 ans.
- Avoir signé le consentement écrit de participation à l'étude.

#### **4.1.2 Critères d'exclusion**

Les patients recrutés pour l'étude ne devront pas remplir les critères suivants :

- Être dans l'impossibilité de comprendre ou signer le consentement.
- Etre dans l'impossibilité d'accéder aux contrôles de suivi.
- Avoir déjà eu une thrombose veineuse profonde au même membre inférieur.
- Présenter une artériopathie oblitérante du membre inférieur modérée à sévère (définie par un index de pression cheville /bras < 0.7), ce qui est une contre-indication au port de bas de compression

#### **4.1.3 Nombre de patients à recruter**

Le nombre de patients prévu dans l'étude est de 200 pour former deux groupes de 100 personnes : le premier groupe est considéré comme ayant une bonne adhérence au port de bas de compression graduée alors que l'adhérence du second groupe est jugée faible. L'hypothèse émise est que l'incidence de syndrome post-thrombotique est de 20% pour le groupe avec une forte adhérence au traitement et qu'elle est de 40 % pour le groupe dont l'adhérence est faible.

Ainsi la différence attendue est de 20% entre les deux groupes. Avec la réalisation d'un test de Chi carré avec alpha (two-sides) = 0.05 et beta = 0.2, donne 91 patients par groupe, soit 182 personnes à recruter au total. Si l'on considère une perte de suivi de 10% des patients, il faut 200 patients pour réaliser cette étude (voir §4.5 statistiques).

## 4.2 Description de l'étude

Le suivi se fera pendant 1 an avec quatre visites (V0-V3) et 10 interviews téléphoniques courts (I1-I10). La visite V0 est celle de recrutement. La visite V1 a lieu 3 mois après V0 car plusieurs études ont montré que l'incidence du SPT augmente dès que l'œdème de la TVP s'est résolu; c'est-à-dire à 3 mois. Les visites suivantes V2 et V3 seront respectivement réalisées à 6 et 12 mois de V0. Des interviews téléphoniques courtes comprenant 3 à 4 questions pour évaluer l'adhérence au port des BCG seront réalisées à 1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11 mois après le recrutement. Le tableau 8 décrit les différentes étapes de l'étude.

La visite de recrutement (V0) comprendra une anamnèse détaillée qui sera obtenue au moyen d'un questionnaire. Un examen physique complet avec évaluation du score de Villalta, une mesure de l'œdème des membres inférieurs et un examen duplex bilatéral des veines superficielles et profondes des jambes seront réalisés. Tous les éléments sont décrits en détails au chapitre 4.3 (moyens de mesures).

Les visites de suivi (V1-V3), qui se dérouleront sur une période de 1 an à partir du moment de recrutement, sont prévues à 3, 6 et 12 mois. A chaque visite, seront effectués les examens suivants :

- a) mise à jour de l'anamnèse.
- b) examen clinique avec évaluation de score de Villalta.
- c) mesure de l'œdème des membres inférieurs.
- d) examen Duplex veineux des MI avec évaluation du thrombus résiduel et de la contenance des systèmes valvulaires superficiels et profonds.
- e) test de marche sur tapis roulant.
- f) évaluation de la qualité de vie avec le questionnaire VEINES-QOL/Sym.
- g) évaluation de l'adhérence au port de BCG.

Evaluation des patients	Enrôlement V0	Période d'examen			Interviews téléphoniques courtes (I1-I9)
		V1	V2	V3	
Explication de l'étude consentement	X				
Critères d'inclusion et d'exclusion	X				
Histoire médicale (questionnaire anamnestique)	X				
Histoire médicale mise à jour	X	X	X	X	
Examen clinique et score de Villalta	X	X	X	X	
Mesure de l'œdème	X	X	X	X	
Duplex veineux MI	X	X	X	X	
Test de marche		X	X	X	
Qualité de vie		X	X	X	
Adhérence thérapeutique		X	X	X	X

Tableau 8. Description des étapes de l'étude.

## **4.3 Moyens de mesures**

### **4.3.1 Questionnaire anamnestique**

Le questionnaire anamnestique comprend les données générales du patient (âge, taille, poids, BMI), la localisation de la thrombose, l'évaluation des facteurs de risques pour la maladie thromboembolique veineuse (antécédents personnels de METV, cancer, hospitalisation < 2 mois, chirurgie < 1mois, immobilité, obésité, hormonothérapie, thrombophilie connue, anamnèse familiale positive), les facteurs de risque cardiovasculaires (tabagisme, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, anamnèse familiale positive pour maladie cardiovasculaire), les antécédents de maladies cardiovasculaires (maladie coronarienne, maladie cérébro-vasculaire, artériopathie des membres inférieurs), maladies concomitantes et les traitements actuels.

### **4.3.2 Examen physique**

L'examen physique comprend les caractéristiques de bases du patient : taille, poids, fréquence cardiaque, tensions artérielles humérales des deux côtés, présence ou absence de pouls artériels des membres inférieurs, présence ou absence de lymphœdème des membres inférieurs (par le signe de Stremmer) et l'évaluation du score de Villalta.

### **4.3.3 Score de Villalta**

Le score de Villalta (voir Annexe 1), est une échelle développée spécifiquement pour le syndrome post-thrombotique et permet de classer ce syndrome en différentes catégories. Le score se base sur la cotation entre 0 et 3 points de 5 symptômes par le patient et 6 signes par le médecin. La cotation 0 signifie l'absence, 1 signifie léger, 2 modéré et 3 sévère. Les cinq symptômes du score sont la lourdeur, la douleur, les crampes, le prurit et les paresthésies. Les six signes sont l'œdème pré-tibial, l'induration de la peau, l'hyperpigmentation, la rougeur, la douleur durant la compression du mollet et les ectasies veineuses. Le score de Villalta comprend 4 catégories (<5 absent, 5-9 léger, 10-14 modéré et >15 sévère).

Le diagnostic de syndrome post-thrombotique est retenu pour les patients ayant un score de Villalta supérieur à 5 ou présentant un ulcère veineux de la jambe précédemment thrombosée. Si un ulcère veineux est présent, le SPT est d'office catégorisé en forme sévère sans considérer le total de points du score de Villalta (13).

### **4.3.4 Mesure de l'œdème**

Lors de chaque visite (V0-V3), l'œdème des membres inférieurs sera mesuré aux deux jambes grâce à deux techniques. Premièrement par mesure des périmètres des cuisses, mollets et chevilles des deux côtés selon un schéma et une méthode standardisés. Deuxième par mesure du contenu en eau tissulaire en utilisant l'appareil Moisture-Meter-D en appuyant une sonde sur la peau pendant quelques secondes.

### **4.3.5 Examen Duplex**

L'examen Duplex veineux des membres inférieurs, comprenant une échographie et une analyse Doppler, sera réalisé à chaque visite (V0-V3). Cet examen servira à confirmer la présence d'une thrombose veineuse profonde et à préciser sa localisation de manière standardisée. Lors des visites suivantes, l'intérêt de cet examen permettra de mettre en évidence la présence d'un reflux valvulaire. Le reflux valvulaire est bien décrit dans la physiopathologie du syndrome post-thrombotique mais une controverse persiste s'il s'agit d'un facteur de risque pour le développement d'un SPT. A noter que la visite V1, à 3 mois, coïncidera avec l'arrêt de traitement anticoagulant et servira également à vérifier la réduction de la TVP initiale et l'absence d'autre nouvelle thrombose ou de récurrence de celle-ci : le

syndrome post-thrombotique pouvant présenter les mêmes symptômes qu'une TVP (œdème, douleur, rougeur), il faut donc exclure cette pathologie devant toute nouvelle symptomatologie (49).

#### **4.3.6 Test de marche**

Le test de marche sur tapis roulant sera effectué 3, 6 et 12 mois après le recrutement (V1-V3) selon les critères standards, avec une vitesse de 3,2 k/h et une pente de 12% (51). Le but de ce test est de mettre en évidence la présence ou l'absence de claudication. Un index de pression cheville/bras sera mesuré avant et après l'exécution du test d'effort afin d'exclure une artériopathie des MI concomitante pouvant également provoquer une claudication (50). Selon les guidelines, un index de pression cheville/bras inférieur ou égal à 0.9 avant le test d'effort témoigne d'une artériopathie du membre inférieur et un index inférieur à 0.5 témoigne d'une artériopathie sévère. Chez les patients ayant un index de pression cheville/bras supérieur à 0.9, un contrôle de cet index sera effectué après le test de marche en présence de claudication pour exclure une artériopathie subclinique.

#### **4.3.7 Questionnaire qualité de vie**

La qualité de vie sera évaluée, lors des visites V1-V3, au moyen d'un questionnaire spécifique, le VEINES-QOL/Sym (voir Annexe 2). Ce questionnaire comprenant 26 questions, que le patient remplit tout seul, s'intéresse aux symptômes (10 questions), limitation de la vie quotidienne (9 questions), au moment de la journée où la symptomatologie est la plus intense (1 question), une comparaison avec l'année dernière (1 question) et 5 questions sur l'impact psychologique. L'acceptabilité, la validité et la fiabilité ont été confirmées scientifiquement. Ce questionnaire est disponible en français, anglais et italien et prend entre 10 à 15 minutes pour être rempli (29).

#### **4.3.8 Adhérence thérapeutique**

L'adhérence au port de bas sera évaluée par téléphone au moyen de 3 à 4 questions pour ne pas trop influencer/orienter le patient. Une adhérence sera considérée comme satisfaisante si le patient porte ses bas au moins 70% du temps journalier (pas de port de bas pendant la nuit). Pour une activité diurne de 15 heures, une adhérence sera considérée comme satisfaisante, si le patient porte ses bas pendant un peu plus de 10 heures.

### **4.4 Formation**

Une formation pour reconnaître les différents stades du SPT, le score de Villalta et l'exécution de l'examen clinique pour tous les collaborateurs participant à l'étude est prévue.

### **4.5 Analyse statistique**

Les analyses statistiques seront effectuées selon l'intention au traitement («intention to treat»). Deux groupes de patient seront distingués. Le premier groupe considéré comme ayant une bonne adhérence avec le port de bas de compression graduée et le deuxième groupe avec une faible adhérence. La différence d'adhérence sera calculée avec le test de Chi carré avec un  $p < 0.05$ . L'incidence à 1 an du syndrome post-thrombotique, du lymphœdème et de la claudication veineuse sera calculée au sein de chaque groupe ainsi que la réduction du risque relatif selon l'adhérence au port de bas.



## 5. Discussion

Au vu de cette courte revue de littérature sur le syndrome post-thrombotique, il est évident que ce sujet a encore besoin de recherches et d'études cliniques pour mieux comprendre son développement, ses facteurs de risques, de trouver une prévention efficace et acceptable par la plupart des patients mais également de développer des traitements efficaces pour soulager les patients, améliorer leur qualité de vie et rester attentif aux coûts de la prise en charge.

Selon les diverses études sur l'épidémiologie de ce syndrome, la prévalence est comprise entre 20 et 50% chez les patients ayant une TVP (1–5). Une question persiste quand on s'intéresse au syndrome post-thrombotique : pourquoi y a-t-il une telle différence de prévalence du SPT ? Une explication est le manque de standardisation parmi les différentes études (au niveau des paramètres étudiés, des tailles d'échantillons et des instruments de mesure) mais est-ce vraiment la seule possibilité expliquant une telle dispersion des prévalences ? Peut-être que cette étude sur le lien entre l'adhérence des patients au port de bas et le développement du syndrome post-thrombotique offrira quelques éléments nouveaux sur ce sujet.

Au sein des dernières études, une interrogation revient souvent: le lien entre l'inflammation et le développement du SPT (4). En effet, plusieurs études ont montré une augmentation des molécules de l'inflammation après une thrombose veineuse profonde. Mais l'origine de cette augmentation n'est pas connue: l'inflammation serait-elle une cause ou une conséquence du processus thrombotique ? Dans son étude (10), Roumen-Klappe note l'augmentation de l'interleukine (IL) 6, l'IL8, et de la CRP après une TVP. Seule l'IL8 reste élevé par la suite chez les patients présentant un SPT. Son hypothèse avancée est que l'inflammation serait plutôt une conséquence et pas une cause de TVP. Alors que Shbaklo (11) montre une association statistique entre l'IL6 et le SPT mais aussi entre une molécule d'adhésion (icam-1) et ce syndrome. Il faudra plus de recherche sur l'association entre l'inflammation et le SPT car si l'augmentation de certaines molécules d'inflammation était un facteur de risque, de nouveaux médicaments anti-inflammatoires pourraient être utilisés dans la prévention (4).

Parmi les facteurs de risque du syndrome post-thrombotique, l'âge est un cas intéressant. Dans certaines études, il apparaît comme protecteur et dans d'autres comme favorisant le développement du SPT (16). Il est difficile de comparer ces études, car l'âge limite d'inclusion n'est pas identique. Dans plusieurs études, l'âge maximal est de 70 ans, ce qui de nos jours avec une espérance de vie pour les hommes et les femmes de 20 ans de plus, occulte une certaine population des études. Selon Tick (16), chez les personnes âgées, l'évolution du thrombus est un processus instable avec une propagation sur 2 ans, ainsi les aînés pourraient développer des SPT bien après les jeunes personnes. D'où l'importance ne pas banaliser ou minimiser des symptômes chez une personne âgée même 2 ans après une thrombose veineuse profonde et de, peut-être, recommander le port de bas pour une période plus longue.

Le rôle de la thrombolyse dans la prévention du syndrome post-thrombotique est aussi une voie à explorer, notamment en présence de TVP extensive. Le développement des techniques chirurgicales et endo-chirurgicales, pour le traitement des SPT modérés à sévères, est également porteur de beaucoup d'espoir pour soulager les patients et restaurer leur qualité de vie et leur productivité. Mais la place de la chirurgie et de la thrombolyse reste à trouver dans la pratique quotidienne, selon son efficacité mais aussi les ressources financières et matérielles (4).

De plus, le rôle et l'importance de la compliance des patients au port de bas reste à explorer. Il est connu que l'adhérence au port de bas est faible chez les patients et notamment ceux qui présentent des lésions débutantes qui pourraient justement bien répondre à un traitement de

compression. Alors que les patients souffrant des lésions plus avancées ont une meilleure compliance, bien que l'effet du bas soit dans ce cas-là bien moindre en réalité (39). Pourquoi y a-t-il une différence d'adhérence selon la gravité des symptômes? Est-ce que la compliance aux bas est sujette aux mêmes facteurs que la compliance médicamenteuse? Quels sont le rôle et l'impact de l'éducation thérapeutique sur l'adhérence au port de bas? Notre étude apportera peut-être quelques informations supplémentaires dans la recherche sur le lien entre compliance au port de bas et développement du syndrome post-thrombotique.

Bien que ce travail ne soit que la préparation d'une étude à venir, il existe déjà certaines limites à mentionner. La première limite, comme dans la plupart des études et dans les méta-analyses sur le syndrome post-thrombotique, est que ce syndrome n'a pas de « gold standard » pour son diagnostic. En effet, le score de Villalta, bien que validé dans la littérature et considéré actuellement comme le meilleur score, a des limites. Il n'est d'ailleurs pas utilisé dans toutes les études anciennes, ce qui rend encore plus difficile la comparaison. De nombreux experts de ce syndrome recommandent l'utilisation du score de Villalta pour permettre de mieux standardiser et comparer diverses études, souvent de petite taille (52). De plus, les symptômes et signes du syndrome post-thrombotique ne sont pas statiques et peuvent varier au cours du temps chez beaucoup de patients, ce qui rend difficile de poser un diagnostic fixe lors de score de faible score (21). C'est pourquoi, les experts recommandent d'obtenir lors deux contrôles successifs un score de Villalta supérieur à 5 pour pouvoir parler de syndrome post-thrombotique (51).

Plus particulièrement pour cette étude prochaine, des limites concernant la population de l'étude sont à mentionner. Le caractère monocentrique de l'étude limite la portée du résultat. Celui-ci ne sera valable que pour les patients traités au CHUV et ne pourra pas être étendu à la population lausannoise ou même suisse. La durée du suivi des patients de 1 an est aussi une limite pour l'étude car il faudrait deux ans pour pouvoir recenser la prévalence du syndrome post-thrombotique (3). Même si un 1 an de suivi permet de détecter la majorité des SPT, la durée de surveillance des patients reste une limite pour cette étude.

Les derniers points à relever concernent l'adhérence des patients au port de bas. En choisissant de mesurer l'adhérence par de courts entretiens téléphoniques, à la place d'un carnet à remplir quotidiennement sur le temps de port du bas, le but est de ne pas trop influencer le patient dans sa décision et de ne pas lui rappeler tous les jours de porter les bas. Bien que cette étude soit construite pour s'approcher au mieux d'une compliance réelle, on ne peut qu'obtenir une adhérence reportée de la part des patients, c'est à dire qu'ils sont libres de dire la vérité ou non à propos de leur utilisation des bas. C'est un biais non-modifiable de cette étude. Dans le calcul statistique, l'hypothèse est faite que les deux groupes de comparaison (bonne et mauvaise adhérence) seront de même taille, mais il est possible que cela soit différent. En effet, dans les deux études sur la compliance des patients, une adhérence satisfaisante était retrouvée chez plus de 50% des patients (39,40). L'analyse intermédiaire à 6 mois, permettra de préciser quelque peu la tendance au sein de chaque groupe et un calcul d'une nouvelle taille d'échantillon pourra être réalisé.

## Bibliographie

1. Pesavento R, Villalta S, Prandoni P. The postthrombotic syndrome. *Intern Emerg Med*. 2010 juin;5(3):185-92.
2. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:216-20.
3. Kahn SR. The post thrombotic syndrome. *Thrombosis Research*. 2011 févr;127:S89-S92.
4. Kahn SR. How I treat postthrombotic syndrome. *Blood*. 2009 nov 19;114(21):4624-31.
5. Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *British Journal of Haematology*. 2009 mai;145(3):286-95.
6. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PDC, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N. Engl. J. Med*. 2006 août 3;355(5):488-98.
7. Grey JE, Harding KG, Enoch S. Venous and arterial leg ulcers. *BMJ*. 2006 févr 11;332(7537):347-50.
8. Vedantham S. Valvular dysfunction and venous obstruction in the post-thrombotic syndrome. *Thrombosis Research*. 2009;123(Supplement 4):S62-S65.
9. Prandoni P, Frulla M, Sartor D, Concolato A, Girolami A. Vein abnormalities and the post-thrombotic syndrome. *J. Thromb. Haemost*. 2005 févr;3(2):401-2.
10. Roumen-Klappe E. Inflammatory response in the acute phase of deep vein thrombosis. *Journal of Vascular Surgery*. 2002 avr;35(4):701-6.
11. Shbaklo H, Holcroft CA, Kahn SR. Levels of inflammatory markers and the development of the post-thrombotic syndrome. *Thromb. Haemost*. 2009 mars;101(3):505-12.
12. 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 avr;4(4):907-8.
13. Kahn SR. Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome. *J. Thromb. Haemost*. 2009 mai;7(5):884-8.
14. Kolbach DN, Neumann HAM, Prins MH. Definition of the post-thrombotic syndrome, differences between existing classifications. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005 oct;30(4):404-9.
15. Ageno W, Piantanida E, Dentali F, Steidl L, Mera V, Squizzato A, et al. Body mass index is associated with the development of the post-thrombotic syndrome. *Thromb. Haemost*. 2003 févr;89(2):305-9.
16. 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 déc;6(12):2075-81.
17. Stain M, Schönauer 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 déc;3(12):2671-6.
18. Roumen-Klappe EM, den Heijer M, Janssen MCH, van der Vleuten C, Thien T, Wollersheim H. The post-thrombotic syndrome: incidence and prognostic value of non-invasive venous examinations in a six-year follow-up study. *Thromb. Haemost*. 2005 oct;94(4):825-30.
19. 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 août 17;141(4):249-56.
20. van 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 mai;3(5):939-42.
21. 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 nov 18;149(10):698-707.
22. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 févr;141(2 Suppl):e419S-94S.

23. Aschwanden M, Jeanneret C, Koller MT, Thalhammer C, Bucher HC, Jaeger KA. Effect of prolonged treatment with compression stockings to prevent post-thrombotic sequelae: a randomized controlled trial. *J. Vasc. Surg.* 2008 mai;47(5):1015-21.
24. Musani MH, Matta F, Yaekoub AY, Liang J, Hull RD, Stein PD. Venous compression for prevention of postthrombotic syndrome: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2010 août;123(8):735-40.
25. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet.* 1997 mars 15;349(9054):759-62.
26. Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, Vander LaandeVries M, Magier D, MacKinnon B, et al. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch. Intern. Med.* 2001 sept 24;161(17):2105-9.
27. Partsch H, Kaulich M, Mayer W. Immediate mobilisation in acute vein thrombosis reduces post-thrombotic syndrome. *Int Angiol.* 2004 sept;23(3):206-12.
28. Kahn SR, Shrier I, Shapiro S, Houweling AH, Hirsch AM, Reid RD, et al. Six-month exercise training program to treat post-thrombotic syndrome: a randomized controlled two-centre trial. *CMAJ.* 2011 janv 11;183(1):37-44.
29. 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 oct;59(10):1049-56.
30. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD003230.
31. Cohen JM, Akl EA, Kahn SR. Pharmacologic and compression therapies for postthrombotic syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. *Chest.* 2012 févr;141(2):308-20.
32. Prandoni P. Elastic stockings, hydroxyethylrutosides or both for the treatment of post-thrombotic syndrome. *Thromb. Haemost.* 2005 janv;93(1):183-5.
33. Vedantham S. Thrombolytic therapy for deep vein thrombosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2009 avr;11(2):129-35.
34. Ghanima W, Kleven IW, Enden T, Rosales A, Wik HS, Pederstad L, et al. Recurrent venous thrombosis, post-thrombotic syndrome and quality of life after catheter-directed thrombolysis in severe proximal deep vein thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2011 juin;9(6):1261-3.
35. Roumen-Klappe EM, den Heijer M, van Rossum J, Wollersheim H, van der Vleuten C, Thien T, et al. Multilayer compression bandaging in the acute phase of deep-vein thrombosis has no effect on the development of the post-thrombotic syndrome. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2009 mai;27(4):400-5.
36. Ginsberg JS, Magier D, Mackinnon B, Gent M, Hirsh J. Intermittent compression units for severe post-phlebotic syndrome: a randomized crossover study. *CMAJ.* 1999 mai 4;160(9):1303-6.
37. O'Donnell MJ, McRae S, Kahn SR, Julian JA, 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 mars;99(3):623-9.
38. Khanna AK, Singh S. Postthrombotic Syndrome: Surgical Possibilities. *Thrombosis [Internet].* 2012 [cité 2012 oct 16];2012. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3206373/>
39. Raju S, Hollis K, Neglen P. Use of compression stockings in chronic venous disease: patient compliance and efficacy. *Ann Vasc Surg.* 2007 nov;21(6):790-5.
40. Prandoni P, Noventa F, Quintavalla R, Bova C, Cosmi B, Siragusa S, et al. Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings for prevention of the postthrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis: a randomized trial. *Blood.* 2012 févr 9;119(6):1561-5.
41. Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL, Holcroft CA, Shrier I, Miron MJ, et al. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2008 juill;6(7):1105-12.

42. Ashrani AA, Heit JA. Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2009 nov;28(4):465-76.
43. Bergqvist D, Jendteg S, Johansen L, Persson U, Odegaard K. Cost of long-term complications of deep venous thrombosis of the lower extremities: an analysis of a defined patient population in Sweden. *Ann. Intern. Med.* 1997 mars 15;126(6):454-7.
44. Caprini JA, Botteman MF, Stephens JM, Nadipelli V, Ewing MM, Brandt S, et al. Economic burden of long-term complications of deep vein thrombosis after total hip replacement surgery in the United States. *Value Health*. 2003 févr;6(1):59-74.
45. MacDougall DA, Feliu AL, Boccuzzi SJ, Lin J. Economic burden of deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, and post-thrombotic syndrome. *Am J Health Syst Pharm*. 2006 oct 15;63(20 Suppl 6):S5-15.
46. Ramacciotti E, Gomes M, de Aguiar ET, Caiafa JS, de Moura LK, Araújo GR, et al. A cost analysis of the treatment of patients with post-thrombotic syndrome in Brazil. *Thromb. Res*. 2006;118(6):699-704.
47. Olin JW, Beusterien KM, Childs MB, Seavey C, McHugh L, Griffiths RI. Medical costs of treating venous stasis ulcers: evidence from a retrospective cohort study. *Vasc Med*. 1999;4(1):1-7.
48. Phillips T, Stanton B, Provan A, Lew R. A study of the impact of leg ulcers on quality of life: financial, social, and psychologic implications. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994 juill;31(1):49-53.
49. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 févr;141(2 Suppl):e351S-418S.
50. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, Clément D, Collet J-P, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J*. 2011 nov;32(22):2851-906.
51. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J. Thromb. Haemost.* 2009 mai;7(5):879-83.

## Annexe 1

### Le score de Villalta

Symptômes et signes	Absence	Léger	Moyen	Sévère
<b>Symptômes</b>				
Douleur	0 point	1 point	2 points	3 points
Crampes	0 point	1 point	2 points	3 points
Lourdeur	0 point	1 point	2 points	3 points
Paresthésies	0 point	1 point	2 points	3 points
Prurit	0 point	1 point	2 points	3 points
<b>Signes</b>				
Œdème pré tibial	0 point	1 point	2 points	3 points
Induration de la peau	0 point	1 point	2 points	3 points
Hyperpigmentation	0 point	1 point	2 points	3 points
Rougeur	0 point	1 point	2 points	3 points
Ectasies veineuses	0 point	1 point	2 points	3 points
Douleur à la compression du mollet	0 point	1 point	2 points	3 points
<b>Ulcère veineux</b>				
	Absent	Present		
<b>Total:</b>				/33

## Annexe 2

### Le questionnaire VEINES-QOL/SYM

VEINES-QOL French Canadian version

# ***Enquête Qualité de Vie : VEINES-QOL\****

Vous avez eu une phlébite. Par cette enquête, nous cherchons à savoir quelles sont les conséquences de ce problème dans la vie de tous les jours, que ce soit à la maison ou au travail. Cette connaissance nous donnera une meilleure idée de la façon de les traiter.

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à cette enquête. Dans ce questionnaire, nous vous posons quelques questions sur votre état de santé et votre problème de jambe. Nous vous demandons aussi quelques renseignements sur vos habitudes de vie et votre travail. Ce questionnaire prendra environ 10 minutes de votre temps. Les réponses aux questions sont confidentielles. *Ne marquez pas votre nom!*

Nous vous remercions de votre précieuse collaboration.

Merci!

\*Lamping DL, Schroter S, Kurz X, Kahn SR, Abenheim L. Evaluation of outcomes in chronic venous disorders of the leg: Development of a scientifically rigorous, patient-reported measure of symptoms and quality of life. J Vasc Surg. 2003;37:410-419.

**INSTRUCTIONS**

**COMMENT REpondre:**

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

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

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

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

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

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

**3.** Par comparaison à l'an dernier, comment trouvez-vous, maintenant vos problèmes de jambes?

*(cochez la réponse de votre choix)*

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Nous vous remercions de votre collaboration.**

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