



Syndrome post-thrombotique: la complication négligée de la maladie thromboembolique veineuse

Le syndrome post-thrombotique (SPT) est la complication chronique la plus fréquemment observée au décours de la thrombose veineuse profonde (TVP), avec une incidence cumulée estimée entre 20 et 50%. Ce syndrome est caractérisé par la survenue de signes et de symptômes d'insuffisance veineuse chronique au niveau d'un membre inférieur ayant présenté une TVP. Le SPT a des répercussions importantes tant sur la qualité de vie des patients que sur les coûts générés pour la société. Actuellement, les options thérapeutiques du SPT sont limitées et les stratégies visant à en prévenir sa survenue sont donc très importantes. Cet article présente de façon critique la définition, les méthodes diagnostiques, l'incidence, les facteurs de risque ainsi que les stratégies préventives et thérapeutiques de ce syndrome.

Rev Med Suisse 2013; 9: 321-5

R. Guanella

Dr Raphaël Guanella
Service d'angiologie et d'hémostase
HUG, 1211 Genève 14
raphael.guanella@hcuge.ch

Post-thrombotic syndrome: the forgotten complication of venous thromboembolism

The post thrombotic syndrome (PTS) is the most common chronic complication of deep vein thrombosis (DVT), with a cumulative incidence of 20-50%. PTS is characterized by the occurrence of various signs and symptoms of chronic venous insufficiency in a limb previously affected by DVT. This condition significantly impairs quality of life and results in substantial burden to society. So far, treatment options are limited and strategies that prevent PTS occurrence are therefore of major importance. The present article critically reviews the definition, diagnosis, incidence, risk factors of PTS occurrence and treatment strategies for PTS.

INTRODUCTION

La thrombose veineuse profonde (TVP) est une affection vasculaire associée à une morbi-mortalité importante. Les complications en phase aiguë comprennent l'embolie pulmonaire et la récurrence thrombotique. D'importants progrès ont été réalisés ces dernières années dans le domaine du diagnostic, de la prévention et du traitement de la TVP. Néanmoins, d'autres manifestations plus chroniques comme le syndrome post-thrombotique (SPT) ont reçu moins d'attention dans la communauté scientifique.

Le SPT survient chez 20 à 50% des patients, ce qui en fait la complication chronique la plus fréquente de la TVP.^{1,2} La sévérité du SPT varie entre des manifestations peu sévères jusqu'à la présence de troubles trophiques majeurs. Une fois présent, le SPT a une influence défavorable sur la qualité de vie et induit des coûts importants pour les patients et la société.³

DÉFINITION ET DIAGNOSTIC

Les affections veineuses chroniques des membres inférieurs résultent en général d'un dysfonctionnement du retour veineux. Il en existe des formes primitives, mais également des formes secondaires comme le SPT. On définit le SPT comme l'ensemble des manifestations cliniques d'insuffisance veineuse chronique (IVC) observées après la survenue d'une TVP. Les signes et symptômes classiquement rapportés sont résumés dans le **tableau 1**. La présentation clinique est variable d'un patient à l'autre et dans le temps. Les symptômes sont en général aggravés en fin de journée, en période chaude, lors de la station debout prolongée, et tendent à s'améliorer avec la marche, la surélévation des jambes et le décubitus. Plus rarement, les patients peuvent se présenter avec une claudication veineuse (tension douloureuse de la cuisse et du mollet à la marche, nécessitant l'arrêt et la surélévation du membre inférieur).

Il n'existe pas d'examen paraclinique permettant de poser avec certitude le diagnostic de SPT. Toutefois, l'écho-Doppler veineux est un examen couramment réalisé chez tout patient souffrant d'IVC, et donc également en cas de suspicion



Tableau 1. Symptômes et signes du syndrome post-thrombotique

(Adapté de réf.¹⁹).

| Symptômes | Signes |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Douleurs • Tuméfaction • Lourdeur • Prurit • Crampes • Claudication veineuse | <ul style="list-style-type: none"> • Télangiectasies • Varices • Œdème • Dermite ocre • Atrophie blanche • Lipodermatosclérose • Ulcère actif ou guéri |

de SPT. Lorsque l'épisode thrombotique n'est pas documenté, il peut révéler des anomalies témoignant de l'antécédent de TVP (épaississement pariétal, formations fibreuses endoluminales, reflux veineux profond). L'écho-Doppler veineux est aussi utile pour mettre en évidence une insuffisance veineuse superficielle associée qui peut, dans certains cas sélectionnés, être traitée.

Plusieurs scores cliniques ont été proposés pour faciliter le diagnostic du SPT et évaluer sa sévérité. Certains ont été créés spécifiquement pour le SPT (score de Villalta), (tableau 2) alors que d'autres ont été développés pour les affections veineuses chroniques en général (classification de Widmer, CEAP (Clinical severity, Etiology or cause, Anatomy and Pathophysiology)). Parmi ces différents scores, le score de Villalta et la classification CEAP sont les plus fréquemment utilisés. Notons toutefois qu'aucun de ces scores ne prend en compte la claudication veineuse comme symp-

Tableau 2. Diagnostic du syndrome post-thrombotique avec le score de Villalta

(Adapté de réf.²⁰).

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

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

tôme évocateur du SPT. Le recul évolutif nécessaire entre le diagnostic de la TVP et le moment à partir duquel on parlera de SPT reste débattu et varie de trois à quatre mois pour certains,² à plusieurs années pour d'autres.⁴

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie du SPT reste pour l'heure mal comprise. Toutefois, il semble que le facteur pathogénique commun soit la présence d'une hyperpression veineuse (HPV) au niveau des veines distales des membres inférieurs. Après la TVP initiale, la majorité des veines se recanalisent dans les mois qui suivent. Néanmoins, lors de ce processus, les valves veineuses peuvent être endommagées et devenir incompetentes. La résorption du thrombus est souvent incomplète et peut aboutir à un syndrome obstructif. Tant le reflux que l'obstruction veineuse sont des facteurs pouvant mener à une HPV qui va entraîner des anomalies au niveau microcirculatoire (extravasation de protéines et d'éléments figurés du sang dans le milieu interstitiel) et induire l'apparition progressive de troubles trophiques.

INCIDENCE

L'incidence du SPT est très variable dans la littérature, en raison principalement de l'absence de définition consensuelle. La majorité des cas de SPT sont mis en évidence dans les deux ans suivant le diagnostic de TVP, et l'incidence cumulée à deux ans est estimée entre 20 et 50%.^{1,2,5} Néanmoins, des études avec un suivi prolongé ont montré que le taux d'ulcères veineux continue d'augmenter progressivement des années après le diagnostic de TVP, avec une incidence cumulée proche de 5% à dix ans.⁶

FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs de risque associés à la survenue du SPT peuvent être divisés en deux catégories: ceux que l'on identifie au moment du diagnostic, et ceux apparaissant à distance du diagnostic de TVP (tableau 3). D'autres variables comme l'âge, le sexe, la présence d'un thrombus résiduel et l'élévation de certains marqueurs de l'inflammation sont controversées. La durée et l'intensité de l'anticoagulation au-delà des trois premiers mois après le diagnostic, la présence d'une anomalie au bilan de thrombophilie et les circonstances de survenue de la TVP ne semblent pas associées à l'apparition du SPT.

TRAITEMENT

Les options de traitement du SPT sont limitées et il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement curatif. Elles comprennent la compression élastique, les médicaments veinotoniques et les traitements chirurgicaux ou endovasculaires. Le but de ces traitements est de stabiliser ou de prévenir l'aggravation de l'IVC.

Le port de bas de compression élastiques (BCE) de classe II (26-33 mmHg) ou de bandages élastiques au long cours est généralement recommandé. En cas de symptômes réfractaires ou de non-tolérance à la compression, certaines



Tableau 3. Facteurs de risque associés au syndrome post-thrombotique

OR: odds ratio; RR: risque relatif; TVP: thrombose veineuse profonde.

*Pour un score de Villalta 5-9, 10-14 et ≥ 15 , respectivement. ** INR infra-thérapeutique > 50% du temps.

| Facteurs de risque | Auteur, année | Degré d'élévation du risque (IC 95%) |
|---|--|--|
| Éléments identifiables lors du diagnostic de TVP | | |
| Surcharge pondérale/obésité | Stain, 2005 ²¹ Van Dongen, 2005 ¹⁵ Tick, 2008 ²² | OR: 1,6 (1-2,4) OR: 1,1 (1-1,2) RR: 1,5 (1,2-1,9) |
| Localisation proximale (ilio-fémorale) de la thrombose | Stain, 2005 ²¹ Tick 2008 ²² | OR: 2,1 (1,3-3,7) RR: 1,4 (1,1-1,8) |
| Varices préexistantes | Tick, 2008 ²² Ten Cate-Hoek, 2010 ¹² | RR: 1,5 (1,2-2,5) RR: 3,2 (1,2-9,1) |
| Éléments identifiables durant le suivi | | |
| Récidive de TVP ipsilatérale | Prandoni, 1996 ¹ Prandoni, 2004 ⁹ Van Dongen, 2005 ¹⁵ | RR: 6,4 (3,1-13,3) RR: 3,3 (1-10,6) OR: 9,6 (2,6-34,7) |
| Non-résolution des signes et symptômes à 1 mois du diagnostic de la TVP | Kahn, 2008 ² | RR: 3,8 (2,5-5,8) RR: 7 (4,1-12) RR: 11,4 (5,6-23,1)* |
| Anticoagulation initiale sous-optimale | Van Dongen, 2005 ¹⁵ | OR: 2,7 (1,4-5,1)** |

équipes préconisent l'utilisation de bottes de compression pneumatique intermittente ou de dispositifs portatifs générateurs d'ondes périodiques. Le bénéfice des médicaments veino-actifs sur les symptômes du SPT est controversé.

La chirurgie veineuse reconstructrice est réalisée dans certains centres ayant une grande expertise dans ce domaine et s'adresse à des cas très sélectionnés. Ces procédures visent à corriger soit le reflux veineux profond (transposition ou transplantation valvulaire), soit l'obstruction veineuse (pontages veineux dont l'intervention de Palma). Le degré d'évidence de l'utilité de ces techniques reste limité.

Ces dernières années, un essor particulier pour les traitements endovasculaires (angioplastie et stenting) a été noté, notamment chez les patients souffrant de SPT avec claudication sévère secondaire à une obstruction à l'étage iliaque. Des séries de cas ont montré un bénéfice au niveau de la symptomatologie, de la qualité de vie et de la guérison des troubles trophiques, avec une perméabilité des stents à long terme satisfaisante.⁷ La nécessité de poursuivre le traitement anticoagulant au long cours dans cette situation n'est pas encore bien codifiée.

Enfin, l'insuffisance veineuse superficielle, qui est souvent associée ou précède l'apparition de l'insuffisance veineuse profonde post-thrombotique, peut être corrigée par des techniques chirurgicales classiques (éveinage et phlébectomie) ou endoveineuses (thermique ou chimique). Ces dernières ont l'avantage de ne pas nécessiter l'arrêt du traitement anticoagulant chez les patients anticoagulés au long cours. L'ablation du système veineux superficiel incontinent est toutefois contre-indiquée si ce dernier joue un rôle de suppléance, en cas d'obstruction fémorale par exemple.

Mesures générales

L'activité physique régulière, surtout lorsqu'elle est associée à la compression élastique, semble bénéfique pour les patients. Des séances de physiothérapie peuvent être

prescrites en cas de diminution de la mobilité de la cheville, afin de prévenir la survenue d'une ankylose tibio-tarsienne, facteur de très mauvais pronostic pour l'IVC.

PRÉVENTION

Prévention de l'épisode thrombotique initial et de la récurrence

La survenue du SPT peut être évitée par la prévention de la TVP initiale, grâce à l'utilisation d'une thromboprophylaxie adaptée dans les situations à risque. Par ailleurs, la prévention de la récurrence de TVP ipsilatérale par une anticoagulation bien équilibrée et de durée optimale est également très importante, car il s'agit d'un des facteurs de risque majeurs de survenue du SPT.

Compression élastique

La place de la compression élastique dans la prévention du SPT est soutenue par deux études^{8,9} et remise en cause par une troisième.⁵ Une méta-analyse réunissant les résultats de ces études a conclu que l'utilisation de BCE diminue de façon significative la survenue du SPT (odds ratio 0,31 ; IC 95%: 0,2-0,48).¹⁰ La validité de ces études est limitée par leur caractère monocentrique, l'absence de groupe placebo et le faible nombre de patients inclus. Une étude nord-américaine de grande envergure (étude SOX), comparant l'utilisation de BCE exerçant une pression de 30 à 40 mmHg à la cheville contre des BCE placebo chez 803 patients avec un premier épisode de TVP proximale, a récemment été terminée, et les premiers résultats sont attendus dans un avenir proche.

En pratique, les BCE sont souvent mal tolérés, difficiles à enfiler et coûteux, rendant l'adhérence à ce traitement sous-optimale. Plusieurs études se sont attachées à améliorer l'observance aux BCE en diminuant la durée du traitement compressif post-TVP, en utilisant des BCE plus courts (s'arrêtant sous les genoux au lieu de bas mi-cuisse) ou alors avec une force de compression plus faible. Deux étu-



des d'intervention prospectives (avec un petit collectif de patients) n'ont pas montré de bénéfice supplémentaire à utiliser des BCE au-delà de six mois chez des patients sans évidence de SPT, et de reflux poplité six mois après le diagnostic de TVP.^{11,12} Une étude de grande taille actuellement en cours évalue cette hypothèse sur un collectif de plus de 800 patients (étude IDEAL). L'équipe de Prandoni et coll. a récemment montré que les BCE s'arrêtant sous les genoux sont tout aussi efficaces que les bas mi-cuisse, et mieux tolérés.¹³ Enfin, une étude évalue si l'utilisation de BCE avec une force de compression plus faible (20-30 mmHg) est non inférieure à des BCE 30-40 mmHg (étude CELEST).

Les dernières recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP) préconisent, en cas de TVP proximale symptomatique, l'utilisation de BCE 30-40 mmHg s'arrêtant sous les genoux, pour une durée minimale de deux ans.¹⁴ Cette durée d'utilisation est basée sur les études citées ci-dessus qui ont, dans la majorité des cas, utilisé les BCE pendant deux ans au minimum. D'un point de vue pratique, nous suggérons de débiter le traitement compressif par des bandes élastiques à la phase aiguë avec relais pour des BCE de classe II, dès diminution des douleurs et de l'œdème. Les BCE seront mis en place dès le lever et retirés le soir au coucher. Les BCE devront être changés tous les six mois. En cas de difficultés à enfiler les bas, des dispositifs auxiliaires peuvent être utilisés. Il est également possible de superposer deux bas pour obtenir la pression souhaitée lorsque le patient n'arrive pas à enfiler un BCE de classe élevée. L'enseignement des techniques d'enfilage des BCE au patient et à ses proches est primordial. Les BCE de classe II sont contre-indiqués en cas d'insuffisance artérielle des membres inférieurs au stade d'ischémie permanente (stades III et IV de Leriche et Fontaine) et lorsque l'index de pression cheville-bras est inférieur à 0,5.

Traitement anticoagulant

L'instauration précoce et le bon contrôle de l'intensité de l'anticoagulation dans les trois premiers mois après le diagnostic de TVP semblent diminuer le risque de survenue du SPT.¹⁵ Des études ont suggéré que l'anticoagulation par héparines de bas poids moléculaire, comparativement à un traitement par antivitamines K, pourrait diminuer la survenue du SPT, possiblement grâce à un meilleur contrôle de l'intensité de l'anticoagulation.¹⁶

Thrombolyse

L'anticoagulation prévient efficacement l'extension et la récurrence thrombotiques, mais ses effets sur la résorption du thrombus sont limités. Le rôle présumé de la thrombolyse est d'éliminer précocement le thrombus et de prévenir ainsi la survenue du SPT. Trois différents types de thrombolyse sont rapportés dans la littérature: la thrombolyse systémique, *in situ* et pharmaco-mécanique.

La thrombolyse systémique n'est plus recommandée à l'heure actuelle, en raison du taux trop important de complications hémorragiques majeures (proche de 10%).¹⁷ La thrombolyse *in situ* consiste à infuser l'agent thrombolytique directement dans le thrombus à l'aide d'un cathéter multi-perforé. Les bénéfices attendus sont une amélioration de l'efficacité de la lyse et une diminution des complica-

tions hémorragiques. Les résultats de la première étude randomisée contrôlée utilisant la thrombolyse *in situ* ont récemment été publiés (étude CaVenT).¹⁸ Dans cette étude norvégienne, plus de 200 patients ayant récemment présentés une TVP fémorale superficielle ou plus proximale ont été randomisés entre lyse *in situ* et anticoagulation, ou anticoagulation seule. A deux ans, le taux de SPT était plus faible dans le groupe thrombolyse (42% contre 56%, $p=0,047$), au prix toutefois d'un taux d'hémorragies majeures plus important (3% contre 0%). Cette étude soulève un certain nombre de critiques. En premier lieu, la compliance aux BCE était plus élevée dans le groupe lyse. De plus, la durée d'infusion du thrombolytique était très longue (moyenne de 2,4 jours). La dernière technique en date, appelée thrombolyse pharmaco-mécanique (TPM), combine la lyse *in situ* avec une thrombolyse mécanique. L'étude randomisée contrôlée ATTRACT évalue actuellement l'efficacité de la TPM dans la prévention du SPT sur un collectif de 692 patients avec TVP proximale aiguë.

A l'heure actuelle, la balance entre le bénéfice secondaire à ces techniques et le risque hémorragique doit être mieux définie avant d'utiliser la thrombolyse guidée par cathéter de routine chez des patients avec TVP ilio-fémorales. De ce fait, les dernières recommandations de l'ACCP proposent l'anticoagulation seule comme traitement de premier choix de la TVP.¹⁴ La thrombolyse guidée par cathéter (*in situ* ou TPM) est suggérée comme une option thérapeutique éventuelle chez des patients sélectionnés (TVP aiguë datant de < 14 jours, de localisation ilio-fémorale chez des patients avec un bon status fonctionnel, une espérance de vie de > 1 an et un risque de saignement faible) et pris en charge par des équipes entraînées.

CONCLUSION

Le SPT est une pathologie très fréquente ayant des répercussions importantes pour le patient et la société. Il est souvent méconnu, sous-estimé, voire ignoré par la plupart des médecins. Différents facteurs peuvent expliquer ce manque d'intérêt. Premièrement, le médecin en charge du patient lors du diagnostic initial de TVP est souvent différent de celui qui pose le diagnostic de SPT. Deuxièmement, comme le SPT souffre de l'absence de définition consensuelle ou de test diagnostique, cette condition médicale est très souvent manquée par le praticien. Enfin, le SPT souffre également d'un manque d'intérêt certain de la communauté médicale, qui considère la TVP et ses complications aiguës comme plus *dramatiques*. Il faut garder à l'esprit que le SPT altère la qualité de vie de façon importante. Il est de ce fait primordial que les professionnels de santé soient informés de l'existence de ce syndrome, afin d'en prévenir efficacement sa survenue et d'adresser les patients souffrant de SPT invalidant dans un centre spécialisé. ■



Implications pratiques

- > La présence d'une insuffisance veineuse chronique, surtout si cette dernière est sévère (ulcère veineux), doit faire évoquer la possibilité d'un syndrome post-thrombotique (SPT)
- > Le SPT est une maladie fréquente qui touche environ 20 à 50% des patients après une thrombose veineuse profonde (TVP) avec un taux d'ulcères veineux proche de 5% à dix ans
- > L'utilisation de bas de compression élastique (BCE) est essentielle pour prévenir la survenue du SPT
- > On prescrit en général des BCE s'arrêtant sous les genoux (chaussettes ou mi-bas), de classe II, pour une durée minimale de deux ans et plus si le patient en tire un bénéfice
- > Une anticoagulation précoce et bien contrôlée est un facteur important pour prévenir la survenue du SPT

Bibliographie

- 1 Prandoni P, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125:1-7.
- 2 * Kahn SR, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008;149:698-707.
- 3 * Guanella R, et al. Economic burden and cost determinants of deep vein thrombosis during 2 years following diagnosis: A prospective evaluation. *J Thromb Haemost* 2011;9:2397-405.
- 4 Becker F. Post-thrombotic venous disease of the legs. Current data. *J Mal Vasc* 1992;17(Suppl. B):77-83.
- 5 Ginsberg JS, et al. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: Results of a 3-part study. *Arch Intern Med* 2001;161:2105-9.
- 6 Schulman S, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006;4:734-42.
- 7 * Meissner MH, et al. Secondary chronic venous disorders. *J Vasc Surg* 2007;46(Suppl. S):68S-83.
- 8 Brandjes DP, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349:759-62.
- 9 Prandoni P, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 141:249-56.
- 10 Kolbach DN, et al. Non-pharmaceutical measures for prevention of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD004174.
- 11 Aschwanden M, et al. Effect of prolonged treatment with compression stockings to prevent post-thrombotic sequelae: A randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2008;47:1015-21.
- 12 Ten Cate-Hoek AJ, et al. Individually tailored duration of elastic compression therapy in relation to incidence of the postthrombotic syndrome. *J Vasc Surg* 2010;52:132-8.
- 13 Prandoni P, et al. High-length versus below-knee compression elastic stockings for prevention of the postthrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis: A randomized trial. *Blood* 2012; 119:1561-5.
- 14 Kearon C, 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;141(Suppl. 2):e419S-94.
- 15 van Dongen CJ, et al. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome. *J Thromb Haemost* 2005;3: 939-42.
- 16 Hull RD, Liang J, Townshend G. Long-term low-molecular-weight heparin and the post-thrombotic syndrome: A systematic review. *Am J Med* 2011;124:756-65.
- 17 Watson LI, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD002783.
- 18 * Enden T, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): A randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:31-8.
- 19 ** Kahn SR. How I treat postthrombotic syndrome. *Blood* 2009;114:4624-31.
- 20 Villalta S, et al. Assessment of the validity and reproducibility of a clinical scale for the post-thrombotic syndrome (abstract). *Haemostasis* 1994;24:158a.
- 21 Stain M, et al. The post-thrombotic syndrome: Risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost* 2005;3:2671-6.
- 22 Tick LW, et al. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008;6:2075-81.

* à lire

** à lire absolument