



HAL
open science

Réactualisation de modèles épidémiologiques et application à la maladie thromboembolique veineuse

Marie-Antoinette Sevestre

► **To cite this version:**

Marie-Antoinette Sevestre. Réactualisation de modèles épidémiologiques et application à la maladie thromboembolique veineuse. Sciences du Vivant [q-bio]. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2010. Français. NNT: . tel-00558755

HAL Id: tel-00558755

<https://theses.hal.science/tel-00558755>

Submitted on 24 Jan 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Réactualisation de modèles
épidémiologiques applicables à la
Maladie thrombo-embolique veineuse**

**Actualization of epidemiological models
relevant for thromboembolic disease**

SOMMAIRE

I- INTRODUCTION : LA MTEV : DEFINITION ET IMPORTANCE EN SANTE PUBLIQUE	page 3
<i>I-1 Epidémiologie</i>	page 3
II- JUSTIFICATION DU TRAVAIL : FORMES CLINIQUES ET PRONOSTICS VARIABLES, ANALYSE DE LA LITTERATURE : UNE NECESSAIRE STANDARDISATION	page 6
<i>II-1 La thrombose veineuse profonde</i>	page 6
<i>II-2 La thrombose veineuse superficielle</i>	page 11
<i>II-3 L'embolie pulmonaire</i>	page 13
<i>II-4 Suivi et facteurs de récidence</i>	page 18
<i>II-5 Facteurs de risque</i>	page 22
III- MODELES D'ETUDE DE LA MTEV	page 29
<i>III-1 Le cas particulier du sujet âgé</i>	page 29
<i>III-2 L'étude Optimev</i>	page 56
III-2.1 Optimev : Justification et présentation du protocole	page 56
III-2.2 Optimev : Résultats et analyse des formes cliniques	page 60
III-2.3 Optimev : Différences selon le siège de la thrombose : les TVP distales/proximales	page 97
III-2.4 Optimev : Différences entre TVP surale musculaire et surale profonde	page 112
III-2.5 Optimev : Fiabilité de l'écho-Doppler pour éliminer une thrombose veineuse profonde	page 115
III-2.6 Optimev : Différences entre patients ambulatoires et hospitalisés : évaluation des performances de l'écho-Doppler	page 140
III-2.7 Optimev : le cas des thromboses des membres supérieurs	page 154
III-2.8 Optimev : perspectives	page 158
IV- SYNTHESE ET CONCLUSION	page 174
V- ANNEXES	page 181
VI- REFERENCES	page 189

I- INTRODUCTION : LA MTEV, DEFINITION ET IMPORTANCE EN SANTE PUBLIQUE

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) regroupe la thrombose veineuse superficielle (TVS), la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). En général, on considère que l'EP est la complication d'une TVP, par migration embolique de thrombus dans la circulation artérielle pulmonaire. D'un point de vue médical, la thrombose veineuse profonde est une pathologie bénigne, dont l'évolution à moyen et long terme peut être à l'origine de troubles fonctionnels importants du fait de l'obstruction résiduelle et de la destruction valvulaire, regroupés sous le terme de maladie post thrombotique, chez environ 30% des patients. Le principal risque lié à la TVP est la migration embolique (EP) qui peut être fatale. L'évolution clinique de l'EP peut également conduire à une complication redoutable : l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) qui touche environ 4 à 5 % des patients ayant eu une EP. Le diagnostic clinique de la MTEV est difficile du fait de la mauvaise sensibilité des signes cliniques, de son caractère ubiquitaire qui la fait négliger par de nombreux praticiens.

Nous allons examiner en quoi la MTEV est importante d'un point de vue épidémiologique et comment il est possible de mieux en connaître les modèles applicables à une pratique médicale quotidienne pour une meilleure prise en charge. Le but de ce travail est donc de décrire les formes actuelles de MTEV à la lumière d'études épidémiologiques récentes réalisées pour ce travail afin de proposer des modèles permettant d'optimiser la prise en charge.

I.1 Epidémiologie

La MTEV est à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes. Les estimations de l'incidence de la maladie sont difficiles à obtenir car le diagnostic est malaisé ; la maladie est volontiers silencieuse et elle peut alors se déclarer par une EP mortelle. Le diagnostic des formes fatales est rarement fait avant le décès, malgré les

avancées diagnostiques ; comme le recours à l'autopsie médicale est de moins en moins fréquent, l'incidence des EP fatales est probablement sous-estimé. Des analyses antérieures ont montré que pour une EP symptomatique non fatale, 2.5 EP fatales étaient mises en évidence à l'autopsie.

De façon corollaire, le diagnostic d'une TVP est associé à une surmortalité.

L'incidence de la maladie est estimée à 1/1000 habitants ¹. Ces données sont issues principalement d'une étude épidémiologique réalisée en Bretagne ² qui mesure l'incidence des TVP à 124/10000 habitants et des EP à 60/10000 habitants. Ces données indiquent un taux un peu plus élevé que d'autres études épidémiologiques ³⁻⁵ qui ne tiennent pas compte des récurrences de MTEV alors qu'il s'agit d'une maladie volontiers récidivante.

Les facteurs de risque d'apparition d'une MTEV sont multiples et souvent liés à une hospitalisation. C'est la raison pour laquelle ce problème est particulièrement crucial à l'hôpital. 10% des décès hospitaliers sont liés à une EP. La MTEV est la première cause de mortalité indûe à l'hôpital⁶. Ces estimations considèrent que les décès annuels liés à la MTEV en Europe sont plus importants que ceux associés aux accidents de la route, au cancer du sein, au Sida, affections pour lesquelles de vrais efforts de santé publique ont été mis en œuvre ⁷. Ceci a conduit les parlementaires français à inscrire ce problème dans la loi de santé publique d'août 2004. Cette loi préconise la réduction de 15% de l'incidence de la MTEV dans notre pays.

La MTEV est donc un important problème de santé publique. La meilleure façon d'appréhender le phénomène est d'identifier les populations à risque. Pour cela, il faut connaître les facteurs de risque de la maladie dans ses différentes présentations cliniques.

Les données dont nous disposons sont quelquefois anciennes et ne correspondent pas à une image actuelle de la maladie pour les raisons suivantes : la population vieillit, de nouveaux traitements anti-thrombotiques sont utilisés, les

durées d'hospitalisation sont moins longues. Nous présentons dans le chapitre suivant les différents formes cliniques.

II. JUSTIFICATION DU TRAVAIL : FORMES CLINIQUES ET PRONOSTIC VARIABLES, ANALYSE DE LA LITTÉRATURE : UNE NECESSAIRE STANDARDISATION

Les formes cliniques de la MTEV sont diverses et de pronostic différent.

II.1. La thrombose veineuse profonde

Elle correspond à la présence de thrombus dans une ou plusieurs veines profondes. Ces thromboses siègent en général au niveau des membres inférieurs mais peuvent également toucher plus rarement d'autres veines profondes. Le thrombus se forme souvent au niveau des replis valvulaires et progresse de proche en proche, quand les conditions sont favorables jusqu'à atteindre un confluent veineux. Selon les cas, le thrombus peut être occlusif complètement ou de façon partielle, la migration embolique peut survenir à ce moment. Plus le thrombus est proximal (vers le cœur) plus le risque embolique augmente car le thrombus est aussi plus volumineux. En général, le thrombus se forme dans les veines du mollet où la stase est importante (étage sural) puis il progresse à l'étage fémoral et iliaque ainsi qu'à la veine cave inférieure. On parle de thrombose proximale lorsque le thrombus est poplité ou sus-poplité et de thrombose distale lorsque le thrombus siège au niveau des veines du mollet.

Virchow a décrit en 1860 les facteurs favorisant la formation du thrombus. Ces trois facteurs, connus sous le terme de triade de Virchow, sont toujours d'actualité. Il s'agit de

- la stase
- l'agression pariétale veineuse
- l'hypercoagulabilité

Les facteurs favorisant la thrombose veineuse sont résumés dans les 2 tableaux suivants :

Facteurs Médicaux	Odd ratio	IC 95%
Anémie de Biermer	NC	
Antécédent de MTEV	15.6	[6.77-35.89] ^{8,9}
Athérosclérose	1.4	[1.3-1.5] ⁹
BPCO	2.43	[1.49-3.94] ¹⁰
Brûlures	1.2	[6.0-15.0] ¹¹
Cancers, syndromes myéloprolifératifs	6.7	[5.2-8.6] ¹²
Cœur pulmonaire chronique	NC	
Entéropathies inflammatoires	1.85	[1.70-2.01] ¹³
Diabète	1.42	[1.12-1.77] ¹⁴
Hémoglobinurie nocturne paroxystique	NC	
HTA	1.51	[1.23-1.85] ¹⁴
Infarctus du myocarde	NC	
Infections	1.47	[1.47-2.14] ¹⁵
Insuffisance cardiaque	0.72	[0.47-1.11] ¹⁵
Insuffisance respiratoire	0.60	[0.42-0.88] ¹⁵
Insuffisance veineuse chronique	4.45	[3.10-6.38] ⁸
Lupus, auto-immunité	2.01	[0.74-4.37] ¹⁶
Maladie de Behcet	NC	
Maladie de Buerger	NC	
Malformations vasculaires	NC	
Obésité	2.10	[1.39-3.16] ¹⁷
Paralysie des membres inférieurs	3	[1.3-7.4] ³
Syndrome d'apnée du sommeil	NC	
Syndrome néphrotique	1.02	[0.68-1.46] ¹⁸
Thrombopénie induite par l'héparine	40.8	[5.2-162.8] ¹⁹
Varices	4.3	[1.8-10.5] ³
Facteurs Chirurgicaux		
Chirurgies	21.7	[9.4-49.9] ³
Plâtres	12.7	[4.1-39.7] ³
Traumatismes	12.7	[4.1-39.7] ³
Orthopédie	Entre 4 et 22 ²⁰	
Facteurs Médicamenteux		
Chimiothérapies	6.5	[2.1-20.2] ³
Hormonothérapie	4.1	[1.04-2.75] ²¹
Antipsychotiques	7.1	[2.3-21.9] ²²

Facteurs Biologiques	Odd ratio	IC 95%
Déficit en antithrombine III	42.8	[10.2-18.03] ²⁴
Déficit en protéine C	31.3	[7-138.8] ²⁴
Déficit en protéine S	35.7	[7.9-160.1] ²⁴
Dysfibrinogénémies	NC	
Hyperhomocystéinémie	3.4	[1.6-7.3] ²⁵
Elévation des facteurs VII, VIII, IX, XI	1.9 à 3.8 ²³	
Dyslipidémie	1.16	[0.67-2.02] ¹⁴
Facteurs Génétiques		
Facteur II 20210A	3.8	[3.0-4.9] ²⁴
Facteur V Leiden	4.9	[4.1-5.9] ²⁴
MTHFR	1.2	[1.08-1.54] ²⁶
Groupe non O	1.79	[1.56-2.05] ²⁷
Polymorphisme de l'ACE	NC	
Facteurs Divers		
Age	1.5/10 ans ²⁸	
Grossesse	11.41	[1.40-93.29] ⁸
Immobilisation	8	[4.5-14.2] ²⁹
Post-partum	Risque x20	
Saisons	0.6	[0.4-0.8] ³⁰
Sexe masculin	3.6	[2.3-5.5] ³¹
Tabac	1.52	[1.15-2.01] ¹⁷
Toxicomanies	NC	
Voyages prolongés	2.35	[1.45-3.80] ⁸

Tableau 1 : Facteurs de risque de Maladie thrombo-embolique veineuse avec les odds ratios correspondants. Ils ne sont pas testés lorsque les effectifs étaient trop faibles

D'un point de vue clinique, c'est l'association œdème et douleur d'une jambe qui est très évocatrice. Néanmoins, ces signes sont associés à une TVP dans 25% des cas seulement.

Afin d'améliorer la performance diagnostique de la clinique, on utilise des scores de probabilité clinique³² qui combinent des signes cliniques avec des facteurs de risque comme suit³³

Score de Wells modifié 2003 (10 items)	
Terrain / FR (sur 4)	
- cancer évolutif	+1
- paralysie, parésie, plâtre < 3 mois	+1
- alitement > 3 jrs, chir majeure < 1 mois	+1
- antécédent de TVP documentée	+1

Signes locaux (sur 5)	
- douleur à la palpation des axes veineux	+1
- oedème de tout MI	+1
- augm circonf mollet > 3 cms / opposé	+1
- oedème godet +	+1
- collatéralité de suppléance veineuse	+1

Autre diagnostic	
- autre diagnostic probable	-2
probabilité clinique :	
. faible ≤ 1	
. forte ≥ 2	

Tableau 2 :Score de Wells

Une probabilité clinique faible est associée à un risque de thrombose veineuse inférieur à 5%. Si elle est combinée à un examen biologique comme le dosage des D-dimères, qui a une bonne valeur prédictive négative, on élimine de façon sûre le diagnostic de thrombose veineuse profonde. Plusieurs études ont montré l'intérêt du dosage des D-dimères en présence d'une suspicion de thrombose^{5, 34}. Les D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine qui circulent en excès dans le sang en présence d'une thrombose veineuse ou d'une embolie pulmonaire ; d'autres circonstances peuvent également augmenter le taux de D-dimères circulants comme

l'âge supérieur à 80 ans, un cancer, une infection, la grossesse ou un contexte post-opératoire³⁵. L'usage des D-dimères est donc utile par sa valeur prédictive négative. Ce dosage n'est donc pas utile en cas de probabilité forte car dans ces conditions, la prévalence de la MTEV est importante. On réserve donc ce dosage aux probabilités faibles ou moyennes. En cas de négativité du taux (inférieur à 500 µg/ml par méthode Elisa) la MTEV est exclue avec une confiance de 97%. Cette stratégie est résumée dans le schéma suivant :

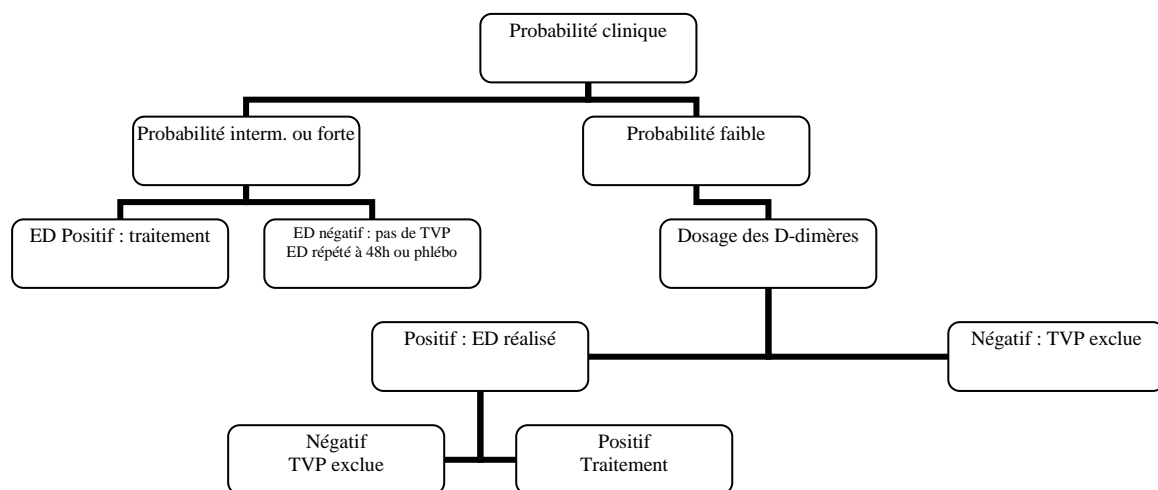


Figure 1 : Algorithme décisionnel en cas de suspicion clinique de TVP d'après Kyrle³⁶

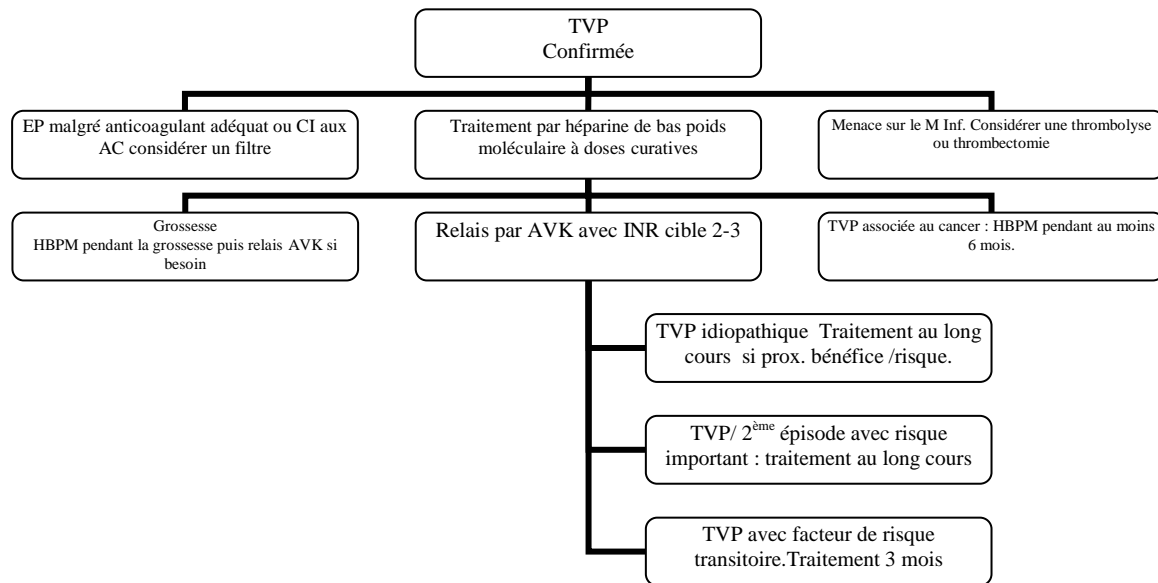
L'intérêt des D-dimères est aussi étudié actuellement dans le rôle qu'un taux élevé peut jouer dans la décision d'arrêt du traitement anticoagulant³⁷. En effet, un taux élevé pourrait être associé à un grand risque de récurrence et inciter à poursuivre un traitement de façon prolongée.

Dans les autres cas, on réalise un écho-Doppler veineux des membres inférieurs qui est actuellement l'examen de référence. Cette technique est sûre lorsqu'elle examine toutes les veines des membres, mais des stratégies plus limitées, en fonction de la disponibilité des examens, sont également possibles.

Le traitement repose sur le traitement anticoagulant. La durée de traitement peut varier avec le niveau de la thrombose (thrombus proximal en sus poplitée et distal en sous poplitée). En effet, le risque embolique est lié au caractère proximal du thrombus.

D'autre part, la durée de traitement anticoagulant varie également en fonction du contexte dans lequel la thrombose est survenue.

L'algorithme suivant peut être proposé :



D'après : Deep vein thrombosis , Lancet 2005³⁶

ACCP Chest 2008²⁰

Figure 2 : Algorithme de traitement d'une TVP(AC : anticoagulant, AVK : anti-vitamine K, CI : contr-indication, EP : embolie pulmonaire, HBPM : héparine de bas poids moléculaire, INR : international normalized ratio, M inf : membre inférieur)

II.2. La thrombose veineuse superficielle

Il s'agit de thromboses touchant le réseau veineux superficiel. Le risque d'embolie pulmonaire est moins important. Les facteurs de risque sont également un peu différents de ceux de la thrombose veineuse profonde. L'association à une insuffisance veineuse chronique joue un rôle majeur. De ce fait les facteurs de risque, la fréquence, le meilleur traitement à proposer sont mal connus par manque de données publiées. La littérature médicale sur ce sujet est peu abondante³⁸. L'incidence est mal connue, elle augmente avec l'âge. On considère que dans la 8^{ème} décennie elle est de 1.8/1000/an chez l'homme et 2.2/1000/an chez la femme³⁹. La mortalité est plus faible

que dans les TVP/EP ; elle est estimée entre 0 et 1% à un mois contre 5% pour la MTEV⁴⁰ ; cela est dû aux co-morbidités associées à la MTEV.

Les facteurs de risque associés sont : les varices, les scléroses de varices, les accès veineux puis des facteurs communs avec ceux de la TPV et de l'EP comme : les thrombophilies, traitements hormonaux, cancers, immobilisation, chirurgie récente, traumatisme et antécédent de MTEV.

Le diagnostic est aisé. L'observation d'un cordon rouge et douloureux le long d'un trajet veineux permet de poser le diagnostic. Cependant, l'écho-Doppler doit être réalisé pour établir formellement le diagnostic et aussi pour chercher l'atteinte associée du réseau profond. Dans 60% des cas, la thrombose atteint la veine grande saphène au mollet, sur une veine variqueuse. L'étiologie est l'insuffisance veineuse chronique en dehors de quelques cas de maladie de Buerger ou Behcet. Dans les autres cas, il s'agit de localisations thoraciques, cervicales, mammaires ou péniennes qui orientent plutôt vers une thrombophilie ou un cancer.

En cas de thrombose veineuse superficielle, l'association à une thrombose profonde est variable selon les séries rétrospectives, malades symptomatiques ou non, recrutement chirurgical ou médical, moyens diagnostiques. Elle oscille entre 2 et 65%. Quant à l'extension d'une thrombose veineuse superficielle à la voie profonde, elle varie selon les séries entre 2 et 6% pour les thromboses symptomatiques. Elle peut monter à 33% d'EP asymptomatiques quand elles sont recherchées systématiquement⁴¹. Lorsque la thrombose veineuse superficielle (TVS) n'est pas traitée, elle peut s'étendre dans plus de 20% des cas⁴².

Une série prospective s'est intéressée au taux de complications thrombo-emboliques des thromboses superficielles⁴³. Dans cette étude, les facteurs associés aux complications sont les suivants : sexe masculin, antécédent de MTEV, intervalle court entre symptômes et diagnostic, et insuffisance veineuse sévère. La question est donc de savoir s'il faut traiter ces patients. Ici encore, les données sont peu solides et les traitements varient : ligature veineuse, anti-inflammatoires non stéroïdiens, héparine non fractionnée, héparines de bas poids moléculaire à doses diverses et compression

élastique. Les essais réalisés n'ont pas jusqu'à présent la puissance recommandée, par manque de recrutement, pour éditer des recommandations fortes^{44, 45, 46}. Il existe une tendance à favoriser le traitement par héparine de bas poids moléculaire pendant plus de 15 jours sans que la dose puisse être précisée. Les recommandations publiées dans la revue Chest préconisent un traitement par HBPM pendant un mois à doses curatives ou prophylactiques²⁰. Les données d'une étude épidémiologique française récente⁴⁷ apportent une nouvelle lumière sur cette affection : 24% des patients présentent une thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire au moment du diagnostic ce qui justifie la réalisation d'un examen écho-Doppler pour dépister ces formes potentiellement graves. De plus, parmi les patients sans extension profonde, 10% ont une complication thromboembolique au bout de 3 mois (récidive, extension, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) et ce malgré un traitement anticoagulant prescrit à plus de 90% des patients. Les facteurs de risque sont : le sexe masculin, l'antécédent de MTEV, le cancer et l'absence de varices.

La TVS n'est donc pas si bénigne qu'il y paraît : les résultats de l'essai Calisto nous montrent qu'il faut traiter les patients avec thrombose veineuse superficielle⁴⁸.

II. 3. L'embolie pulmonaire

L'embolie pulmonaire est la forme la plus grave de la MTEV. L'incidence est supérieure à 1/1000 et le taux de mortalité est supérieur à 15% à 3 mois ce qui en fait une affection dont la mortalité est proche de celle de l'infarctus du myocarde^{49, 50}. Les facteurs de risque sont superposables à ceux de la thrombose veineuse profonde puisqu'il s'agit souvent d'une complication de celle-ci. D'un point de vue physiopathologique, une embolie artérielle pulmonaire va entraîner une réponse hémodynamique qui dépend de :

- la taille de l'embolie
- des anomalies cardiovasculaires pré-existantes
- des réponses humorales (sécrétion d'histamine, de thrombine, de sérotonine)

Il s'en suit une augmentation de la résistance artérielle pulmonaire, liée à l'obstruction artérielle et à une vasoconstriction hypoxique ; puis le ventricule droit va se dilater sous l'effet de l'hyperpression, pour aboutir à une hypokinésie et une insuffisance ventriculaire droite. Pendant 12 à 48h, la pression artérielle systémique peut être maintenue selon l'obstruction puis elle chute brutalement aboutissant au collapsus. A la mesure des gaz du sang, il existe une hypoxie et une hypocapnie ou quelquefois hypercapnie et l'on assiste au fameux mismatch entre ventilation et perfusion responsable de l'effet shunt. Actuellement, on utilise aussi des marqueurs biologiques comme la troponine, qui évalue les micro-infarctus du VD et permet d'apprécier la gravité de l'EP. On utilise également les marqueurs d'insuffisance cardiaque comme le Pro-BNP.

Diagnostic

Comme pour la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire se traduit par des signes peu sensibles et peu spécifiques. On a recours au calcul de la probabilité clinique et l'utilisation des D-dimères pour proposer aux patients des investigations complémentaires.

Un score de type score de Wells inférieur à 2 est associé à une probabilité clinique faible, soit un événement associé à 2% d'EP, alors qu'un score supérieur à 6 est associé à 50% d'EP⁵¹.

Antécédent de MTEV	+1.5
Fréquence Cardiaque > 100/mn	+1.5
Immobilisation ou chirurgie récente	+1.5
Signes cliniques de TVP	+3
Diagnostic autre, peu probable	+3
Hémoptysie	+1
Cancer	+1

Tableau 3 : items du Score de Wells pour le calcul de la probabilité clinique d'embolie pulmonaire. Un score supérieur à 7 = forte probabilité clinique, un score entre 2 et 6 = probabilité intermédiaire, et un score inférieur à 2 = probabilité faible.

D'autres scores ont été proposés et validés ⁵²

Facteurs de risque	Valeur Coeff régression	Points
Age > 65 ans	0.39	1
ATCD mtev	1.05	3
Chirurgie ou fracture Inf à un mois	0.78	2
Cancer actif	0.45	2
Douleur membres inférieurs Unilatérale	0.97	3
Hémoptysie	0.74	2
FC > 75-94	1.20	3
FC > 95	0.67	5
Douleur palpation Membres inférieurs	1.34	4

Tableau 4 : Score de Genève révisé. Un score compris entre 0 et 3 est associé à une EP dans 7.9% des cas. Quand le score est compris entre 4-10, 28.5% d'EP et supérieur à 11, 73.7% d'EP. (FC fréquence cardiaque)

La stratégie diagnostique est plus complexe que celle de la thrombose veineuse profonde parce que la preuve de l'embolie repose sur la visualisation de l'embolie dans l'artère pulmonaire par un examen morphologique. Selon les disponibilités elle peut aussi être établie grâce à la démonstration d'une thrombose veineuse proximale associée à des signes indirects d'embolie pulmonaire sur la scintigraphie de ventilation/perfusion. Depuis quelques années, les progrès de l'angioscanner pulmonaire ont permis de mettre cet examen au premier plan du diagnostic.

Néanmoins, l'analyse des stratégies employées démontre que l'utilisation adéquate de cette stratégie est rare surtout pour l'embolie pulmonaire chez les patients hospitalisés⁵³.

D'une manière générale, les stratégies évoluent, les traitements anticoagulants aussi, et les patients vivent plus vieux, sont mieux traités.

Les données autopsiques et cliniques montrent que l'incidence des embolies pulmonaires a eu tendance à diminuer au cours des 20 dernières années⁵⁴. Toutefois, le nombre d'autopsies réalisées est en baisse et les facteurs associés à la présence des EP, s'ils sont connus, restent non maîtrisés jusqu'à présent. L'analyse des stratégies utilisées entre les années 1979-1999 montre une évolution dans les stratégies diagnostiques, avec l'arrivée de l'examen écho-Doppler qui a progressivement remplacé la phlébographie au cours des années 85-90. Pour l'embolie pulmonaire, l'utilisation de la scintigraphie pulmonaire a décliné du fait de ses faibles performances diagnostiques ; Il en a résulté une augmentation concomitante de l'utilisation de l'examen écho-Doppler pour argumenter le diagnostic d'embolie pulmonaire⁵⁵. La stratégie diagnostique est actuellement basée surtout sur l'utilisation de la probabilité clinique, examen des D-dimères et de l'angioscanner, devenu l'examen de référence.

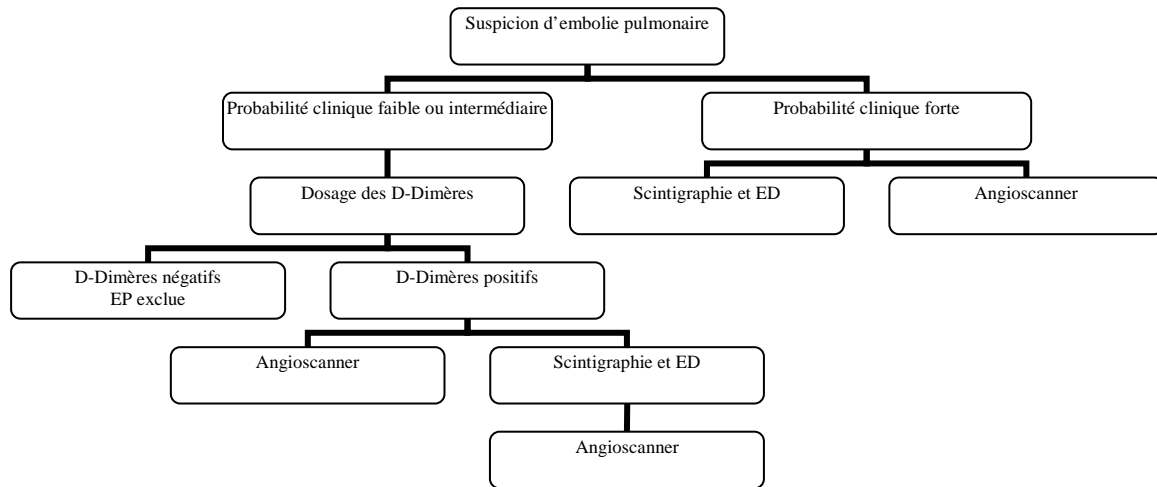


Figure 3 : Algorithme de prise en charge diagnostique des suspicions d'embolie pulmonaire. On note l'importance de la probabilité clinique, mais aussi le rôle prépondérant qu'occupe l'angioscanner pulmonaire⁵⁶

Une partie importante du problème de santé publique que constitue l'embolie pulmonaire est liée à une mauvaise définition ou prise en compte des populations à risque ainsi qu' une stratégie diagnostique plus difficile à mettre en œuvre.

Une fois le diagnostic posé, le traitement est mis en œuvre.

Les recommandations préconisent de mettre en route le traitement avant confirmation²⁰.

Pour les patients en état de choc, selon l'avis du médecin, une thrombolyse peut être envisagée. L'utilisation des filtres caves ne doit pas être un traitement de première intention mais doit être réservé aux patients chez qui un traitement anti-coagulant est impossible ou très difficile à mettre en œuvre.⁵⁷

Le traitement doit être mis en œuvre pendant trois mois au moins. Lorsqu'un facteur de risque transitoire est bien identifié, le traitement peut être interrompu à l'issue des trois mois. Dans les autres cas, un traitement au long cours doit être envisagé en évaluant le rapport bénéfique sur risque.²⁰

Au total, les trois formes cliniques de la MTEV sont très différentes, elles sont associées entre elles. Nous allons par la suite détailler ce qui les différencie d'un point de vue pronostique car cela implique des durées de traitement variables ainsi que le risque de récurrence, et la mortalité attribuable à chaque forme. La valeur de l'antécédent de MTEV sera mieux précisée.

II-4 Suivi et facteurs de récurrence

A partir de cohortes de patients suivis pour MTEV, on a rétrospectivement étudié les facteurs pouvant influencer la récurrence et la mortalité. Hansson⁵⁸ identifie le taux de récurrence cumulé à cinq ans des patients ayant présenté une TVP ou une EP. 21% des patients ayant présenté une première TVP récidivent à cinq ans et 22.9% récidivent après le deuxième épisode de TVP. Dans cette population, on note 2.6% d'EP fatale après une TVP. Les facteurs favorisant la récurrence sont dans cette étude le cancer et l'antécédent de MTEV. Le siège de la thrombose joue également un rôle comme le montre Douketis⁵⁹ ; une thrombose ilio-fémorale expose à plus de récurrence qu'une thrombose fémoro-poplitée. Qu'en est-il du mode de récurrence après une TVP ou EP ? Eichinger⁶⁰ montre qu'après une embolie pulmonaire, la récurrence survient plus volontiers sous la forme d'une EP. Dans cette cohorte, 17.3% des patients récidivent après une EP contre 9.5% après une TVP. Le risque relatif de récurrence sous forme d'une EP lorsque l'épisode initial est une EP est de 4.

Aujeski⁶¹ a élaboré un score pour identifier les patients à faible risque de récurrence d'EP. Ces patients à faible risque, ont une mortalité à 30 jours inférieure à 0.6%. Les critères de gravité sont les suivants : âge supérieur à 70 ans, cancer, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, maladie cérébrovasculaire, insuffisance rénale chronique, fréquence cardiaque initiale > 110, pression artérielle < 100 mmHg, troubles cognitifs, saturation en O₂ < 90%, D-dimères élevés.

Depuis peu, les D-dimères sont étudiés non seulement pour exclure la maladie mais également pour évaluer le risque de récurrence lorsque ceux-ci restent élevés après le traitement d'une MTEV³⁷. De même, la persistance d'un thrombus dans la lumière

veineuse, est évaluée ⁴⁴. Ces thrombi, témoins d'une hypofibrinolyse, seraient associés à des états d'hypercoagulabilité comme les cancers, favorisant la récurrence.

Les facteurs dits permanents, comme le cancer, l'âge, les antécédents de MTEV favorisent la récurrence alors que les facteurs transitoires comme une chirurgie récente, un plâtre, une immobilisation transitoire sont associés à moins de récurrences du fait d'une exposition au risque moins grande.

Ce travail montre que les facteurs associés à une récurrence sont : une atteinte de l'étage ilio cave, la présence d'une thrombophilie, l'antécédent de MTEV, le cancer et autres facteurs permanents associés à la MTEV .

Zhu a analysé de façon systématique les facteurs liés à la récurrence selon plusieurs caractéristiques :

- Différence entre facteurs transitoires et facteurs permanents : la chirurgie, une immobilisation temporaire, un traitement oestrogénique, la grossesse, un traumatisme sont des facteurs d'autant plus facilement individualisables que le risque de thrombose peut être important et que la récurrence est d'autant moins probable. A l'inverse, l'âge, un cancer, un syndrome des anti-phospholipides, un antécédent de thrombose sont des facteurs permanents qui rendent la récurrence plus probable. De même, une thrombose idiopathique (sans facteur retrouvé) confère le même risque qu'un facteur permanent. Pour résumer, une Mtev idiopathique ou avec facteurs permanents récurrence dans une proportion de 10% en moyenne pour une récurrence de l'ordre de 5% en cas de facteur transitoire ^{62, 63}.

- La localisation du thrombus : plus une thrombose est proximale, plus le risque de récurrence paraît élevé, ceci alors que l'histoire naturelle des thromboses distales est mal connue. Une EP récurrence plutôt sous la forme d'une EP et donc avec un potentiel de récurrence plus dangereux.

- Les sujets de sexe masculin ont un potentiel de récurrence plus important.

- Le cancer est un facteur de risque majeur ; aussi bien lorsqu'il inaugure la maladie que lorsqu'il la complique, témoin alors d'une aggravation du cancer. Globalement, le risque est 2 à 4 fois plus élevé que dans la population générale. 30% des cancéreux ont une complication thromboembolique au cours de leur suivi. Tout concourt à placer le cancéreux dans un état d'hypercoagulabilité. Les chimiothérapies thrombogènes ainsi que la chirurgie et la radiothérapie, les cathéters endoveineux, l'immobilisation. De même, les interactions entre la cellule cancéreuse et le tissu environnant sont à l'origine de thromboses accrues. Le rôle de la sécrétion de facteur tissulaire, celui des plaquettes et aussi des facteurs de l'angiogénèse sont prépondérants et cependant mal connus ; de plus, d'autres facteurs interviennent comme les microparticules et des facteurs fibrinolytiques. Ces facteurs seront abordés plus avant lors de l'analyse des facteurs de risque.

- L'âge est un facteur de risque important.

- Une anomalie de la coagulation est un facteur de récurrence surtout dans le cas des thrombophilies majeures.

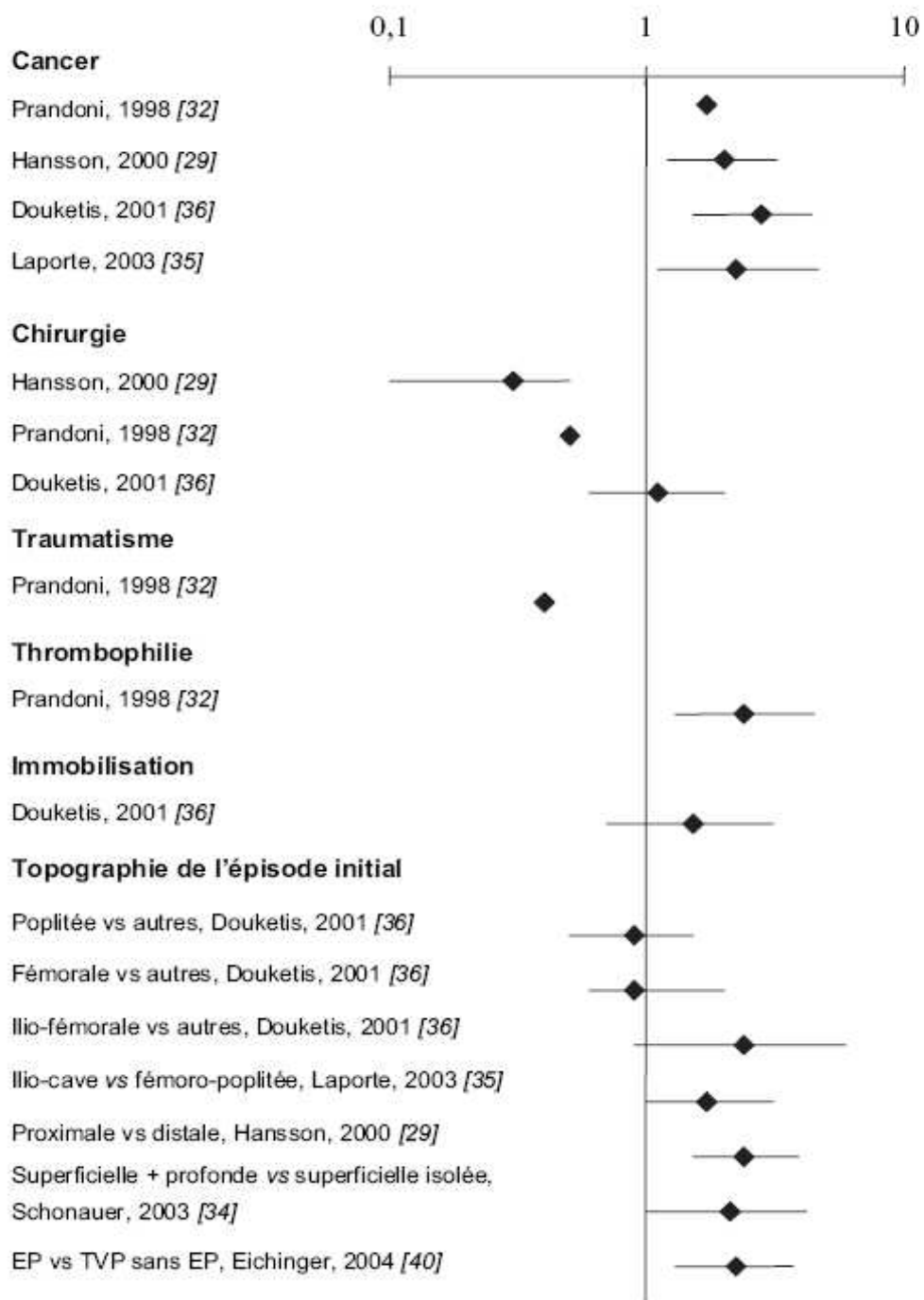


Figure 4 : Risques de récurrence de maladie thromboembolique veineuse décrits dans les études longitudinales. ♦ Estimation ponctuelle du Risque Relatif. — Intervalle de confiance à 95 % du Risque Relatif.

Risk factors for VTE recurrence described in longitudinal studies. ♦ Estimation of relative risk. — Confidence interval at 95%.

D'après Sevestre⁶⁴

L'analyse des cas de MTEV démontre également une insuffisance de prophylaxie dans certains cas. De nombreux essais ont montré le bénéfice de la thromboprophylaxie par anti thrombotiques ou méthodes physiques dans certaines catégories de patients. Le modèle le plus représentatif est celui de la chirurgie orthopédique (prothèse totale de genou ou de hanche) Dans ce type de modèle, la prévalence des thromboses et embolies pulmonaires sans prophylaxie est telle que ce modèle est facile à utiliser pour montrer le bénéfice d'une thromboprophylaxie par héparine. Depuis plusieurs années, l'utilité de la thromboprophylaxie en chirurgie est bien démontrée. En médecine, plusieurs circonstances ont aussi abouti à des essais permettant des recommandations claires. Des recommandations sont éditées régulièrement et mises à jour en fonction des nouvelles données. Malgré cela, la thromboprophylaxie n'est pas optimale comme le montre l'étude Endorse ⁶⁵. A l'échelle mondiale, en médecine, moins de 40% des patients à risque reçoivent une prophylaxie.

II-5 Les facteurs de risque

Antécédent de MTEV

La valeur d'un antécédent de MTEV dépend de plusieurs facteurs : la confirmation de l'antécédent, le type d'antécédent (embolie ou thrombose périphérique), le contexte dans lequel la thrombose est survenue ^{3, 8, 44, 58, 59}. Plusieurs types d'études sont disponibles : des études longitudinales qui estiment le risque de récurrence au cours du suivi et les études transversales, cas-témoins, souvent rétrospectives, qui analysent le risque dans une population donnée. Plusieurs études longitudinales ont montré que le risque de récurrence était plus important lorsque le patient était porteur d'un cancer,(OR=2.8 IC95% [1.6-4.6]), alors que le contexte chirurgical était un facteur protecteur (OR=2.7 IC95% [0.1-0.5]). Le contexte idiopathique également agit comme un facteur de récurrence (OR= 1.9 IC95% [1.2-2.9]). En cas de thrombose idiopathique, la récurrence survient habituellement plutôt dans le même territoire et survient plus fréquemment lorsque le thrombus est proximal ou

lorsque la thrombose est bilatérale (OR= 1.7 IC 95% [1.0-3.0]). L'embolie pulmonaire récidive souvent sous la forme d'une EP avec un RR=4.0 IC 95% [1.3-12.3]⁶⁰. L'évaluation la plus précise des antécédents thromboemboliques est donc une donnée importante ⁶⁶ Plusieurs questions demeurent : quel poids concéder aux thromboses musculaires surales qui sont encore à l'heure actuelle mal connues ? Quel est le risque de récidive du fait des nouveaux traitements anti-thrombotiques et des durées de traitement prolongées ?

L'âge

Le risque de MTEV est multiplié par 2 après chaque décennie. Au-delà de 65 ans, le risque augmente de façon exponentielle.

La chirurgie

C'est le facteur de risque qui a été le plus étudié du fait de la forte prévalence de la MTEV après chirurgie orthopédique. C'est le modèle idéal pour tester une molécule anti-thrombotique : le risque est bien identifié et commence avec la chirurgie, persiste pendant un mois. Sans prévention, le risque est élevé avec un taux d'EP fatales de 2%. Avec une prévention, ce taux devient indétectable. Le risque de récidive est très faible⁶⁷. D'autres chirurgies encore sont à risque, comme la neurochirurgie surtout lorsqu'il s'agit d'une chirurgie carcinologique, le taux de thrombose est évalué à 22% ⁶⁸. Pour la chirurgie générale, le risque varie selon un facteur de 4 à 22 du fait des variations de thromboprophylaxie, de la durée de l'intervention, et du risque propre du patient⁶⁹. En pratique, le risque chirurgical est assez bien individualisé ; certains types de chirurgies sont à haut risque du fait des conditions propres du patients : chirurgie carcinologique, chirurgie de l'obésité.

Le cancer

Depuis Trousseau, le risque de cancer en présence d'une thrombose est connu. De façon inverse, le cancer se complique de thrombose, de façon symptomatique ou non. La thrombose semble être un bon marqueur de l'évolutivité de la maladie cancéreuse^{70, 71}. Le cancer multiplie le risque de thrombose par 4 . La chimiothérapie,

une chirurgie concomitante, la stase et enfin l'hypercoagulabilité acquise liée au cancer sont autant de facteurs multiplicatifs. Les nouvelles thérapeutiques anti-tumorales sont également thrombogènes. Différents mécanismes participent au risque de thrombose chez le cancéreux.

Cancer	n	TVP à 1 an Incidence cumulée	TVP à 1 an Tous stades /100 pt-années	TVP à 1 an Avec métastases /100 pt-années
Pancréas	6524	5.3%	14.0%	28.3%
Gliome	3775	6.9%	11.1%	6.1%
LAM	2292	3.7%	7.4%	7.4%
Estomac	5766	4.5%	7.4%	16.7%
Œsophage	2491	3.6%	5.8%	10.4%
Rein	4891	3.5%	4.3%	12.1%
Poumon	44 497	2.4%	4.3%	7.4%
Ovaire	5707	3.3%	4.2%	5.5%
Foie	2312	1.7%	4.1%	7.2%
Lymphome	9003	2.8%	3.7%	3.9%
LLC	2023	2.7%	3.1%	2.8%
LAL	1058	2.6%	3.1%	3.3%
Colon	32 611	2.3%	2.7%	5.7%
LMC	951	1.5%	1.8%	1.6%
Vessie	7138	1.5%	1.7%	1.6%
Utérus	8721	1.6%	1.7%	9.3%
Prostate	51 362	0.9%	1.0%	1.3%
Sein	44 707	0.9%	0.9%	3.8%
Mélanome	9497	0.5%	0.5%	5.3%

Tableau 5 : Incidence des thromboses en fonction du type de cancer d'après Sorensen⁷¹

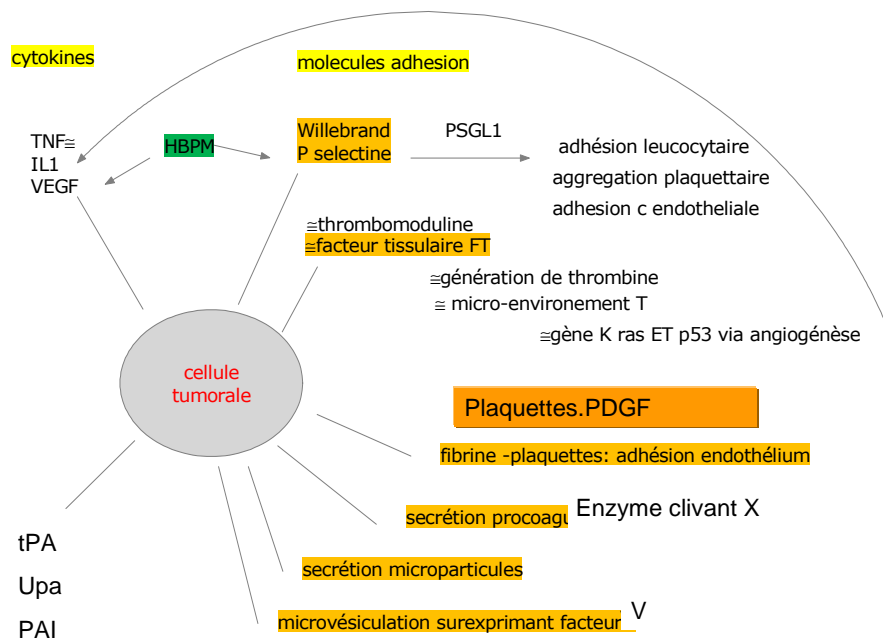


Figure 5 : Schéma montrant les interactions entre la cellule cancéreuse et des mécanismes pro-coagulants

La cellule cancéreuse joue un rôle majeur dans la survenue d'une thrombose du fait des substances sécrétées : P selectine, facteur tissulaire, microparticules, facteur V, directement procoagulantes mais aussi en activant la coagulation via les plaquettes ou en jouant sur l'angiogénèse. L'examen de ces données par un clinicien non biologiste laisse à penser que le cancer est véritablement une maladie vasculaire. Les recommandations publiées par les SOR (www.inca.fr) sur la prévention et le traitement de la MTEV chez le cancéreux insistent sur la prise en charge de ces patients pour lesquels la MTEV est la deuxième cause de mortalité. Dans tous les scores et modèles prédictifs de thrombose, le cancer apparaît en bonne place. Restent à définir comment les facteurs de risque se multiplient afin de mieux répondre au cas par cas au besoin des patients.

L'immobilisation

L'hospitalisation multiplie par 100 le risque de thrombose⁷² et l'immobilisation est un facteur de risque malgré une prévention de la thrombose chez la personne âgée⁷³⁷⁴, puisque 15% des patients âgés en soins de suite ont une thrombose veineuse profonde; ce facteur de risque persiste dans l'analyse multivariée chez les patients recevant une prophylaxie. Les essais en prévention considèrent qu'une immobilisation de plus de 48h constitue un facteur de risque⁷³. Il est probable que l'immobilisation chronique soit associée à un faible taux de thrombose⁷⁵. En médecine générale, l'immobilisation multiplie par six le risque de thrombose⁸.

Les facteurs biologiques (Thrombophilie)

Ces facteurs sont très importants en terme de génétique des populations et de compréhension globale de la maladie mais le risque qui peut leur être attribué est très variable selon le type d'anomalie et il doit être expliqué au patient de façon soigneuse. Les déficits en protéine C, S et en anti-thrombine III sont des thrombophilies majeures assez rares, avec un RR supérieur à 20 de développer une manifestation thromboembolique. La découverte par Bertina en 1995 du facteur V Leiden a suscité un grand engouement pour une explication « monogénique » des thromboses. Ces anomalies (facteur V Leiden et Prothrombine 20210A) sont représentées à l'état hétérozygote dans respectivement 5% et 2% de la population générale. Ils ne sont pas associés à un risque de récurrence élevé et ne suffisent pas à eux seuls à induire des thromboses. Bien souvent, ils sont associés à d'autres facteurs de risque au moment de la thrombose et ainsi servent de « détonateurs »²⁴. Des facteurs biologiques majeurs sont associés à des maladies auto-immunes comme le syndrome des antiphospholipides ou le syndrome néphrotique.

Pour résumer on peut proposer le tableau suivant :

Antithrombine III	RR 42
Protéine C	RR 31
Protéine S	RR 35
Facteur V Leiden (hétérozygote)	RR 5
Facteur II 20210A (hétérozygote)	RR 4
Homocystéine	RR 3
Facteur VIII	RR 8

D'après Sevestre⁶⁴

Tableau 6 : Repère relatif associé aux principaux facteurs biologiques de MTEV

Enfin, certaines hémopathies sont associées à des mutations acquises favorisant les thromboses comme la mutation JAK2 ou encore le clone HPN dans la maladie de Marchiafava Micheli.

Les traitements

Le traitement oestro-progestatif multiplie le risque de thrombose par deux mais ce risque est considéré comme faible par rapport au bénéfice du traitement oestroprogestatif (0.3/ 10000 femmes). Il est identique pour le traitement hormonal substitutif sauf dans son administration transdermique. D'autres médicaments induisent des thromboses comme les psychotropes (RR de 7 environ) mais ce risque est mal connu du fait de l'absence d'échanges avec les structures psychiatriques, de la variété des psychotropes et de l'absence d'études systématiques.

Un problème grandissant est celui des chimiothérapies, notamment des nouvelles thérapies dites ciblées comme les anti-angiogéniques dont le risque est mal connu mais ce risque s'additionne à celui du cancer et d'une chirurgie. Certaines

associations sont très thrombogènes et justifient à elles seules une thromboprophylaxie comme le traitement du myélome par thalidomide et dexaméthasone. Si l'on rajoute un anti-angiogénique comme le bevacizumab le risque est encore augmenté. En résumé, les chimiothérapies augmentent de façon très significative le risque de thrombose et justifient lorsque le patient est hospitalisé, une thromboprophylaxie.

En résumé de cette première partie, l'analyse de la littérature montre que la MTEV est un système complexe qui évolue dans le temps : la prévalence de la maladie augmente dans certaines populations, les traitements changent, les outils diagnostiques aussi

Ceci justifie :

- une mise à jour de l'épidémiologie
- une meilleure connaissance des facteurs de risque,
- une meilleure description des outils diagnostiques adéquats,
- une meilleure connaissance des populations à risque.

III. MODELES UTILISES POUR L'ETUDE DE LA MTEV

III-1. Le cas particulier du sujet âgé⁷⁶

L'évaluation des facteurs de risque et la prévalence de la MTEV chez la personne âgée a fait l'objet d'un programme d'amélioration de la qualité par les membres de l'association des médecins vasculaires hospitaliers (AMEVAH). Un résumé de ces travaux publiés a été présenté dans le Journal des Maladies Vasculaires⁷⁶.

L'article suivant présente les résultats d'études épidémiologiques sur
la MTEV du patient âgé



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Maladie thromboembolique veineuse chez la personne âgée : résultat d'un programme d'amélioration de la qualité de la prévention[☆]

Venous thromboembolism in the elderly: Results of a program to improve prevention

M.-A. Sevestre^{a,b,*}, J. Labarère^{a,c}, M. Caminzuli^b, B. Terriat^d,
P. Leroux^e, J.-L. Bosson^{a,f}, pour les membres de l'Association
des médecins vasculaires hospitaliers (Amevah)

^a *Themas TIMC UMR CNRS 5525 UJF Grenoble, CHU Grenoble, Pavillon Tallefer, BP 217, 38043 Grenoble cedex 9, France*

^b *Unité de médecine vasculaire, CHU d'Amiens, hôpital Sud, 80054 Amiens cedex, France*

^c *Unité d'évaluation médicale, Pavillon Tallefer, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble cedex 9, France*

^d *Service d'angiologie, CHU du Bocage, 2, boulevard Maréchal-Delattre-de-Tassigny, 21000 Dijon, France*

^e *Centre hospitalier départemental de La Roche-sur-Yon, Les Oudairies, 85925 La Roche-sur-Yon cedex, France*

^f *Service d'informatique médicale, CHU de Grenoble, Pavillon Tallefer, BP 217, 38043 Grenoble cedex 9, France*

Reçu le 25 mars 2009 ; accepté le 3 juin 2009

MOTS CLÉS

Maladie
thromboembolique
veineuse ;
Prévention ;
Patients âgés ;
Recommandations

Résumé

Introduction. – L'âge et l'hospitalisation sont deux facteurs de risque indépendants de maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Il existe une réticence à utiliser une prévention pharmacologique au long cours chez les patients âgés par crainte des complications hémorragiques et du fait de l'absence de recommandations en dehors d'un contexte postchirurgical.

Méthode. – Un programme d'amélioration de la qualité de la prévention de la MTEV impliquant au total 50 services de soins de suite et réadaptation fonctionnelle a été conduit et évalué entre 2001 et 2003. Les données ont été recueillies au cours de deux études épidémiologiques transversales qui ont inclus 1664 patients âgés de 65 ans ou plus avec réalisation systématique d'un écho-doppler veineux des membres inférieurs.

[☆] Travail financé par le programme hospitalier de recherche clinique. Appel d'offre national 1998. Appel d'offre régional 2001.

* Auteur correspondant. Unité de médecine vasculaire, service de chirurgie vasculaire, CHU d'Amiens, hôpital Sud, 80054 Amiens cedex, France.

Adresse e-mail : marie.sevestre@gmail.com (M.-A. Sevestre).

KEYWORDS

Venous thromboembolism;
Aged;
Prevention;
Guidelines

Résultats. – Malgré l'utilisation d'une prévention pharmacologique prolongée chez 56 % des patients, la prévalence des thromboses veineuses profondes (TVP) était de 15%. Des facteurs de risque de MTEV spécifiques ont pu être identifiés : un score ADL supérieur à 3, une valeur élevée du up and go test, et la présence d'escarres. L'implantation d'une intervention multifacettes s'est accompagnée d'une réduction de la prévalence des TVP (OR = 0,58, IC 95 %, 0,40–0,83). L'implication des soignants augmentait la proportion de patients mobilisés (62 % versus 37 %, $p < 0,01$). Néanmoins, l'efficacité de la contention veineuse élastique pour réduire le taux de thrombose chez les patients non chirurgicaux n'a pu être démontrée.

Conclusion. – Ce projet souligne la prévalence élevée de la MTEV en soins de suite et l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire dans la prévention de cette pathologie. © 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Introduction. – Venous thromboembolism is highly prevalent in the elderly population. However, this age group often receives inadequate thromboprophylaxis because of concerns about bleeding risk, denying patients the benefit of proven antithrombotic regimens. Besides, there is a lack of data in non-surgical patients in postacute care facilities.

Methods. – A multifaceted intervention program addressing venous thromboembolism prophylaxis has been conducted and evaluated in 50 postacute care facilities. Data were collected in two cross-sectional, epidemiologic studies of 1664 patients aged 65 years or older, including a systematic venous complete compression ultrasound.

Results. – Despite the fact that 56% of patients received pharmacologic prophylaxis, the prevalence of asymptomatic deep venous thromboses (DVT) was 15%. Specific risk factors in this population have been identified: dependence in basic activities of daily living (ADLs), a higher timed Up and Go test score and the presence of pressure ulcers. Implantation of a multifaceted program was followed by a reduction in DVT prevalence (OR = 0.58, CI95%, 0.40–0.83). Implication of nurses and physical therapists was associated with an increase in patient's mobilization (62% versus 37%, $p < 0.01$). Nevertheless, we were unable to find any efficacy of medical compression in venous thromboembolism prevention for medical patients.

Conclusion. – This project shows the high prevalence of venous thromboembolism in postacute care facilities and enhances the need for a multidisciplinary approach to this disease. © 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'âge est un facteur de risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV). La morbidité liée à l'embolie pulmonaire (EP) et à la thrombose veineuse profonde (TVP) est importante chez les patients très âgés. Pourtant, la thromboprophylaxie est souvent inadéquate dans ce contexte par crainte de complications hémorragiques. Par ailleurs, le bénéfice de la thromboprophylaxie dans les situations aiguës est bien établi y compris chez la personne âgée. Un nombre important de ces patients est hospitalisé en soins de suite après chirurgie ou dans les suites d'une affection médicale aiguë avec des durées de séjours de plusieurs semaines. Peu de données existent dans ce contexte, alors qu'il s'agit de patients fragiles, dont la proportion augmente du fait du vieillissement de la population. Le but des travaux de l'Association des médecins vasculaires hospitaliers (Amevah) est d'apporter des éléments de réponse au problème de la prévention de la MTEV en soins de suite gériatriques. Nous présentons ici la synthèse des publications issues de ces travaux et leurs conséquences pratiques pour le médecin vasculaire avec une mise en perspective des données de la littérature.

Patients et méthodes

Ces travaux sont basés sur deux études épidémiologiques transversales conduites en 2001 et 2003 et ayant inclus 1664 patients âgés de 65 ans ou plus hospitalisés en services de soins de suite et réadaptation fonctionnelle. Au total 50 services, dont la moitié était implantée en CHU, ont participé à ce projet (33 services ont participé aux deux études, huit ont participé à l'étude de 2001 uniquement, et neuf à l'étude de 2003 uniquement). Les facteurs de risque et les traitements des patients ont été recueillis à partir du dossier médical, des prescriptions, et de l'interview du médecin gériatre en charge du patient en moyenne une semaine avant la réalisation de l'écho-doppler (Fig. 1). Pour chaque patient, un examen écho-doppler veineux complet bilatéral a été réalisé par un médecin spécialiste de médecine vasculaire à la recherche d'une thrombose veineuse profonde, selon un protocole standardisé [1]. Les recommandations pour la pratique clinique de prévention de la MTEV ont été élaborées grâce à une revue systématique de la littérature, diffusée à un groupe d'experts qui s'est réuni pour élaborer un consensus. Ce consensus a été approuvé par deux sociétés savantes concernées (Société

Pour citer cet article : Sevestre M-A, et al. Maladie thromboembolique veineuse chez la personne âgée : résultat d'un programme d'amélioration de la qualité de la prévention. *J Mal Vasc* (2009), doi:10.1016/j.jmv.2009.06.002

Caractéristiques du service / Nombre de lits, soins de suite gériatriques, réadaptation

Critères d'inclusion
Patient hospitalisé dans une unité de soins de suites et réadaptation fonctionnelle

Critères de non inclusion
Patient hospitalisé dans une unité de médecine gériatrique ou de soins de longue durée
Âge inférieur à 65 ans.
Patient hospitalisé pour un épisode aigu (entrée directe du domicile ou via un service d'urgence) ayant séjourné moins de 48 h en milieu hospitalier avant son entrée dans l'unité de soins de suite et réadaptation fonctionnelle
Patient hospitalisé avec un diagnostic connu le jour de l'étude de maladie thromboembolique confirmé par examen complémentaire

Patient avec un traitement anticoagulant (AVK ou héparine) à doses curatives (INR > 2, TCA > 1,5 le témoin ou posologie d'HBPM de type traitement des TVP) quelle qu'en soit l'indication.

Critères de non réalisation de l'écho-Doppler
Patient hospitalisé avec un diagnostic connu le jour de l'étude de maladie thromboembolique confirmé par examen complémentaire

Patient avec un traitement anticoagulant (AVK ou héparine) à doses curatives (INR > 2, TCA > 1,5 le témoin ou posologie d'HBPM de type traitement des TVP) quelle qu'en soit l'indication.

Caractéristiques du patient

Âge / Poids / Taille / Sexe score ADL Up and Go
Sexe : Masculin / Féminin Nombre de comorbidité active
Mobilité : Décubitus Lit fauteuil : Déambulation dans le couloir :
En cas de perte d'autonomie de marche (absence de déambulation dans le couloir), celle-ci est-elle inférieure à 30 jours ?
Existence d'une pathologie aiguë datant de moins de 15 jours :
Durée de séjour en milieu hospitalier : Jours
Durée de séjour dans le service : Jours
Avez-vous eu connaissance d'un écho-Doppler veineux négatif (ou D-Dimères normaux) dans les 30 derniers jours ?

Prévention de la maladie thromboembolique veineuse

Traitement Date début du traitement
Contention élastique : Bas / Bandes / tubigrip Mollet/cuisse 24h/24 Kinésithérapie (mobilisation et/ou exercices)
Calciparine HBPM préventive : posologie : Faible / Forte Spécialité :
AVK doses préventives Contre-indication formelle aux anticoagulants
Dans le dernier mois un traitement anticoagulant préventif a-t-il été arrêté ?
Si oui Pourquoi ? /date d'arrêt
- Indications de traitements anticoagulants (HNF, HBPM, AVK) à doses curatives :
MTE constituée / Cardiopathie / AVC / Artériopathie / autre
- Autres traitements AU LONG COURS : Aspirine / Antiagrégants plaquettaires / AINS
- Nombre total de spécialités pharmaceutiques :
- numération plaquettaire récente :

Facteurs de risque de MTEV

Signes cliniques en faveur d'une TVP/ EP

Compte rendu de l'examen écho-Doppler

Figure 1 Sommaire du questionnaire des études en soins de suite.
Summary of the questionnaire on postacute care studies.

française de médecine vasculaire et Société française de gériatrie).

Analyse statistique

Elle a été réalisée grâce à des mesures de prévalence, d'analyse multivariée multiniveaux, c'est-à-dire en tenant compte d'un possible effet centre. Afin d'évaluer les différences d'application des recommandations selon les groupes

(médecins, infirmières), la technique de l'essai en cluster a été appliquée. Enfin, l'appariement sur les scores de propulsion a permis, à partir des données de ces deux études, d'étudier les probabilités d'utilisation de la compression élastique selon les groupes de patients. Les résultats ne sont pas présentés dans l'ordre chronologique mais groupés selon une progression plus logique pour le lecteur de l'impact du traitement sur la population étudiée. Un schéma du programme est présenté dans la Fig. 2.

Pour citer cet article : Sevestre M-A, et al. Maladie thromboembolique veineuse chez la personne âgée : résultat d'un programme d'amélioration de la qualité de la prévention. *J Mal Vasc* (2009), doi:10.1016/j.jmv.2009.06.002

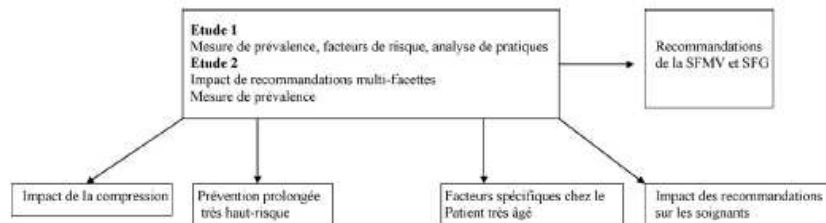


Figure 2 Schéma du programme d'amélioration de la qualité de prévention de la MTEV.
Program for improving the quality of prevention of venous thromboembolism.

Résultats

Prévalence de la TVP

La première étude [2] a mesuré la prévalence des thromboses dans cette population et évalué les facteurs de risque et les habitudes de prévention.

Les services de moyen séjour de 36 hôpitaux ont participé à cette recherche, incluant 852 patients de plus de 64 ans, parmi lesquels 178 patients avaient au moins trois facteurs de risque de MTEV en plus de l'âge. Selon les services, le traitement anticoagulant était prescrit dans 20 à 86,9 % des cas (moyenne de 56,1 %). L'analyse multivariée montre que si la prophylaxie est associée à l'immobilisation aiguë ou chronique, après chirurgie récente ou en cas de défaillance cardiaque, elle reste faiblement utilisée lors des cancers ou au décours des infarctus du myocarde. Avec un total de 15,8 % de thrombose (5,9 % proximales, 10 % distales) cette population est à risque de thrombose, et ce, malgré une thromboprophylaxie largement utilisée. Ce travail montre également que les pratiques sont diverses selon les médecins et les hôpitaux.

Facteurs de risque de MTEV spécifiques (des patients hospitalisés en services de SS-RRF)

Nous avons donc réalisé une analyse des facteurs de dépendance des patients hospitalisés en soins de suite et évalué le rôle de ces facteurs en cas de thrombose [3]. Vingt-deux caractéristiques ont été étudiées : facteurs de risque médicaux, chirurgicaux, niveau de dépendance dans six activités quotidiennes de base (ADL et index de Katz).

Cette étude sur le rôle des facteurs de risque plus spécifiquement gériatriques a porté sur 812 patients. L'analyse multivariée à deux niveaux s'ajustant à la prophylaxie antithrombotique veineuse identifiait les facteurs de risque indépendants suivants :

- l'âge supérieur à 79 ans ;
- antécédent de MTEV ;
- cancer régional ou métastatique ;
- dépendance dans plus de trois activités quotidiennes (ADL) ;
- un test *up and go* supérieur à trois ;
- escarres.

La dépendance est bien associée à un risque accru de thrombose veineuse dans cette population avec un *odds ratio* de 2,18, [IC 95 %, 1,38–3,45]. Le *up and go* test évalue les transferts assis, debout, la marche et les changements de direction du patient. Il est coté de 1 (aucune instabilité) à 5 (risque permanent de chute) ; un score de trois correspond à un risque important de chute. Ces informations (score ADL, *up and go*) sont disponibles dans tous les dossiers de personnes dépendantes en EHPAD. Elles peuvent donc être utilisées dans l'évaluation du risque thrombotique.

Efficacité de la prévention par HBPM au long cours

Le même type d'analyse, par score de propension, qui permet de comparer deux types de populations a posteriori en examinant le traitement que l'on veut tester sur les utilisateurs et non utilisateurs montre que l'administration de prophylaxie pour le risque élevé diminue le taux de thrombose chez les utilisateurs d'HBPM par rapport aux non utilisateurs. Cette confirmation de l'efficacité des HBPM à doses adéquates est importante dans la mesure où ces patients très âgés ne sont pas en général inclus dans les essais thérapeutiques usuels. Nos données suggèrent que l'extension d'usage à cette population très peu étudiée est raisonnable mais uniquement avec les doses dites prophylaxie forte. Cela est vrai chez ces patients à haut risque de TVP et mérite d'être confirmé puisqu'il s'agit d'une étude observationnelle [4].

Évaluation de l'efficacité de la contention veineuse élastique

Chez 1310 patients ayant participé à ces deux études, nous avons testé le rôle de la compression élastique en prévention de la MTEV chez les patients non opérés (patients médicaux) [5]. Telle qu'elle était posée dans ces unités, la prévention de la maladie thromboembolique par compression veineuse n'a pas permis une diminution significative du taux de thrombose veineuse chez des patients non opérés, et ce, quels que soient le type de thrombose veineuse (proximale ou distale) et le type de compression utilisée (bas-cuisse ou bas-jarret). Cela incite à la réalisation d'essais randomisés sur ce thème et à une standardisation des protocoles de pose de ces matériels avant de proposer systématiquement ce traitement. Nos travaux montrent que seulement un tiers

Pour citer cet article : Sevestre M-A, et al. Maladie thromboembolique veineuse chez la personne âgée : résultat d'un programme d'amélioration de la qualité de la prévention. *J Mal Vasc* (2009), doi:10.1016/j.jmv.2009.06.002

des patients reçoivent la compression dans des indications validées [6].

Recommandations pour la prévention de la MTEV

Ces variations ont conduit les auteurs à élaborer des recommandations pour la prophylaxie des thromboses veineuses profondes (TVP) en soins de suite et réadaptation à partir des résultats du travail précédent afin d'améliorer la prise en charge de ces patients [7].

Les recommandations sont les suivantes :

- il n'est pas indiqué de faire un dépistage systématique de TVP par écho-doppler à l'entrée des services de soins de suite et de réadaptation fonctionnelle.

Le traitement anticoagulant préventif doit respecter les recommandations internationales valables pour les autres populations en utilisant les mêmes molécules en respectant les contre-indications.

La déambulation est définie par la capacité autonome de :

- se lever seul du fauteuil ;
- de sortir de la chambre avec ou sans aide technique (déambulateur ou canne).

À l'inverse, la perte d'autonomie supérieure à 30 jours de cette déambulation qualifie un risque (grade D).

La compression élastique est indiquée :

- en cas d'immobilisation récente (lit/fauteuil depuis plus de trois jours) (grade B) ;
- immobilisation chronique si le patient est apathique (grade D) ;
- remise à la marche après immobilisation prolongée jusqu'à récupération autonomie (grade D).

Les modalités de pose :

- 24 heures/24, bilatérale, dégressive des chevilles aux genoux (grade D) ;
- Protection cutanée (combler les zones concaves et protéger les zones saillantes) (grade D).

Les types :

- les bandes bi-élastiques (avec éducation du personnel et repositionnement toutes les huit heures) ;
- les bas de prévention antithrombose.

Les contre-indications sont l'insuffisance artérielle sévère ou la fragilité cutanée.

Les autres méthodes de prévention non médicamenteuses (grade D) :

- réalisation de mouvements actifs et passifs au lit (séries de 20 mouvements plusieurs fois par jour) ;
- exercices respiratoires
- surélévation des pieds du lit de 15 cm ;

- surélévation des membres inférieurs sans hyperextension des genoux en position assise ;
- incitation ou aide à la déambulation avec attaque du talon et déroulement total du pied.

La durée de prévention est recommandée :

- toute la durée du séjour, par HBPM avec relais AVK (INR 1,5–2), en cas d'antécédent de MTEV inférieur à deux ans (grade B) ;
- six semaines avec réévaluation à terme par HBPM et relais possible AVK (INR 1,5–2), en cas de chirurgie prothétique de la hanche ou du genou (grade B), de chirurgie carcinologique (grade B, relais AVK non évalué) ou de chirurgie majeure (grade D) ;
- huit jours en cas de deux facteurs de risque associés avec réévaluation hebdomadaire (grade D), en cas de défaut de déambulation inférieur à 30 jours, d'antécédent d'AVC ischémique avec paralysie d'un membre inférieur, en cas de cancer en phase de traitement curatif (chimiothérapie, radiothérapie postopératoire) ou évolué en phase de traitement, en cas d'infection aiguë récente de moins de huit jours, en cas d'acutisation d'une insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la HYA inférieur à huit jours, en cas d'acutisation d'une insuffisance respiratoire avec dyspnée de repos inférieur à huit jours, en cas d'infarctus du myocarde inférieur à huit jours.

En résumé, il ne faut pas écarter les patients âgés des indications reconnues de prophylaxie mais évaluer la dépendance du patient et revoir la prescription de façon hebdomadaire.

Elles sont disponibles sur le site : <http://granted.ujf-grenoble.fr/indexreferentiel.htm>.

Ou http://www.revuedegeriatrie.fr/4DMETHOD/envoi-pdf_libr_prev_mvte_ssr.pdf.

Impact de l'implantation multifacettes des recommandations pour la prévention de la MTEV

Pour savoir si l'implémentation de recommandations permettait de réduire le taux de thromboses et modifiait les pratiques, une seconde étude mesurant le taux de TVP avant et après recommandations a été menée [8]. Cette efficacité a été évaluée par le diagnostic de thrombose veineuse profonde par écho-doppler complet réalisé par des médecins vasculaires dans 33 hôpitaux, avant et après diffusion des recommandations multifacettes, par affichage, réunions dans les services, éducation du personnel infirmier. Dans les deux groupes, il y avait la même proportion du type de thromboprophylaxie par HBPM à fortes doses (31,6 % dans le premier groupe et 30,6 % dans le second) et par AVK (0,4 % versus 0,7 %). Il existait une différence entre la prescription de faibles doses d'HBPM (24,7 % vs 18,5 % $p=0,006$) et la compression élastique en prévention (27,4 % vs 34,6 % ; $p=0,004$).

Mille trois cent soixante-treize patients ont été inclus : 709 avant diffusion et 664 après diffusion des recommandations. Les résultats sont présentés dans le Tableau 1.

Dans le groupe postintervention, on note une réduction du nombre de thromboses à la fois pour les thromboses surales et proximales. Après diffusion des recommandations,

Pour citer cet article : Sevestre M-A, et al. Maladie thromboembolique veineuse chez la personne âgée : résultat d'un programme d'amélioration de la qualité de la prévention. *J Mal Vasc* (2009), doi:10.1016/j.jmv.2009.06.002

Tableau 1 Taux de thrombose avant et après implémentation de recommandations.

Rate of thrombosis before and after implementation of the guidelines.

709 patients avant diffusion		664 patients après diffusion	
91 TVP		52 TVP	
Soit 12,8 %	$p = 0,02$	Soit 7,8 %	
Dont 7,1 % TVP distale	$p = 0,05$	Dont 3,6 % TVP distale	
Et 5,8 % TVP proximale	$p = 0,18$	Et 4,2 % TVP proximale	

plus de compression est prescrite et moins d'HBPM à faibles doses. Chez les patients âgés d'au moins 65 ans, hospitalisés en soins de suite, on peut réduire le taux de TVP si l'on diffuse des recommandations multifacettes. Ces recommandations sont donc efficaces.

Impact de l'implication des soignants sur la mise en œuvre des mesures de prévention non-pharmacologiques

Puisque la diffusion de recommandations pour la prévention des thromboses peut être utile, nous avons testé le rôle de l'implication des personnels soignants en comparant la fréquence d'utilisation des méthodes de prévention. Les résultats sont résumés dans le Tableau 2.

La diffusion de recommandations aux médecins et aux infirmières permet d'améliorer la mobilisation des patients et ne modifie pas la prescription médicale ; une collaboration médecin-infirmière est donc utile afin de mieux lutter contre l'immobilisation des patients même si l'impact sur le taux de MTE n'est pas directement perceptible [9]. D'ailleurs, la prescription de la compression élastique n'est pas associée à une réduction de MTEV et la prévalence de la MTEV n'était globalement pas modifiée car l'essai manquait de puissance pour répondre à cette question.

Tableau 2 Prophylaxie, taux de thrombose selon que les recommandations sont diffusées aux médecins seuls ou aussi aux infirmières.

Prophylaxis, rate of thrombosis according to whether guidelines were distributed to physicians alone or also to nurses.

Médecins seuls		Médecins et infirmières	
497 patients		315 patients	
37 % mobilisation	$p < 0,001$	62 % mobilisation	
39 % compression élastique	$p = 0,74$	32 % compression élastique	
48 % anticoagulants	$p = 0,36$	55 % anticoagulants	
13 % TVP	$p = 0,50$	15 % TVP	
1 % d'hémorragie	$p = 0,99$	1 % d'hémorragie	
0,2 % thrombocytopénie	$p = 0,99$	0 % thrombocytopénie	

Discussion

Afin d'étudier le risque de MTEV chez les patients âgés, il convient de définir un seuil à partir duquel le risque augmente. Les recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP) distinguent trois catégories d'âge pour lesquels des données existent : âge inférieur à 40 ans, âge supérieur à 40 ans mais inférieur à 60 ans, âge supérieur à 60 ans. Tout en reconnaissant le caractère arbitraire de ces découpages, ce consensus reconnaît la personne âgée à partir de 60 ans [10]. En France, la limite d'âge administrative pour l'hospitalisation en secteur gériatrique est fixée à 65 ans. Les données épidémiologiques montrent que le risque augmente avec l'âge puisque l'incidence annuelle passe de 24 pour 1000 dans le groupe de 40-49 ans à 265 pour 1000 dans le groupe 70-79 ans [11]. Les facteurs de risque surajoutés augmentent ce risque [12] ; néanmoins, chez le sujet âgé hospitalisé les TVP asymptomatiques sont fréquentes [13]. La prévalence est de l'ordre de 4% entre 70-80 ans et mesurée à 18% au-delà de 80 ans. Dans notre étude, elle était de 16% de thromboses asymptomatiques [2]. Ces patients sont pour la plupart en dehors du délai des recommandations qui préconisent au maximum un mois de prévention dans certaines circonstances. Notre étude des habitudes de prophylaxie montre que l'immobilisation, le contexte postopératoire et l'insuffisance cardiaque sont associés à une prescription d'HBPM alors que les patients cancéreux ou en postinfarctus n'en reçoivent pas. Ces données concordent avec celles de la littérature qui montrent une sous-utilisation de la thromboprophylaxie en médecine [14,15] mais aussi en chirurgie [16].

Une des raisons possibles du taux élevé de thrombose dans cette population est la difficulté d'implémenter les recommandations. Le consensus de l'ACCP [10] préconise une stratégie propre à chaque structure pour diffuser les protocoles de thromboprophylaxie et une évaluation régulière : ces méthodes peuvent comprendre des alertes électroniques, des consensus locaux dérivés de recommandations internationales, et s'intégrer dans des actions d'éducation thérapeutique [17]. Elles aboutissent à une réduction des événements thromboemboliques [18]. Nous avons également montré l'utilité de diffuser des recommandations multifacettes afin de réduire le taux de thrombose dépisté par écho-doppler. La meilleure stratégie de diffusion n'est pas encore connue et il s'agit probablement d'une diffusion multiforme et multi-acteur comme nous l'avons montré [8] mais cela dépend des moyens de chaque structure [18]. L'implication des infirmières dans la surveillance de la thromboprophylaxie améliore certains aspects de la thromboprophylaxie comme la déambulation et la pose d'une compression, néanmoins il faut avoir des preuves solides du bénéfice de la compression dans ce groupe de patients avant de diffuser ces prescriptions. Le consensus ACCP les recommande lorsque les autres méthodes ne sont pas possibles et en chirurgie mais dans les autres indications les preuves manquent, donc le niveau des recommandations est plus faible ; dans le groupe des patients âgés en soins de suite, le bénéfice reste à prouver [10,6].

Une autre raison expliquant le taux de thrombose élevé est la forte prévalence des facteurs de risque chez ces patients liés à la dépendance [11] notamment chez les

Pour citer cet article : Sevestre M-A, et al. Maladie thromboembolique veineuse chez la personne âgée : résultat d'un programme d'amélioration de la qualité de la prévention. *J Mal Vasc* (2009), doi:10.1016/j.jmv.2009.06.002

patients très âgés, atteints de cancer, ayant un antécédent de MTEV.

Si ces facteurs sont pris en compte, le taux de thrombose pourrait diminuer [14].

Les limites de cette stratégie sont le fait des études observationnelles. Elles ont un impact moindre pour tester des options thérapeutiques que les essais thérapeutiques interventionnels. Pour éviter ce biais nous avons utilisé les techniques de score de propension qui permettent de diminuer le biais de recrutement en appariant sur les traitements étudiés [19]. Un autre biais est l'autosélection des services par recrutement volontaire; de ce fait, nous avons testé un large panel avec un *case-mix* varié [20]. Un autre point très important est le caractère asymptomatique des thromboses diagnostiquées et donc leur signification clinique. Cela est surtout valable pour les thromboses distales. Enfin, ces études ne tiennent pas compte de l'arrivée de nouvelles molécules antithrombotiques en prévention.

Au vu de la littérature et de nos travaux, les points essentiels à retenir sont les suivants :

- en soins de suite, 56 % des patients reçoivent une prophylaxie. Malgré cela, 15,8 % ont une TVP asymptomatique ;
- ce taux de thrombose peut être réduit si l'on diffuse des recommandations aux médecins et aux soignants ;
- en présence de facteurs de risque, il y a moins de thromboses dans le groupe des patients recevant une HBPM ;
- les facteurs de dépendance associés à une TVP sont : l'âge supérieur à 79 ans, la présence d'un cancer, un score ADL supérieur à 3 et la présence d'escarres ;
- lorsqu'on associe les soignants au moment de diffuser les recommandations, les patients sont plus souvent mobilisés et la compression est plus souvent posée ;
- le bénéfice de la compression chez les patients âgés médicaux mérite d'être démontré.

Conclusion

Ces résultats amènent plusieurs commentaires : on note une prévalence élevée des TVP dans ce groupe de patients alors que les recommandations manquent. Il est donc important pour le médecin vasculaire de porter une attention particulière à ces patients car des actions efficaces de prévention sont encore souhaitables. Les résultats de l'étude Endorse nous montrent que même en présence de recommandations claires, la thromboprophylaxie médicale n'est pas optimale à l'échelle internationale [21]. Dans cette population, un effort doit être accompli afin de diminuer la morbidité liée à l'EP. Chez la personne âgée en soins de suite, cette incidence élevée devrait faire considérer de façon prioritaire les demandes d'examen pour suspicion de MTEV en provenance de ces services.

Conflits d'intérêts

Aucun.

Références

- [1] Barrellier MT, Bosson JL, Vignon C, Rousseau JF, Besnard M, Boissel M, et al. Echo-Doppler for early diagnosis of

deep venous thrombosis in orthopedic surgery and traumatology: a retrospective study of 1647 patients. *J Mal Vasc* 1994;19:298-307.

- [2] Bosson JL, Labarère J, Sevestre MA, Belmin J, Beysier L, Elias A, et al. Deep vein thrombosis in elderly patients hospitalized in subacute care facilities: a multicenter cross-sectional study of risk factors, prophylaxis, and prevalence. *Arch Intern Med* 2003;163:2613-8.
- [3] Sellier E, Labarère J, Sevestre MA, Belmin J, Thiel H, Couturier P, et al. Association pour la Promotion de l'Angiologie Hospitalière. Risk factors for deep vein thrombosis in older patients: a multicenter study with systematic compression ultrasonography in postacute care facilities in France. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:224-30.
- [4] Labarère J, Sevestre MA, Belmin J, Legagneux A, Barrellier MT, Thiel H, et al. Low-molecular weight heparin prophylaxis of deep vein thrombosis for older patients with restricted mobility. *Drugs Aging* 2009;26:263-71.
- [5] Labarère J, Bosson JL, Sevestre MA, Delmas AS, Dupas S, Thénault MH, et al. Association pour la Promotion de l'Angiologie Hospitalière. Brief report: graduated compression stocking thromboprophylaxis for elderly inpatients: a propensity analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:1282-7.
- [6] Labarère J, Bosson JL, Sevestre MA, Böge G, Terriat B on behalf of the Association pour la Promotion de l'Angiologie Hospitalière. Thromboprophylaxis with graduated compression stockings for elderly patients: more evidence is needed. *J Thromb Haemost* 2006;4:1838-40.
- [7] Bosson JL, Labarère J, Barrellier MT, Belmin J, Couturier P, Le Roux P, et al. Association pour la Promotion de l'Angiologie Hospitalière (APAH). Practice guidelines for the prevention of venous thromboembolism in elderly patients hospitalized in subacute care and rehabilitation facilities. Association for the Promotion of Hospital Angiology. *J Mal Vasc* 2003;28:209-18.
- [8] Sellier E, Labarère J, Bosson JL, Auvray M, Barrellier MT, Le Hello C, et al. Association pour la Promotion de l'Angiologie Hospitalière. Effectiveness of a guideline for venous thromboembolism prophylaxis in elderly post-acute care patients: a multicenter study with systematic ultrasonographic examination. *Arch Intern Med* 2006;166:2065-71.
- [9] Labarère J, Bosson JL, Sevestre MA, Sellier E, Richaud C, Legagneux A. Intervention targeted at nurses to improve venous thromboprophylaxis. *Int J Qual Health Care* 2007;19:301-8.
- [10] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381-453.
- [11] Anderson Jr RA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
- [12] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III DJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
- [13] Oger E, Bressollette L, Nonent M, Lacut K, Guis B, Couturaud F, et al. High prevalence of asymptomatic deep vein thrombosis on admission to a medical unit among elderly patients. *Thromb Haemost* 2002;88:592-7.
- [14] South A, Iveson E, Allgar V, Herbison J. The under-use of thromboprophylaxis in older medical in-patients: a regional audit. *QJM* 2007;100:685-9.
- [15] Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical in-patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest* 2007;132:936-45.

Pour citer cet article : Sevestre M-A, et al. Maladie thromboembolique veineuse chez la personne âgée : résultat d'un programme d'amélioration de la qualité de la prévention. *J Mal Vasc* (2009), doi:10.1016/j.jmv.2009.06.002

- [16] National Institute for Health and Clinical Excellence. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery (Nice clinical guideline no. 46) [online]. Available from URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG046NICEguideline.pdf> [Accessed 2008 Oct 9].
- [17] Toher R, Middleton P, Pham C, Fitridge R, Rowe S, Babridge W, et al. A systematic review to improve prophylaxis for venous thromboembolism in hospitals. *Ann Surg* 2005;241:397–415.
- [18] Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005;352:969–77.
- [19] Labarère J, Bosson JL, François P, Fine MJ. Propensity score analysis in observational research: application to a study of prophylaxis against venous thromboembolism. *Rev Med Interne* 2008;29:255–8.
- [20] Labarère J, Bosson JL. Guideline development from an observational study. *Int J Health Care Qual Assur* 2007;20: 602–15.
- [21] Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (Endorse study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371: 384–94.

Pour citer cet article : Sevestre M-A, et al. Maladie thromboembolique veineuse chez la personne âgée : résultat d'un programme d'amélioration de la qualité de la prévention. *J Mal Vasc* (2009), doi:10.1016/j.jmv.2009.06.002

L'âge est un facteur de risque d'une maladie thrombo-embolique veineuse mais les populations âgées ou très âgées sont souvent écartées des essais thérapeutiques du fait de leur fragilité, de l'insuffisance rénale et de la difficulté liée à la signature des formulaires de consentement ; de même, une espérance de vie réduite les écarte souvent des essais thérapeutiques, alors qu'il s'agit d'une population croissante pour laquelle peu de données existent. De plus, les médecins sont souvent amenés à effectuer des extrapolations des recommandations effectuées sur des populations plus jeunes, dans des essais thérapeutiques ou concernant des affections précises avec des durées de traitement de prévention qui sont établies. Ces recommandations ne s'adaptent pas à long terme aux populations hospitalisées en moyen séjour ou même en long séjour pour lesquelles aucune donnée ne valide à long terme des recommandations.

Le but de ces travaux était d'apporter des éléments de réponse, aux problèmes de la prévention de la MTEV en soins de suite gériatriques.

Méthodes

Deux études épidémiologiques transversales conduites en 2001 et 2003 ayant inclus 1664 patients âgés de 65 ans ou plus, hospitalisés en soins de suite et réadaptation fonctionnelle ont permis l'élaboration de recommandations et d'études des facteurs de risque dans ces populations. Il s'agissait d'enquêtes de prévalence de la thrombose de type enquête épidémiologique un jour donné, avec réalisation d'un écho Doppler complet, recueil des facteurs de risque, des traitements, la prise en charge des patients.

Dans la 2^{ème} étude, l'implémentation de recommandations élaborées à partir de la 1^{ère} étude, a permis également d'évaluer la pertinence de ces recommandations à travers l'impact qu'elles avaient pu avoir auprès des soignants.

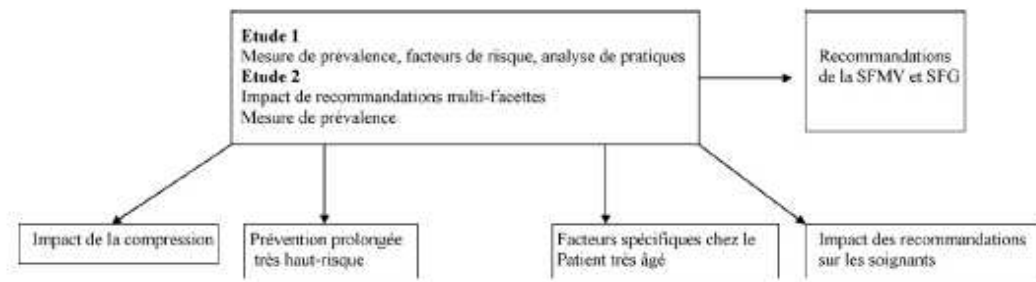


Figure 6 : Schéma de la stratégie utilisés pour l'amélioration du risque de MTEV chez la personnes âgée

La première étude a mesuré la prévalence des thromboses asymptomatiques dans cette population et évalué les facteurs de risque et les habitudes de prévention.

Un traitement anticoagulant préventif était largement prescrit puisque 56% des patients recevaient une prophylaxie médicamenteuse. L'analyse multivariée montrait que les facteurs associés à une prophylaxie étaient l'immobilisation aiguë ou chronique, la chirurgie récente ou l'insuffisance cardiaque, alors que curieusement en présence d'un cancer où celle-ci était peu prescrite, le taux de thromboses asymptomatiques était de 15.8%, dont 5.8% de TVP proximale et 10% de TVP distale.

Nous avons, par la suite, réalisé une analyse des facteurs de dépendance des patients hospitalisés et leur rôle en cas de thrombose. L'analyse multivariée à 2 niveaux s'ajustant à la prophylaxie antithrombotique a identifié les facteurs suivants :

- âge >79 ans,
- antécédent de MTEV,
- cancer régional ou métastatique,
- dépendance dans plus de 3 activités quotidiennes (ADL)
- test « up and go » supérieur à 3,
- présence d'escarres.

Le travail suivant était l'analyse de l'efficacité et de la prévention par HBPM au long cours. Cette analyse a utilisé un score de propension qui permet de comparer 2 types de population a posteriori en examinant une donnée particulière, en l'occurrence ici le traitement anticoagulant en différenciant utilisateurs et non utilisateurs. Cette analyse a montré que l'administration d'une prophylaxie pour le risque élevé diminuait

le taux de thrombose chez les patients utilisateurs d'HBPM par rapport aux autres. Ces données sont importantes dans la mesure où les patients très âgés sont souvent sous traités même lorsqu'il s'agit d'une prophylaxie. Bien sûr, ces données méritent d'être confortées par une étude de type essai thérapeutique si on veut leur conférer une robustesse plus importante.

Ensuite, nous avons évalué l'efficacité de la compression veineuse chez les patients médicaux. 1310 patients ont été évalués. Dans ce travail, la prévention de la MTEV par compression veineuse n'a pas permis une diminution significative du taux de thrombose chez les patients non opérés, et ce quel que soit le type de thrombose veineuse. Ceci peut être important dans la mesure où une compression mal posée chez une personne âgée peut être source d'ulcère avec faible chance de cicatrisation.

Le travail suivant était un travail sur l'impact de l'implantation multifacette des recommandations pour réévaluer de nouveau la prévalence de la MTEV en soins de suite. Il s'agissait de la 2^{ème} étude multicentrique transversale de type « enquête un jour donné ». Préalablement, des recommandations avaient été diffusées dans les services par affichage, réunions ou éducation du personnel infirmier. Globalement, les résultats sont présentés dans le tableau 21 et montrent une diminution des TVP proximales après implémentation de recommandations.

709 patients avant diffusion		664 patients après diffusion	
91 TVP		52 TVP	
Soit 12,8 %	$p = 0,02$	Soit 7,8 %	
Dont 7,1 % TVP distale	$p = 0,05$	Dont 3,6 % TVP distale	
Et 5,8 % TVP proximale	$p = 0,18$	Et 4,2 % TVP proximale	

Tableau 7 : Pourcentages de thromboses avant et après recommandations

Le travail suivant constituait en l'impact de l'implication des soignants sur la mise en œuvre des mesures de prévention non pharmacologiques, en comparant la fréquence d'utilisation des méthodes de prévention avant et après éducation du personnel non médical. La diffusion de ces recommandations permettait d'améliorer la mobilisation des patients sans modifier la prescription médicale. Même si l'impact sur

le taux de MTEV n'était pas directement perceptible, une collaboration médecins-infirmières permettait de lutter contre l'immobilisation des patients.

Enfin, la synthèse de ces travaux montre que les recommandations fixent la personne âgée au-delà de 60 ans (en France, l'hospitalisation en secteur gériatrique est fixée à 65 ans). Pour ces catégories de patients, les données des essais cliniques sont le plus souvent non applicables puisque la prévalence des patients âgés inclus dans les essais est très faible alors qu'inversement le risque de MTEV augmente avec l'âge puisque l'incidence annuelle passe de 24 pour 1000 entre 40 et 49 ans, à 265 pour 1000 entre 70 et 79 ans.

Notre étude montre que l'immobilisation et donc la dépendance sont des facteurs majeurs de thrombose veineuse profonde asymptomatique, et ce malgré une prévention médicamenteuse.

La difficulté d'implémenter les recommandations chez ces patients âgés est probablement une des raisons expliquant ce taux de thrombose élevée et chaque structure devrait adopter une stratégie propre pour diffuser les protocoles de thromboprophylaxie et les évaluer, soit grâce à des alertes électroniques, des consensus locaux, dérivés de recommandations internationales ou des actions d'éducation thérapeutique. Nous avons montré que la diffusion de recommandations aboutissait à une réduction d'événements thrombo-emboliques, même si la meilleure façon de diffuser ces stratégies reste encore mal connue.

Les limites de ce type de stratégie sont celles des études observationnelles qui ont un impact moindre sur les options thérapeutiques par rapport aux essais interventionnels mais l'utilisation de nouveaux moyens tels les scores de propension appariés sur les traitements étudiés peuvent aider

Un autre biais possible est l'autosélection des services par recrutement volontaire. Ce biais est moins important dans nos études ou à large panel avec case-mix variés et présents. Enfin, toutes les thromboses que nous avons dépistées sont des thromboses asymptomatiques dont la signification clinique reste à déterminer,

notamment pour les thromboses distales. Enfin, ces études ne tiennent pas compte de l'arrivée de nouveaux antithrombotiques. Les points essentiels qu'il nous paraît important de retenir sont les suivants :

- en soins de suite, 56 % des patients reçoivent une prophylaxie. Malgré cela, 15,8 % des patients ont une TVP asymptomatique ;
- ce taux de thrombose peut être réduit si l'on diffuse des recommandations aux médecins et aux soignants ;
- en présence de facteurs de risque, il y a moins de thromboses dans le groupe des patients recevant une HBPM ;
- les facteurs de dépendance associés à une TVP sont : l'âge supérieur à 79 ans, la présence d'un cancer, un score ADL supérieur à 3 et la présence d'escarres ;
- lorsqu'on associe les soignants au moment de diffuser les recommandations, les patients sont plus souvent mobilisés et la compression est plus souvent posée ;
- le bénéfice de la compression chez les patients hospitalisés en médecine, âgés médicaux n'est pas démontré.

L'article suivant présente le rationnel, les objectifs et la méthodologie
de l'étude Optimev

OPTIMISATION DE L'INTERROGATOIRE DANS L'ÉVALUATION DU RISQUE DE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE : L'ÉTUDE OPTIMEV

M.A. SEVESTRE (1), J. LABARERE (2), S. BRIN (1), P. CARPENTIER (1), J. CONSTANS (1), M. DEGEILH (1),
B. DESLANDES (1), I. ELGRISHI (1), P. LANOYE (1), J.P. LAROCHE (1), P. LE ROUX (1), O. PICHOT (1),
I. QUÉRÉ (1), J.L. BOSSON (3)

(1) Conseil Scientifique D'OPTIMEV,

(2) Unité d'Évaluation Médicale, CHU Grenoble, 38043 Grenoble.

(3) Centre d'Investigation Clinique, CHU Grenoble, 38043 Grenoble.

RÉSUMÉ :

Optimisation de l'interrogatoire dans l'évaluation du risque de maladie thromboembolique veineuse : l'étude OPTIMEV

La maladie thrombo-embolique veineuse est une affection répandue. Bien que les formes cliniques, les méthodes diagnostiques, et les traitements de cette pathologie aient récemment évolué, la plupart des études concernant ses facteurs de risque sont anciennes, conduites en milieu hospitalier et souvent non adaptées aux formes actuelles de la maladie. Dans cet article, nous décrivons le rationnel, les objectifs et la méthodologie de l'étude OPTIMEV (OPTimisation de l'Interrogatoire pour la Maladie thromboEmbolique Veineuse).

Rationnel : Les facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) sont multiples, complexes, associés entre eux, la question de leur signification clinique se pose. Nous avons effectué une analyse bibliographique systématique entre 1972 et 2005 des articles originaux, essais, description de cohortes ou méta-analyses décrivant les facteurs de risque et avons choisi les thèmes de travail suivants : l'antécédent de MTEV, la chirurgie, le cancer, l'immobilisation, l'âge, les facteurs biologiques ainsi que d'autres facteurs moins validés ou des facteurs protecteurs. Quatre-vingt-quatre articles ont été retenus et analysés. Pour chacun de ces thèmes, une évaluation du risque a été présentée (odds ratio) et les questions non résolues ont été posées.

Objectifs : L'objectif principal de l'étude OPTIMEV est de redéfinir et préciser la place actuelle des différents facteurs de risque de MTEV accessibles à l'interrogatoire pour prendre en compte les changements survenus depuis leur identification. Les objectifs secondaires sont 1) de déterminer si les mêmes facteurs de risque doivent être recherchés à l'interrogatoire pour l'évaluation du risque de MTEV quelle que soit sa topographie (thrombose veineuse profonde [TVP] distale, proximale, musculaire, ou embolie pulmonaire) ; 2) si les facteurs de risque diffèrent entre les patients vus en ville et ceux vus à l'hôpital. Une des hypothèses de l'étude est que les facteurs de risque communément admis ne s'appliquent pas aux TVP distales.

Méthodes : L'étude OPTIMEV est une étude prospective multicentrique avec suivi longitudinal de 10 000 patients inclus par les médecins vasculaires français libéraux et hospitaliers. Sont éligibles tous les patients avec une suspicion de MTEV adressés dans les centres participants sur une période donnée. Les caractéristiques, facteurs de risque, et les résultats des examens paracliniques sont recueillis à l'inclusion par l'investigateur à l'aide d'un cahier d'observation électronique. Le 1^{er} juin 2005, 4 173 patients ont été inclus. Un suivi longitudinal avec recueil de critères de jugement cliniques (décès, récurrence de MTEV, accident hémorragique, cancer) est effectué à 3 mois et un an par téléphone. Le promoteur de l'étude est la Société Française de Médecine

ABSTRACT:

Optimizing history taking for evaluating the risk of venous thromboembolism: the OPTIMEV study

Venous thromboembolism (VTE) is a frequent disease and remains a major cause of mortality and morbidity among our patients. During the 20 past years, clinical description, diagnostic tools, and treatment have changed dramatically. Most published data describing risk factors for VTE no longer apply to the patients seen in daily practice. We present here the rationale, aims, and methodology of the OPTIMEV Study (OPTimisation de l'Interrogatoire pour la Maladie thromboEmbolique Veineuse).

Rationale: Risk factors for VTE are numerous, complex and interactions between them and their clinical importance is difficult to measure (table I). For example, odds ratios for VTE recurrence vary greatly across longitudinal studies (figure 1). We searched the National Library of Medicine (PubMed) and the Amedeo website using the following keywords: "venous thromboembolism", "pulmonary embolism", "deep vein thrombosis", "risk factors". We selected 84 relevant articles published between 1972 and 2005. Based on this literature analysis, we identified the following major risk factors: VTE recurrence, surgery, cancer, immobilization, age, biological factors. For these factors, data are lacking and some questions are proposed.

Objectives: The broad objective of the study is to better evaluate clinical risk factors that fit today's practice against VTE. Specific aims are: 1) to determine whether risk factors are different between proximal and distal deep vein thrombosis (DVT); 2) to develop and prospectively validate a new prediction rule for outpatients. The primary hypothesis is that careful assessment of VTE recurrence, adequate surgical thromboprophylaxis, cancer staging, and varicose vein stratification according to the CEAP classification, is mandatory for accurate evaluation of thromboembolic disease risk.

Methods: We conducted a multicenter, prospective, cohort study of 10000 patients. Enrollees are inpatients and outpatients presenting with a clinical suspicion of VTE in Emergency Departments and outpatient clinics in France. 4173 patients have been enrolled at this time (Figure 2). All eligible patients are enrolled during a selected period of time through different seasons. Data are collected by physicians in charge of the patients using an electronic case recording form. Collected data include baseline characteristics, risk factors, results of diagnostic investigations. Outcome measures obtained through telephone interview at 3 and 12 months include cancer diagnosis, VTE recurrence, haemorrhagic events, treatments, death. Univariate and multivariate analysis will be performed using multilevel logistic regression. The study orga-

Vasculaire. L'organisation a été confiée au Centre d'Investigation Clinique du CHU de Grenoble. Cette étude a reçu un soutien financier du Programme Hospitalier de Recherche Clinique et du Laboratoire Sanofi Aventis France qui fournit également un soutien logistique. Un comité scientifique indépendant a été mis en place pour veiller au bon déroulement de l'étude et pour décider de l'utilisation des données obtenues.

Discussion : Les résultats de l'étude OPTIMEV montreront comment appréhender le risque thrombo-embolique veineux en consultation. De nouveaux outils seront développés pour évaluer la probabilité clinique de MTEV en tenant compte de sa topographie. Les résultats finaux seront présentés courant 2006. (J Mal Vasc 2005 ; 30 : 217-227)

Mots-clés : Embolie pulmonaire. Thrombose veineuse profonde. Facteurs de risque. Études longitudinales. Maladie thromboembolique veineuse.

nization is performed by the Centre d'Investigation Clinique de Grenoble and is sponsored by the French Society of Vascular Medicine. First results, to be published in 2006, will allow development of new prediction rules for VTE diagnosis. (J Mal Vasc 2005; 30: 217-227)

Key-words: Longitudinal studies. Venous thromboembolism. Pulmonary embolism. Deep vein thrombosis. Risk factors.

INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une entité nosologique regroupant la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). C'est une pathologie fréquente dont l'incidence est estimée entre 5 et 20 cas pour 10 000 habitants/an en population générale (1). C'est aussi une pathologie potentiellement létale, associée à 25 000 décès/an en Angleterre (2). Une analyse de la mortalité aux États-Unis montre une réduction importante du nombre de décès par embolie pulmonaire au cours des vingt dernières années probablement grâce aux nouvelles techniques qui permettent un diagnostic plus précoce et aux nouveaux traitements apparus (3). En France, la fréquence des TVP serait d'environ 1,2 cas pour 1 000 habitants (4). La mortalité liée à la MTEV reste un problème majeur de santé publique et la réduction de mortalité liée à la MTEV figure parmi les objectifs définis dans la loi de Politique de Santé Publique du 9 août 2004. La MTEV est grevée de complications chroniques invalidantes : maladie post-thrombotique (5) et hypertension artérielle pulmonaire responsables d'une détérioration de la qualité de vie des patients (6).

Depuis l'énoncé en 1860 par Virchow de la triade physiopathologique sous-tendant la MTEV, l'épidémiologie clinique a contribué à améliorer la connaissance de cette pathologie en identifiant ses facteurs de risque aujourd'hui classiques : chirurgie, cancer, antécédent de MTEV, traumatisme, hémiplégie, infarctus du myocarde, thrombophilie (7-12). Ces études concernent des populations hospitalisées, elles sont anciennes, se sont focalisées sur l'étude d'un facteur de risque à la fois. Elles correspondent à des aspects de MTEV cor-

respondant à des formes cliniques moins fréquentes (thrombose veineuse proximale avec ou sans embolie pulmonaire).

L'avènement des techniques d'explorations non invasives (écho-Doppler veineux notamment) a été suivi d'un recours de plus en plus fréquent au système de soins ambulatoire lors de suspicion de MTEV. Le recours à la phlébographie comme test diagnostique est de moins en moins fréquent. Ces changements ont un impact sur les traitements et les mesures préventives recommandées. Un registre récent des thromboses veineuses profondes (13) a également montré que les patients traités en ambulatoire ou hospitalisés ne présentaient pas les mêmes facteurs de risque, que les méthodes de prévention pouvaient varier considérablement entre pays, ce qui amène à revoir notre façon d'évaluer, diagnostiquer, et traiter la maladie (13-21).

L'évolution des techniques diagnostiques a également contribué au diagnostic de formes de MTEV à un stade de plus en plus précoce ou de topographie (TVP musculaires) qui étaient ignorées jusqu'alors. La signification clinique et pronostique de ces formes évolutives précoces ou de ces formes topographiques nouvelles demeure méconnue. De plus, du fait de l'allongement de l'espérance de vie, les patients très âgés sont de plus en plus nombreux alors qu'ils n'étaient pas représentés dans les études antérieures.

La dernière décennie a été marquée par la publication d'algorithmes diagnostiques de la TVP et de l'EP basés à des degrés divers sur l'estimation d'une probabilité clinique de MTEV, le dosage des d-dimères, et les techniques d'imagerie (examen écho-doppler, tomodensito-

Reçu le 20 juin 2005.

Acceptation par le Comité de rédaction le 27 juin 2005.

Tirés à part : M.A. SEVESTRE, Unité de Médecine Vasculaire, CHU, 80054 Amiens Cedex.

E-mail : sevestre.marie-antoINETTE@chu-amiens.fr

Financement : Programme Hospitalier de Recherche Clinique, appel d'Offre 2003/2004 Laboratoire Sanofi Aventis France.

MTEV : Maladie thromboembolique veineuse
 TVP : Thrombose veineuse profonde
 EP : Embolie pulmonaire
 OPTIMEV : Optimisation de l'interrogatoire pour la maladie thromboembolique veineuse
 OR : Odds ratio
 RR : Risque relatif

métrie, et scintigraphie) (22). L'estimation de la probabilité clinique occupe une place essentielle dans ces algorithmes puisqu'elle en constitue toujours la première étape. L'estimation implicite par le praticien de la probabilité clinique de MTEV a montré ses limites en termes de validité et fiabilité (23). Plusieurs règles décisionnelles prédisant la probabilité d'EP ou de TVP basées sur un score calculé à partir de signes cliniques et de facteurs de risque simples ont été développées et validées selon une méthodologie rigoureuse chez des patients admis à l'hôpital pour suspicion de MTEV. Les performances de ces scores de probabilité clinique ont été peu évaluées chez les patients vus dans un cadre ambulatoire (24). La connaissance des facteurs de risque de MTEV est au cœur de l'expertise du médecin vasculaire. Bien identifier les facteurs de risque est utile car la prévention et le traitement des thromboses exposent à un risque hémorragique et allergique. L'interrogatoire du

patient conditionne la suite de la stratégie diagnostique et la prise en charge thérapeutique. Une actualisation des connaissances de la MTEV, adaptée au système de soins ambulatoire et à l'apparition de formes topographiques ou évolutives nouvelles liées à l'amélioration des performances des techniques diagnostiques est nécessaire. Dans cet article, nous décrivons le rationnel, les objectifs, et la méthodologie de l'étude OPTIMEV (Optimisation de l'Interrogatoire pour la Maladie thromboEmbolique Veineuse), placée sous l'égide de la Société Française de Médecine Vasculaire.

RATIONNEL DE L'ÉTUDE OPTIMEV

Les facteurs de risque de la MTEV décrits dans la littérature scientifique médicale sont multiples, répandus, complexes, souvent associés et se potentialisent chez un même patient (*tableau 1*). Estimer précisément la signification clinique de ces facteurs de risque en testant leur association aux différentes formes évolutives et topographiques de la MTEV permettrait de proposer des outils destinés à assister le praticien dans l'évaluation de la probabilité clinique de la MTEV. Une analyse systématique des publications de langue anglaise ou française a été conduite pour recenser les facteurs de risque connus. Ont été inclus tous les articles originaux rapportant une étude épidémiologique de cohorte ou cas témoin, ou un essai randomisé, ainsi que les méta-analyses d'essais et les revues de la littérature. Les articles ont été identifiés parmi les publications indexées à la base bibliographique Medline entre 1972 et 2005, à l'aide des mots clés « *thromboembolism* », « *venous thrombosis* » et « *pulmonary embolism* » et « *risk factors* » du MeSH. La Page web Amedeo a également été consultée. Les références des articles sélectionnés ont été lues à la recherche de références supplémentaires. Les abstracts de la totalité des articles identifiés ont été lus par 2 des auteurs de façon indépendante. Au total, 84 publications ont été jugées directement pertinentes et retenues. Les données ont été extraites par 2 des auteurs à l'aide d'une grille de lecture standardisée. Nous présentons ci-dessous une synthèse des connaissances actuelles sur les facteurs de risque de MTEV et précisons les domaines pour lesquels les données font défaut et justifient la réalisation de l'étude OPTIMEV.

L'ANTÉCÉDENT DE MTEV

Il s'agit d'un facteur de risque classique mais avec de fortes variations de l'odds ratio (OR), lié à la nature de l'étude et à la définition de l'antécédent (25-36) (*figure 1*). On distingue les études longitudinales prospectives qui estiment le risque de récurrence au décours d'un événement thrombo-embolique, des études transversales ou rétrospectives (cas témoins) qui estiment la fréquence de l'antécédent de MTEV chez des patients

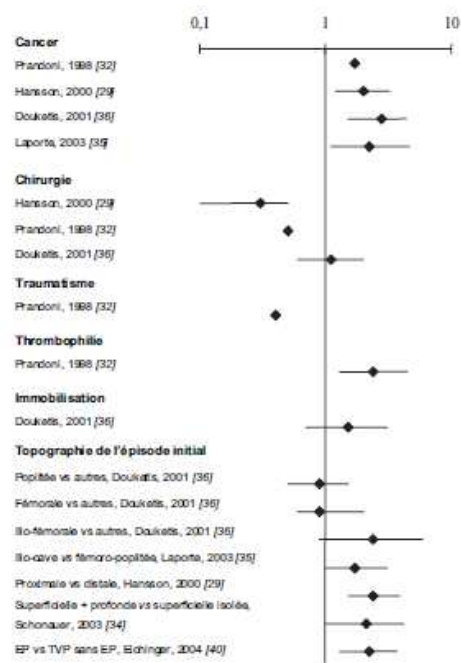


FIG 1. – Risques de récurrence de maladie thromboembolique veineuse décrits dans les études longitudinales. ♦ Estimation ponctuelle du Risque Relatif. — Intervalle de confiance à 95 % du Risque Relatif.

Risk factors for VTE recurrence described in longitudinal studies. ♦ Estimation of relative risk. — Confidence interval at 95%.

TABLEAU I – Principaux facteurs de risque de MTEV identifiés dans la littérature médicale entre 1972 et 2005.
Risk factors for VTE described in medical literature from 1972 to 2005.

Facteurs de risque
Facteurs médicaux
Anémie de Biermer Antécédent de MTEV Artérite décompensée Athérosclérose BPCO décompensée Brûlures graves Cancers, syndromes myéloprolifératifs Cœur pulmonaire chronique Colites inflammatoires Diabète Entéropathies inflammatoires Filtres de la veine cave Hémoglobinurie nocturne paroxystique Hypertension artérielle Infarctus Infections, diabète Insuffisance cardiaque Insuffisance respiratoire Insuffisance veineuse chronique Lupus, Autoimmunité Maladie de Behçet Maladie de Buerger Malformations vasculaires Obésité Paralysie d'un membre inférieur Syndrome apnée du sommeil Syndrome des antiphospholipides Syndrome néphrotique Thrombopénie à l'héparine Varices
Facteurs chirurgicaux
Amputation Chirurgies Plâtres Traumatismes
Facteurs divers
Âge Cathéters Compressions veineuses Grossesse Immobilisation Post-partum Saisons Sexe masculin Tabac Toxicomanie Voyages prolongés

Facteurs de risque
Facteurs d'expression biologique
Déficit en antithrombine III Déficit en protéine C Déficit en protéine S Dysfibrinogénémies Facteurs VII, VIII, IX, XI, Hyperhomocystéinémie IL8 Lp(a), dyslipidémies
Facteurs génétiques
Facteur II 20210A Facteur V Leiden Groupe non 0 MTHFR Polymorphisme de l' ACE
Facteurs liés aux traitements
Anti-psychotiques Chimiothérapies anti-cancéreuses Statines Tamoxifène Thalidomide Traitements hormonaux

avec ou sans MTEV. Les études prospectives longitudinales ont montré que le risque de récurrence de MTEV, donc le poids de l'antécédent de MTEV comme facteur de risque, variait en fonction des circonstances de survenue de l'événement initial ou de sa nature (25, 29-31, 33, 34, 37-39). L'existence d'un cancer rend le risque de récurrence de MTEV plus important, OR 2,8 [IC 95 % 1,6-4,6] par rapport aux patients non cancéreux. Le contexte post-opératoire est un facteur protecteur de récurrence, OR 0,27 [IC 95 % 0,1-0,5] (29, 36). Les MTEV idiopathiques sont connues pour récurrencer plus fréquemment, OR 1,9 [IC 95 % 1,2-2,9] (27).

En cas de MTEV idiopathique, le risque de récurrence est plus élevé en présence d'une embolie pulmonaire qu'en présence d'une TVP isolée, RR 2,2 [IC 95 % 1,3-3,7] (40). De plus, en présence d'une embolie pulmonaire, la récurrence est plus souvent une embolie pulmonaire avec un risque relatif de 4,0 [IC 95 % 1,3-12,3] (40). Plus une thrombose est proximale, plus elle expose aux récurrences, OR 1,7 [IC 95 % 1,0-3,0.] (35). Les TVP bilatérales récidivent deux fois plus fréquemment que les TVP unilatérales (35, 36, 40-42). La validation de l'antécédent à l'interrogatoire est également un point important. La notion d'un traitement anticoagulant pendant une période donnée est un bon élément pour valider la notion d'antécédent de MTE (43).

Les études cas-témoins ont montré que l'antécédent de MTE était présent chez 15 à 20 % des patients ayant une MTEV mais sans précision sur la topographie et les

circonstances de survenue de ces antécédents (26, 29, 30, 33).

Cette analyse de la littérature montre qu'il reste des questions en suspens auxquelles OPTIMEV tentera de répondre : les antécédents de thrombose veineuse musculaire, de thromboses veineuses du membre supérieur constituent-ils un facteur de risque de récurrence de MTEV ? Le risque de MTEV diffère-t-il en fonction du niveau de certitude de l'antécédent de TVP ? Le risque de MTEV diffère-t-il en fonction de l'ancienneté de l'antécédent ? Outre le cancer et la chirurgie, quelles autres circonstances de survenue de l'antécédent de MTEV sont associées au risque de MTEV ?

LA CHIRURGIE

C'est un des facteurs les plus analysés, notamment en orthopédie (12, 44-46). Le développement de molécules anti-thrombotiques a permis d'estimer le risque de MTEV après chirurgie prothétique de hanche et du genou. À l'origine, les études de prophylaxie de la MTE ont été menées du fait de taux importants de TVP après arthroplastie de hanche (environ 50 %) et de genou (jusqu'à 80 % de thrombose) et un taux d'EP fatales inacceptable de 2 % alors qu'une thromboprophylaxie bien conduite réduit le taux de TVP phlébographiques à moins de 5 % et un risque d'EP fatale très faible (47, 48). La chirurgie carcinologique et la neurochirurgie sont associées à des taux de thromboses post-opératoires élevés (44, 46, 49). Le risque de TVP phlébographiques en neurochirurgie est de l'ordre de 22 % mais augmente beaucoup s'il s'agit de patients cancéreux avec réduction de mobilité (48, 49). En chirurgie générale, le risque est multiplié par un facteur compris entre 4 et 22, en fonction du type de chirurgie et des méthodes de prophylaxie (47, 50). La grande variation du risque est liée aux différentes procédures chirurgicales ainsi qu'au risque du patient lui-même notamment en cas de cancer. OPTIMEV appréhendera le rôle de la chirurgie sous un aspect moins connu : le respect ou non d'une recommandation pour la prévention de la MTEV en chirurgie ne prime-t-il pas sur le type de chirurgie réalisé ?

LE CANCER

Il est associé à un risque accru de MTEV et inversement une MTEV inexplicite doit le faire rechercher dans certaines circonstances (41, 51-53). Des études cas témoins et l'analyse des groupes témoins des études randomisées ont montré un risque augmenté de MTEV compris entre 2 à 6 chez les patients cancéreux (54, 55). Les traitements associés au cancer augmentent le risque de MTE, notamment la chimiothérapie (30, 56). Certains types de cancer sont associés de façon fréquente à la MTEV : utérus, cerveau, ovaire, pancréas, poumon à

l'inverse des cancers ORL qui sont moins associés au risque de MTEV (57). Plusieurs questions restent posées : quelles sont les caractéristiques des patients cancéreux à faible risque de MTEV ? Quelle est la part respective des traitements anticancéreux dans le risque de MTEV ? À quel stade du cancer le patient est-il le plus à risque de MTEV ?

LA STASE ET L'IMMOBILISATION

La stase est un élément de la triade de Virchow et l'immobilisation un facteur de risque majeur de MTEV (58). L'hospitalisation multiplie par 100 le risque de développer une thrombose par rapport à la population générale après ajustement sur l'âge et le sexe (59). Chez les patients hospitalisés en service de médecine, l'immobilisation joue un rôle important dans la genèse des thromboses, OR 0,4 [IC 95 % 0,2-0,6] (60-63). Chez les patients hospitalisés en soins de suite, le taux de TVP est de 15 % [IC 95 % 13,4-18,5] et l'immobilisation reste un facteur de risque chez les patients recevant une thromboprophylaxie (63, 64). En médecine générale, le risque de développer une thrombose veineuse en cas d'immobilisation peut être estimé à 6 (33). La contention élastique réduit efficacement le taux de TVP en situation post-chirurgicale. Les questions en suspens auxquelles répondra OPTIMEV sont : comment définir une déambulation active protectrice de MTEV ? La rapidité d'installation de l'immobilisation est-elle un facteur de risque supplémentaire ?

L'ÂGE

Le risque de MTEV augmente de façon exponentielle avec l'âge, il est multiplié par deux après chaque décennie (17, 65). Au-delà de 65 ans le risque augmente plus rapidement (66, 67).

OPTIMEV examinera si les facteurs de risque classiques gardent la même signification chez les patients âgés de plus de 80 ans.

LES FACTEURS BIOLOGIQUES

Les anomalies des facteurs de coagulation sont assez rares puisqu'elles concernent moins de 1 % de la population (68). L'augmentation du risque de MTEV est documentée pour le déficit en antithrombine, RR 42,8 [IC 95 % 10,2-180,3] déficit en protéine C, RR 31,3 [IC 95 % 7-138,8], déficit en protéine S, RR 35,7 [IC 95 % 7,9-160,1] (69). Des anomalies génétiques, plus fréquentes, comme la mutation du facteur V, RR 4,9 [IC 95 % 4,1-5,9], du facteur II, RR 3,8 [IC 95 % 3-4,9], augmentent le risque de thrombose. Ces anomalies sont souvent associées à d'autres facteurs ou situations à risque et c'est l'accumulation de ces facteurs qui

déclenche une thrombose (27, 70). Plus récemment, un taux élevé de facteur VIII, RR 3,8 [IC 95 % 2-7,2], de facteur VII, RR 2,4 [IC 95 % 1,2-4,8], de facteur IX, RR 2,2 [IC 95 % 1,3-3,6] et de facteur XI, RR 1,9 [IC 95 % 1,3-2,9] ont été décrits comme facteurs de risque (69).

L'hyperhomocystéinémie est également associée à des thromboses artérielles et veineuses notamment par le biais d'une baisse des folates sanguins, l'odds ratio correspondant est de 7,1 [IC 95 % 3,2-15,8] (71).

Des anomalies biologiques associées à des syndromes cliniques comme le syndrome des antiphospholipides, RR 4,3 [IC 95 % 3,5-5,5] et le syndrome néphrotique, sont des situations à risque classiques, bien que pour ce dernier peu d'études soient disponibles (19). OPTIMEV permettra d'évaluer dans quelle mesure ces anomalies biologiques lorsqu'elles ont été identifiées, sont accessibles à l'interrogatoire, et quelle est leur importance relative.

LES TRAITEMENTS

Les œstro-progestatifs multiplient le risque de thrombose par 2 par rapport à un placebo, cependant le risque de base est très faible (0,3/10 000 femmes/an) et ce risque est surtout important lors de la première année de traitement (65, 68, 72). Lorsqu'il s'agit d'un traitement hormonal substitutif, l'odds ratio est également de 2,0 [IC 95 % 1,2-3,8]. L'aspirine aurait un pouvoir protecteur mais les données sont contradictoires, comme pour les statines (73-81). Pour les psychotropes, la relation paraît plus forte, RR 7,1 [IC 95 % 2,3-22], en particulier avec la chlorpromazine (75).

OPTIMEV permettra de savoir si une analyse pharmaceutique de l'ordonnance du patient prenant en compte l'ensemble de ces traitements est une étape importante dans l'évaluation du risque thromboembolique veineux.

AUTRES FACTEURS DE RISQUE CLASSIQUES

Ils méritent également d'être actualisés. L'infarctus du myocarde est-il toujours un facteur de risque compte tenu des traitements fibrinolytiques et anticoagulants mis en œuvre à la phase aiguë ? La paralysie d'un membre inférieur, qui constitue un facteur majeur de thrombose, fait-elle encore courir un risque au-delà de la phase aiguë ? Comment définir le risque thromboembolique du post-partum ? L'obésité est-elle en soi un facteur de risque indépendant ?

Les co-morbidités du patient jouent-elles un rôle comme co-facteur de risque ? Si oui, lesquelles ?

Des particularités vasculaires comme un syndrome de la traversée thoraco-brachiale, une angiodyspasie ou un abord vasculaire permanent peuvent constituer un fac-

teur de risque de thrombose. Comment définir leur rôle en pratique ainsi que leur fréquence ?

Le rôle de l'insuffisance veineuse chronique doit être précisé. En effet, les études sont contradictoires avec des définitions de l'insuffisance veineuse imprécises. OPTIMEV tentera de répondre à ces questions en utilisant la classification CEAP (32, 82).

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE OPTIMEV

L'objectif principal de l'étude OPTIMEV est de redéfinir et préciser la place actuelle des différents facteurs de risque de MTEV accessibles à l'interrogatoire pour prendre en compte les changements survenus depuis leur définition. Les objectifs secondaires sont :

- de déterminer si un même modèle peut être utilisé pour l'évaluation du risque de MTEV quelle que soit sa topographie (TVP distales *versus* TVP proximales, EP *versus* TVP isolée) ;

- de développer et valider des outils de prédiction du risque thrombo-embolique spécifiques de la pratique libérale et spécifique de la pratique hospitalière. L'hypothèse principale de l'étude est qu'une analyse détaillée de l'antécédent de MTEV est indispensable pour l'évaluation du risque thrombo-embolique et qu'à l'inverse, la notion de prophylaxie adaptée prime sur le contexte chirurgical. Pour le cancer et l'insuffisance veineuse, nous faisons l'hypothèse qu'une classification précise de la maladie est nécessaire pour estimer le risque de MTEV. Les hypothèses secondaires sont : 1) que les facteurs de risque communément admis ne s'appliquent pas aux TVP distales et 2) que les facteurs de risque diffèrent entre les patients vus en ambulatoire et ceux vus à l'hôpital.

MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE OPTIMEV

TYPE D'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude épidémiologique de cohorte, prospective, multicentrique, avec suivi longitudinal. Cette étude est réalisée auprès de 295 médecins vasculaires libéraux et 67 médecins vasculaires hospitaliers répartis dans 40 hôpitaux (Liste des investigateurs en annexe 2).

POPULATION DE L'ÉTUDE

Sont éligibles tous les patients adressés à un médecin vasculaire pour suspicion clinique de MTEV. Pour limiter les biais d'inclusion, on demande aux investigateurs d'inclure la totalité des patients vus un jour donné. Pour s'affranchir d'un effet saisonnier, chaque investigateur s'engage pour une ou plusieurs journées répétées à chaque saison.

RECUEIL DES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS À L'INCLUSION

Les données de l'interrogatoire, de l'examen clinique, et les résultats des explorations sont recueillis par les médecins vasculaires. Ils sont transmis au CIC de Grenoble, via un cahier d'observation électronique, ce qui permet un contrôle de qualité en temps réel des informations sur les facteurs de risque, le mode de présentation clinique, le traitement, les antécédents des patients. Le contenu du cahier d'observation a été rédigé par le conseil scientifique et a pris en compte les suggestions des investigateurs lors d'une période test.

SUIVI LONGITUDINAL

Un suivi téléphonique de tous les patients ayant un diagnostic de MTEV est réalisé à trois mois puis un an par des attachés de recherche clinique. Pour chaque patient positif, un témoin sans MTEV fait l'objet du même suivi téléphonique après tirage au sort et appariement sur le centre et la période d'étude.

Au cours du suivi, les attachés de recherche clinique recueillent des données sur la mortalité, la récurrence de maladie thromboembolique, les traitements anticoagulants et la contention, les hémorragies majeures, et la survenue d'un cancer.

NOMBRE DE SUJETS NÉCESSAIRES

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 10 000 patients.

La prévalence de la thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire observée dans les différentes études est de l'ordre de 20 à 25 % des cas de suspicion de MTEV. La prévalence attendue des patients présentant un antécédent de MTEV est de l'ordre de 15 %. Parmi ceux-ci, on peut estimer à 35 % le nombre de TVP distale soit 5 % de l'effectif total. Ainsi avec un effectif total de 10 000 patients, l'effectif de ce groupe (patients avec antécédent de TVP distale) sera de 500 patients dont 10 % présentant un antécédent de TVP distale bilatérale. Pour ce plus petit sous-groupe de patients (50 cas attendus) on pourra mettre en évidence un risque relatif de 2,5 (risque relatif d'un patient avec antécédent de TVP distale bilatérale par rapport à un patient avec antécédent de TVP distale unilatérale) avec un risque d'erreur de première espèce de 0,05 et une puissance de 80 %. Cet effectif permettra donc des comparaisons statistiques valides même dans les cas de figure les plus défavorables. Compte tenu du niveau de précision prévu dans le recueil des facteurs de risque, ce nombre est nécessaire. C'est du fait de l'insuffisance des effectifs que des hypothèses portant sur des sous-groupes très particuliers n'ont jamais pu être testées dans les études antérieures.

ÉTAT DES INCLUSIONS

Au 1^{er} juin 2005, 4 173 patients ont été inclus, dont 1 852 en ville et 2 321 à l'hôpital (figure 2). Le suivi des 1 250 patients ayant 3 mois de recul a pu être réalisé dans 95 % des cas (exhaustivité).

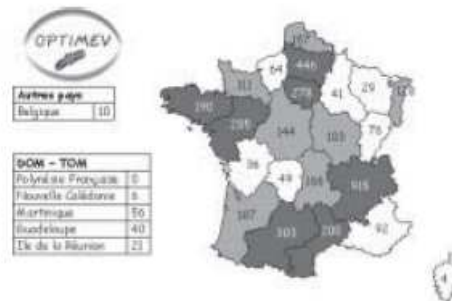
ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique sera univariée et multivariée par régression logistique. Pour prendre en compte la corrélation des observations incluses par un même investigateur, nous utiliserons des modèles hiérarchiques à deux niveaux.

ORGANISATION DE L'ÉTUDE

Le promoteur de l'étude est la Société Française de Médecine Vasculaire. L'organisation a été confiée au Centre d'Investigation Clinique du CHU de Grenoble. Cette étude a reçu un soutien financier du Programme Hospitalier de Recherche Clinique et du Laboratoire Sanofi Aventis France qui fournit également un soutien logistique.

Un comité scientifique indépendant a été mis en place pour veiller au bon déroulement de l'étude et pour décider de l'utilisation des données recueillies (annexe 1). Ce comité comporte 10 membres de la SFMV, 2 membres du laboratoire Sanofi Aventis France et 2 membres du comité d'organisation (CIC de Grenoble). Les thèmes de l'étude ont été présentés aux présidents des Associations Régionales de Formation Continue en Médecine Vasculaire.



4 173 patients inclus par 362 médecins vasculaires.

FIG 2. - Répartition géographique des patients inclus le 1^{er} juin 2005 dans l'étude OPTIMEV.

Geographic repartition of patients included in the OPTIMEV study on June, 1st 2005.

Le traitement informatique des données a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

Les investigateurs disposent de documents en ligne présentés sur Angionet rubrique SFMV : (http://www.angionet.org/1_SFMV/Optimev/index.htm) ou encore sur <http://www.optimev.net>. Le conseil scientifique y a mis en ligne des informations relatives au fonctionnement de l'étude : un diaporama de présentation de l'étude, un guide pour l'utilisateur, la lettre du président de la SFMV, le protocole complet tel qu'il a été retenu dans le cadre de l'appel d'Offre Régional du Programme Hospitalier de Recherche Clinique, enfin les contacts nécessaires.

DISCUSSION

La MTEV a changé de présentation au cours des 20 dernières années. De nombreux facteurs sont en cause : la population vieillit, de nouveaux moyens diagnostiques et thérapeutiques sont apparus, la connaissance des facteurs de risque et de l'histoire naturelle de la maladie a évolué (83, 84). Les médecins vasculaires contribuent de façon significative à une meilleure connaissance de la MTEV ; ils portent le diagnostic, initient le traitement, assurent le suivi au long cours. Il est naturel qu'un projet ambitieux concernant cette maladie soit issu de la Société Française de Médecine Vasculaire.

OPTIMEV est originale à plus d'un titre : choix du thème issu d'une société savante, rédaction collégiale du cahier d'observation à partir d'une analyse systématique de la littérature, utilisation d'un cahier d'observation électronique, monitoring en ligne, suivi longitudinal prospectif d'une cohorte de 10 000 patients suspects de MTEV, analyse des facteurs de risque.

Les résultats de l'étude OPTIMEV montreront comment appréhender le risque thromboembolique veineux en consultation. Les résultats de cette étude doivent fournir des renseignements inédits sur cette maladie. De nouveaux outils seront développés pour assister le praticien dans l'évaluation du risque de MTEV.

RÉFÉRENCES

1. FOWKES FJ, PRICE JF, FOWKES FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2003 ; 25 : 1-5.
2. COOMBS R. Venous thromboembolism caused 25,000 deaths a year, say MPs. *BMJ* 2005 ; 330 : 559.
3. HORLANDER KT, MANNINO DM, LEEPER KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med*, 2003 ; 163 : 1711-7.
4. BENARD E, LAFUMA A, RAVAUD P. Epidemiology of venous thromboembolic disease. *Presse Med*, 2005 ; 34 : 415-9.
5. PRANDONI P, LINSING AW, PRINS MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syn-

- drome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2004 ; 141 : 249-56.
6. KEARON C. Long-term management of patients after venous thromboembolism. *Circulation*, 2004 ; 110:110-8.
7. HANDLEY AJ. Low-dose heparin after myocardial infarction. *Lancet*, 1972 ; 2 : 623-4.
8. BRACH BB, MOSER KM, CEDAR L, MINTZER M, CONVERY R. Venous thrombosis in acute spinal cord paralysis. *J Trauma*, 1977 ; 17 : 289-92.
9. MCCARTHY ST, TURNER JJ, ROBERTSON D, HAWKEY CJ, MACEY DJ. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. *Lancet*, 1977 ; 2 : 800-1.
10. GEERTS WH, CODE KL, JAY RM, CHEN E, SZALAI JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1601-6.
11. ANDERSON FA, JR., WHEELER HB, GOLDBERG RJ, HOSMER DW, FORCIER A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med*, 1992 ; 152 : 1660-4.
12. WARWICK D, WILLIAMS MH, BANNISTER GC. Death and thromboembolic disease after total hip replacement. A series of 1162 cases with no routine chemical prophylaxis. *J Bone Joint Surg Br*, 1995 ; 77 : 6-10.
13. GOLDBERGER SZ, TAPSON VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol*, 2004 ; 93 : 259-62.
14. KYBLE PA, EICHINGER S. The risk of recurrent venous thromboembolism. *Vasa*, 2002 ; 31 : 163-6.
15. DALEN JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest*, 2002 ; 122:1440-56.
16. DALEN JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Treatment and prevention. *Chest*, 2002 ; 122 : 1801-17.
17. ANDERSON FA, JR., WHEELER HB, GOLDBERG RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*, 1991 ; 151 : 933-8.
18. GEERTS WH, HEIT JA, CLAGETT GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*, 2001 ; 119 : 132S-175S.
19. GINSBERG JS, WELLS PS, BRILL-EDWARDS P, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood*, 1995 ; 86 : 3685-91.
20. GOLDBERGER SZ. DVT Prevention: what is happening in the "real world"? *Semin Thromb Hemost*, 2003 ; 29 Suppl 1:23-31.
21. MACDONALD PS, KAHN SR, MILLER N, OBRAND D. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis. *J Vasc Surg*, 2003 ; 37 : 523-7.
22. WELLS PS, HIRSH J, ANDERSON DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet*, 1995 ; 345 : 1326-30.
23. RODGER MA, MASER E, STELLI I, HOWLEY HE, WELLS PS. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res*, 2005 ; 116 : 101-7.
24. CONSTANS J, BOUTINET C, SALMI LR, et al. Comparison of four clinical prediction scores for the diagnosis of lower limb deep venous thrombosis in outpatients. *Am J Med*, 2003 ; 115 : 436-40.
25. PRANDONI P, LINSING AW, PRINS MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med*, 2002 ; 137 : 955-60.
26. BONIFACI C, QUEHE I, DUPUY C, JANBON C, DAURES JP. Case control studies of the risk factors for deep-vein thrombosis in

- an adult population hospitalized in internal medicine. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 1997; 45 : 465-73.
27. CHRISTIANSEN SC, CANNegiETER SC, KOSTER T, VANDENBROUCKE JP, ROSENDAAL FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005 ; 293 : 2352-61.
 28. FLORDAL PA, BERGOVIST D, BURMARK US, LJUNGSTROM KG, TORNGREN S. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. The Fragmin Multicentre Study Group. *Eur J Surg*, 1996 ; 162 : 783-9.
 29. HANSSON PO, SORBO J, ERIKSSON H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med*, 2000 ; 160 : 769-74.
 30. HEIT JA, SILVERSTEIN MD, MOHI DN, PETTERSON TM, O'FALLON WM, MELTON LJ, 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*, 2000 ; 160 : 809-15.
 31. KYRLE PA, EICHINGER S. The risk of recurrent venous thromboembolism: the Austrian study on recurrent venous thromboembolism. *Wien Klin Wochenschr*, 2003 ; 115 : 471-4.
 32. PRANDONI P, LENSING AW, PRINS MR. Long-term outcomes after deep venous thrombosis of the lower extremities. *Vasc Med*, 1998 ; 3 : 57-60.
 33. SAMAMA MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*, 2000 ; 160 : 3415-20.
 34. SCHONAUER V, KYRLE PA, WELTERMANN A, et al. Superficial thrombophlebitis and risk for recurrent venous thromboembolism. *J Vasc Surg* 2003 ; 37 : 834-8.
 35. LAPORTE S, TARDY B, QUENET S, et al. The location of deep-vein thrombosis as a predictive factor for recurrence and cancer discovery after proximal deep-vein thrombosis. *Haematologica*, 2003 ; 88 : ELT08.
 36. DOUKETIS JD, CROWTHER MA, FOSTER GA, GINSBERG JS. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis? *Am J Med*, 2001 ; 110 : 515-9.
 37. KYRLE PA, MINAR E, BIALONCZYK C, HIRSCHL M, WELTERMANN A, EICHINGER S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med*, 2004 ; 350 : 2558-63.
 38. VAN DONGEN CJ, VINK R, HUTTEN BA, BULLER HR, PRINS MH. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2003 ; 163 : 1285-93.
 39. HEIT JA, MOHR DN, SILVERSTEIN MD, PETTERSON TM, O'FALLON WM, MELTON LJ, 3RD. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*, 2000 ; 160 : 761-8.
 40. EICHINGER S, WELTERMANN A, MINAR E, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med*, 2004 ; 164 : 92-6.
 41. BURA A, CAILLEUX N, BIENVENU B, et al. Incidence and prognosis of cancer associated with bilateral venous thrombosis: a prospective study of 103 patients. *J Thromb Haemost*, 2004 ; 2 : 441-4.
 42. SEINTURHER C, BOSSON JL, COLONNA M, IMBERT B, CARPENTIER PH. Site and clinical outcome of deep vein thrombosis of the lower limbs: an epidemiological study. *J Thromb Haemost*, 2005 ; 3 : 1362-7.
 43. FREZZATO M, TOSETTO A, RODEGHERO F. Validated questionnaire for the identification of previous personal or familial venous thromboembolism. *Am J Epidemiol*, 1996 ; 143 : 1257-65.
 44. BERGOVIST D. Low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery. *Br J Surg*, 2004 ; 91 : 965-74.
 45. BARRELLIER MT, BOSSON JL, VIGNON C, et al. Echo-Doppler for early diagnosis of deep venous thrombosis in orthopedic surgery and traumatology. A retrospective study of 1,647 patients. *J Mal Vasc*, 1994 ; 19 : 298-307.
 46. FLINN WR, SANDAGER GP, SILVA MB, JR., BENJAMIN ME, CERULLO LJ, TAYLOR M. Prospective surveillance for perioperative venous thrombosis. Experience in 2643 patients. *Arch Surg*, 1996 ; 131 : 472-80.
 47. TOOHER R, MIDDLETON P, PHAM C, et al. A systematic review of strategies to improve prophylaxis for venous thromboembolism in hospitals. *Ann Surg*, 2005 ; 241 : 397-415.
 48. GEERTS WH, PINEO GF, HEIT JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004 ; 126 : 338S-400S.
 49. POWERS SK, EDWARDS MS. Prophylaxis of thromboembolism in the neurosurgical patient: a review. *Neurosurgery*, 1982 ; 10 : 509-13.
 50. MISMETTI P, LAPORTE S, DARMON JY, BUCHMULLER A, DECOSUS H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg*, 2001 ; 88 : 913-30.
 51. LEE AY. Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Thromb Res* 2003 ; 110 : 167-72.
 52. SORENSEN HT, MELLEMKJAER L, STEFFENSEN FH, OLSEN JH, NIELSEN GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 1998 ; 338 : 1169-73.
 53. SORENSEN HT, MELLEMKJAER L, OLSEN JH, BARON JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2000 ; 343 : 1846-50.
 54. COGO A, BERNARDI E, PRANDONI P, et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med*, 1994 ; 154 : 164-8.
 55. TSAI AW, CUSHMAN M, ROSAMOND WD, HECKBERT SR, POLAKJF, FOLSON AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*, 2002 ; 162 : 1182-9.
 56. VERSO M, AGNELLI G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol*, 2003 ; 21 : 3665-75.
 57. THODYIIL PA, KAKKAR AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *Thromb Haemost*, 2002 ; 87 : 1076-7.
 58. GATT ME, PALTHEL O, BURSZYTN M. Is prolonged immobilization a risk factor for symptomatic venous thromboembolism in elderly bedridden patients? Results of a historical-cohort study. *Thromb Haemost*, 2004 ; 91 : 538-43.
 59. HEIT JA, MELTON LJ, 3RD, LOHSE CM, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc*, 2001 ; 76 : 1102-10.
 60. MISMETTI P, LAPORTE S. Thromboprophylaxis in acute medical patients: need for an implementation strategy. *Haematologica*, 2002 ; 87 : 673-5.
 61. MISMETTI P, LAPORTE S, SIMITSIDIS S, TARDY B, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfrac-

- tionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost*, 2000 ; 83 : 14-9.
62. SAMAMA MM, COHEN AT, DARMON JY, *et al*. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*, 1999 ; 341 : 793-800.
 63. HITT JA, O'FALLON WM, PETERSON TM, *et al*. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*, 2002 ; 162 : 1245-8.
 64. BOSSON JL, LABARERE J, SEVESTRE MA, *et al*. Deep vein thrombosis in elderly patients hospitalized in subacute care facilities: a multicenter cross-sectional study of risk factors, prophylaxis, and prevalence. *Arch Intern Med*, 2003 ; 163 : 2613-8.
 65. SAMAMA MM, DAHL OE, QUINLAN DJ, MISMETTI P, ROSENCHER N. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *Haematologica*, 2003 ; 88 : 1410-21.
 66. OGER E, LEROYER C, LE MOIGNE E, *et al*. The value of a risk factor analysis in clinically suspected deep venous thrombosis. *Respiration*, 1997 ; 64 : 326-30.
 67. WEILL-ENGERER S, MEAUME S, LAHLOU A, *et al*. Risk factors for deep vein thrombosis in inpatients aged 65 and older: a case-control multicenter study. *J Am Geriatr Soc*, 2004 ; 52 : 1299-304.
 68. KYRLE PA, EICHINGER S. Deep vein thrombosis. *Lancet*, 2005 ; 365 : 1163-74.
 69. VAN DER MEER FJ, KOSTER T, VANDENBROUCKE JP, BRIET E, ROSENDAAL FR. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost*, 1997 ; 78 : 631-5.
 70. ROSENDAAL FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*, 1999 ; 353 : 1167-73.
 71. QUEBE I, PERNEGIER TV, ZITOUN J, *et al*. Red blood cell methylfolate and plasma homocysteine as risk factors for venous thromboembolism: a matched case-control study. *Lancet*, 2002 ; 359 : 747-52.
 72. KIMMELIN JM, ALGRA A, GROBBEE DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ*, 2001 ; 323 : 131-4.
 73. RAY JG, MAMDANI M, TSUYUKI RT, ANDERSON DR, YTO EL, LAUPACIS A. Use of statins and the subsequent development of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med*, 2001 ; 161 : 1405-10.
 74. RIDKER PM, GOLDHAHER SZ, DANIELSON E, *et al*. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2003 ; 348 : 1425-34.
 75. ZORNBERG GL, JICK H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. *Lancet*, 2000 ; 356 : 1219-23.
 76. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*, 2000 ; 355 : 1295-302.
 77. DECOUSUS H, LEZOROVICZ A, PARENT F, *et al*. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med*, 1998 ; 338 : 409-15.
 78. GRUEL Y. Heparin-induced thrombocytopenia. Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Rev Med Interne*, 2004 ; 25 : 35-45.
 79. HAGG S, SPIGSET O. Antipsychotic-induced venous thromboembolism: a review of the evidence. *CNS Drugs*, 2002 ; 16 : 765-76.
 80. KEARON C, GINSBERG JS, KOVACS MJ, *et al*. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2003 ; 349 : 631-9.
 81. YANG CC, JICK SS, JICK H. Statins and the risk of idiopathic venous thromboembolism. *Br J Clin Pharmacol*, 2002 ; 53 : 101-5.
 82. KUIZ X, KAHN SR, ABENHAIM L, *et al*. Chronic venous disorders of the leg: epidemiology, outcomes, diagnosis and management. Summary of an evidence-based report of the VEINES task force. Venous Insufficiency Epidemiologic and Economic Studies. *Int Angiol*, 1999 ; 18 : 83-102.
 83. GOLDHAHER SZ, ELLIOTT CG. Acute pulmonary embolism: part II: risk stratification, treatment, and prevention. *Circulation*, 2003 ; 108 : 2834-8.
 84. GOLDHAHER SZ, ELLIOTT CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation*, 2003 ; 108 : 2726-9.

Annexe 1. Le comité scientifique

JL Bosson, S Brin, P Carpentier, J Constans, M Degeilh, B Deslandes, I Elgrishi, J Labarere, P Lanoye, JP Laroche, P LeRoux, O Pichot, I Quééré, MA Sevestre.

Annexe 2. Liste des Investigateurs

BRESSOLLETTE Luc ; DIARD Antoine ; LAROCHE Jean-Pierre ; PARADIS Hélène ; TAMBOSCO Anne ; PAILLARD Odile ; GRANGE Claire ; LENOIR Florence ; BOSSON Jean-Luc ; GAILLARD Catherine ; PICHOT Olivier ; DUPAS Stéphane ; ESCOFFIER Christian ; MORZOL Bernard ; BOSSELOT Jean-Louis ; KUNTZ Paul-Hervé ; CAYMAN Richard ; LELIMOUZIN Yann-Valéry ; BAUD Jean-Michel ; NEAUME Nicolas ; KUBINA Jean-Manuel ; FLAMBART Michèle ; BETTAREL-BINON Catherine ; HAROCHE Frédéric ; HUGON Vincent ; BERREMILI Toufik ; SEINTURIER Christophe ; DEHANT Véronique ; COGET Philippe ; DIAMAND Jean-Marc ; MISEREY Gilles ; BARRELLIER Marie-Thérèse ; LE ROUX Philippe ; LANOYE Patrick ; GENRE Olivier ; DEGEILH Maryse ; CONSTANS Joël ; ROSET-CACCIUTOLO Marie-Anne ; ELHARAR BERGO Corinne ; LE FRANCOY Véronique ; DUC-MAUGE Christophe ; PETIT Alain ; BEYSSIER WEBER Laurence ; TRIBOUT Bruno ; LAMOUROUX Jean-Philippe ; SPRYNGER Muriel ; BAZZI Carole ; CHAMU Pascale ; LEBRUN Didier ; MASSON-CALVAYRAC Dorothée ; SCHENONE-WITMEYER Agnès ; PONCHAUX-CREPIN Francine ; THIEL Hélène ; CARLO Christian ; DURERO Sabine ; TRAN VAN Stéphanie ; BEQUEREL Christine ; BUISSON-BRALY Sylvie ; DARGAUD Yésim ; NINET Jacques ; VAUDAIN Myriam ; MONSALLIER Jean-Michel ; AUDIN Jean-Pierre ; TOFFIN Luc ; ROGER Benoit ; MARTIN Myriam ; GINESTET AUGÉ Marie-Christine ; MARTIN-POULET Marie-Laure ; LAUSECKER Michel ; RAPONSKY Janelle ; COLSON Didier ; POIRAUT François ; GROGNET-LENNE Bénédicte ; PARES Georges ; DUBOIS-PACQUE Nicole ; PEAN Marie-Françoise ; GOY Pierre-François ; MADEC-BOUGEARD Geneviève ; FILALI Mounir ; BRISOT Dominique ; CANAPLE Mathias ; ELBHAR Chantal ; ROUSSIN Yann ; QUASHIE Constant ; COUPE Marlène ; PENET Bertrand ; DADON Michel ; BARRIERE Jean-Louis ; DE HEREDIA Marie-Pierre ; BUCCI François ; DE HEREDIA François-Xavier ; DUPREY Alain ; VIARD Alain ; DELTOMBE Bertrand ; ROUYER Olivier ; SANNIER Béatrice ; RASTEL Didier ; CUENOT Anne-Marie ; LAFFONT Joëlle-Yvette ; COUZAN Serge ; COLONNA Anne ; COPPE Gérard ; HECQUET Annie ; DECAMPS LE CHEVOIR Joëlle ; VAVASSEUR Isabelle ; CAPOULADE Philippe ; CAZAILLON Sophie ; ZECH-GELB Alexandra ; DELHOUME LAJOIE Dominique ; TOURVIEILLE Isabelle ; BAILLY Philippe ; SOULIER-SOTTO Virginia ; SAUVET OLIVIERO Michelle ; GANICHOT Françoise ; JURUS Christine ; NEDEY Charles ; TISSOT Anne ; GARNIER Florence ; BARBE-ROTHIER Geneviève ; THIOUB Cheikhou ; GASPARI Philippe ; GASPARI GÉRALDINE ; OUVRY Pierre ; BOISSIER Christian ; FEASSON Séverine ; GOSSÉLIN Antoine ; DEFOUILLOY Isabelle ; KNAUER Vincent ; TERRIAT Béatrice ; SATGER Bernadette ; YVER Jacqueline ; FONTAINE Michelle ; MAHOUX Delphine ; BRYON Dominique ; AVILES Christine ; GERARD Jean-Luc ; HOGUIN Philippe ; VAGLIO Jean-Pierre ; LEFTHERIOTIS Georges ; PERRIER Bruno ; PETETIN Fabienne ; MEXME Monique ; PULCI Stéphane ; NAZEYROLLAS LUPORSI Roselyne ; BAUDOIN Patrice ; BOUTAMI Caroline ; TACHOT Yves ; DE SEZE GODEFROY Isabelle ; MARCHAND Jean-Marie ; COUTURE-GERARDIN Dominique ; CACAREGT-BOURDENX Véronique ; LECOCC Jean-Michel ; DELATTRE Sylvie ; QUERE Isabelle ; BRAVETTI Gérard ; GAGNIERE-MARSOIN Marie-Christine ; RACZKA MOREAU Véronique ; CAZANAVE Alain ; JEUFRAX Anne ; SBY Jean-Claude ; CAMUZAT Jean-Patrice ; DELHOUME Claudette ; SASSIM-MARQUEZ Virginia ; AIDANE Paul ; FERAUD Brigitte ; CHANTEREAU Philippe ; HALLER Claude ; THEBAUT Pascal ; FESOLOWICZ Michel ; GODILLON PRALORAN Odile ; DESSIRIER Jean-Bernard ; TALAR Mébarka ; SADOUN Symon ; MOLLET Sophie ; MONNIN JACQUOT Anne ; CHAMPION Olivier ; DROUET Pascale ; LEMOINE Jean-François ; VIARD Bertrand ; RATTANI Samina ; STIRNEMANN Christine ; VINCENTI Marie-Claude ; PUGET Catherine ; ZULTAK Bénédicte ; DEUDON Pascal ; HALLIGON Jean ; TERVER Isabelle ; ZAPPULLA Christine ; CUMIN Marie-Charlotte ; ANTOINE Claude ; BRACHET Agnès ; BALLOUL Fatsah ; MARCY Laurent ; ROCCA Daniel ; PAVEC Eric ; MOIRANT Cyrille ; BUREAU DU COLOMBIER Pascale ; BOYADJIAN Marie ; BOUCHET Jacques ; TONTI Franco ; RIOM Hervé ; HAIMOVICI Joseph ; BOUCHER Martine ; POUMARÉDE Dominique ; LOUIS Patrick ; LOUIS-VERGER-HIARD Stéphanie ; RENAULT HOVASSE Hélène ; LAMPEL Marion ; DOUCHE Mostafa ; MORIN Isabelle ; RONCERAY Philippe ; VERHULSEL Irène ; BRUNEL Catherine ; MATELOT Nicolas ; GENAY Patrick ; RICHARD Sylvie ; BANNIER Annie ; JEANTEUR GONZALEZ Laurence ; AMARA Hamid ; HANRION-DUVAL Jacqueline ; MORET Laurence ; RENAUDIN Jean-Marc ; BRIANT LEGER Christine ; BRUN Monique ; KISZELNIK Richard ; BOIS JANICOT Dominique ; STEINBACH Jean-Cristophe ; MOLLARD Jean-Marc ; LEGARCON Patrice ; MOUILLOT Eric ; PORCENE Jean-André ; MUFFET Muriel ; LETURCQ Gérard ; DEHAUT Saveria ; VIONNET-FUASSET Michèle ; LE GOFF Roger ; LUREL Didier ; CHANTREL Frédéric ; JEANGORGES Bernard ; BOUTIN Jean-Yves ; BOSLER Frédéric ; LAMAIZIERE Yves ; WALTER Klaus ; TARABAY Véronique ; MERSEL Tahar ; LUMINEAU GILBERT Valérie ; QUEHE Philippe ; LONG Anne ; MEMETEAU François ; CAILLARD Philippe ; LUCAS Joël ; DANCHAUD Laurence ; SCHMITT Cathie ; LEGER Philippe ; SICA Mario ; LONDE Jean-François ; BALME Vincent ; CAMINZULI Maryse ; VILLEMUR Béatrice ; IMBERT Bernard ; CHEVRIER Elisabeth ; PAOLI-CAZANAVE Géraldine ; CADENE Agnès ; POGGI Jean-Noël ; DEFIVES Brigitte ; REIGNIEZ Christel ; SALAMA Corinne ; GUILHEM CANTALA Nathalie ; BALDASSINI-ESQUIS Anne-Laure ; PHILIPPE Regis ; ROULLET Jean-Claude ; LEGAGNEUX Annie ; LEGAGNEUX Michel ; LE BESCOND Danièle ; TRAN BARBIER Claudine ; DELANNOY Raynald ; PIERRU Marie-Christine ; CARRIERE Philippe ; CHARREYRON Christine ; GARBIT Christine ; LEMOUSSU Nicolas ; VAUTARD VIGAN Danièle ; DAUSSIN Jean-Luc ; DE MIRMAN Christophe ; DE LA LANCE Marie-Noëlle ; YVORRA Hubert ; BRUCKERT Geneviève ; CHASTAGNER Catherine ; BLAISE Sophie ; MAZLOUM Wassim ; CAILLARD Philippe ; SIMON MOMEGE Béatrice ; SEVESTRE Marie-Antoinette ; BENSOUSSAN Léon Claude ; MARTINOT Pierre ; PERRIN Anne-Marie ; INVERNIZZI Claudine ; ALAN Claude ; BENARD NUBER Aïx ; BAIETTO Marina ; MEICLER Pascal ; GILBERT Pascale ; NGUYEN VAN Valérie ; VALLECALLE SHINTU Annie ; DEMIOT Bernard ; PARPELX Valérie ; TOUCHARD Didier ; HILTBRAND Bernard ; JOUBIN Elisabeth ; BAUVIN GOASGUEN Nathalie ; GAUTIER Hubert ; AGACHE Aude ; POULAIN VEYRE Corinne ; BENOIT Hervé ; AUGUSTE Ingrid ; GARCIA SERRANO Adeline ; FRECHINOS Christian ; DUTARTRE Thierry ; GIORDANA Pascal ; DUMESNIL Didier ; ZIZKA Violaine ; WEIBEL SHAH Stephan ; DUFRESNE DE VIREL Claire ; ISCOVICI Xavier ; DAMOUR Jean-François ; HUSSON Catherine ; DUMONT Gérard ; JOUEN Eric ; WALLON Paul ; LEHODEY Yves ; CHABOD Christiane ; SANTACREU Manuela ; SEILLER Christian ; ROCCHI Jean-Paul ; CUSTOZA Emmanuel ; CUEFF Christine ; FAVA Paul ; CHOQUENET Clarisse ; HELEINE Patrick ; SAINT CYR Charles ; BOULANGER WEILL Jean-Charles ; MARIE Didier ; BEAUGRAND Pascale ; ROUSSIN PIGNEROL Isabelle ; BRACON Jean-François ; TOUATI Natacha ; BIRO Christine ; AMRI Khalid ; KELLER Anne ; QUELLIER MOULIS Marianne ; PURSER Christine ; GILLET Jean-Luc ; FAISSE Pascale ; TAVEAU Jean-François ; SAADOUN Ange-Marc ; EID Antoine ; KHARBOUTLI Laurence ; SAÏDANI Sandrine ; FERRE BONET David ; ALLART Jean-Dominique ; MULLER Sébastien ; MURAT Sandrine ; VASSEUR Claire ; HERCEK Muriel ; OLIVE Karine ; GADENNE-CHRIARD ; CAMBOU Jean-Pierre ; DAVINROY Michel ; DARIE Christian ; STEIDEL Marie ; POULAIN Caroline ; VESIN Claire.

III.2. L'étude OPTIMEV

III.2.1. OPTIMEV : Justification et présentation du protocole⁶⁴

La justification du protocole a été présentée dans le chapitre précédent où l'on a pu montrer que la maladie thrombo-embolique veineuse était une affection fréquente ubiquitaire, d'expression clinique très variée, de gravité potentielle importante, et que les facteurs de risque de cette maladie ont changé au cours des 30 dernières années.

Même si nous disposons d'essais thérapeutiques et d'un certain nombre d'études épidémiologiques sur la maladie thromboembolique veineuse, de nombreuses questions restent posées et en particulier en France, il y a peu de travaux épidémiologiques sur ce thème. L'objectif principal de l'étude OPTIMEV a été de redéfinir et de préciser la place actuelle des différents facteurs de risque de la maladie thrombo-embolique veineuse, notamment lorsqu'ils sont accessibles à un interrogatoire soigneux, afin de prendre en compte les changements survenus au cours du temps et d'évaluer, d'autre part, la fréquence des thromboses et/ou embolies pulmonaires chez des patients porteurs de ces facteurs de risque.

Méthodes

L'étude OPTIMEV est une étude prospective, multicentrique, nationale avec suivi longitudinal portant sur 8256 patients adressés à 359 médecins vasculaires pour suspicion clinique de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV). Ces patients ont été inclus sur une période de 15 mois, en France (entre novembre 2004 et janvier 2006). Les médecins participant devaient inclure les patients se présentant à la consultation (hôpital, clinique, ou cabinet privé) de façon consécutive, et ce durant plusieurs périodes de l'année, afin d'éviter un biais saisonnier. Les médecins participants remplissaient de façon extemporanée un cahier d'observation électronique constitué d'un recueil de données cliniques, basées principalement sur l'interrogatoire, en ce qui concerne les facteurs de risque, le traitement en cours, les antécédents médicaux et chirurgicaux du patient. Secondairement, une fois que les examens complémentaires avaient été réalisés selon l'habitude du médecin, les résultats étaient

recupérés et inclus également dans le cahier d'observation électronique. Le recueil des facteurs de risque et des signes cliniques du patient a été élaboré, de manière collaborative, avec tous les représentants des Associations Régionales de Médecine Vasculaire (ARMV) au cours du forum qui s'était tenu à Dijon en 2004.

Ensuite, une analyse systématique des publications de langue française et anglaise a été conduite pour recenser les facteurs de risque connus et les inclure dans le cahier d'observation. Les articles ont été identifiés parmi les publications indexées à la base bibliographique Medline entre 1972 et 2005 à l'aide des mots clés suivants : « thromboembolism », « venous thrombosis », « pulmonary embolism », ainsi que « risk factors ». Le MeSH a également été consulté pour affiner la recherche des mots clés nécessaires. Les abstracts de la totalité des articles identifiés ont été lus par deux des auteurs du protocole (Jean Luc BOSSON, Marie Antoinette SEVESTRE), de façon indépendante. 84 publications ont été jugées pertinentes. Les données ont été extraites par deux des auteurs à l'aide d'une grille de lecture standardisée. Par la suite, les données de l'interrogatoire de l'examen clinique et les résultats des explorations ont été transmis au CIC de Grenoble, via un cahier d'observation électronique. Cette façon de procéder a permis un contrôle de qualité en temps réel, un mode de présentation agréable, une gestion des données plus facile. Une fois les informations recueillies, les attachés de recherche clinique du CIC de Grenoble ont effectué un suivi téléphonique de tous les patients avec diagnostic de MTEV et d'une partie des « patients témoins » qui ont été tirés au sort. Ce suivi a été effectué à 3 mois, 6 mois, 1 an, 2 ans et 3 ans. Pour chaque patient positif, un témoin sans MTEV a fait l'objet du même suivi téléphonique après tirage au sort et appariement sur le centre et la période d'étude.

Organisation de l'étude

Le promoteur de l'étude est la Société Française de Médecine Vasculaire. L'organisation a été confiée au centre d'investigation clinique du CHU de Grenoble. Cette étude a reçu un soutien financier du Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2004 et du laboratoire Sanofi-Aventis qui a fourni un soutien logistique.

Un comité scientifique indépendant a été mis en place pour veiller au bon déroulement de l'étude et décider de l'utilisation des données recueillies. Ce comité était constitué de 10 membres de la SFMV, 2 membres du laboratoire Sanofi-Aventis et de membres du CIC de Grenoble.

Le traitement des données a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et de Liberté.

L'étude Optimev a été enregistrée sur clinicaltrials.gov sous le n° NCT00670540. Les objectifs définis a priori étaient les suivants :

1) Les différents types MTEV (TVP, EP, TVS) ont-ils la même signification clinique ?

2) Est il utile de connaître l'histoire clinique (Antécédents) des patients suspects de MTEV ?

3) Les personnes âgées ont-elles des facteurs de risque spécifiques ?

4) Un traitement préventif modifie-t-il le niveau de risque et la présentation clinique ?

5) Les examens para-cliniques sont ils applicables chez les patients externes et/ou hospitalisés ?

6) Les patients à haut risque (chirurgie, grossesse) sans symptôme sont ils à bas risque de développer une thrombose ?

7) Evaluation et suivi des patients avec suspicion clinique et tests négatifs ?

Les questions auxquelles nous avons répondu ont donc été définies a priori (hypothèse énoncée avant les résultats de l'étude) dans un effort de rigueur scientifique et de transparence quant aux objectifs.

Au total, l'étude OPTIMEV est une étude épidémiologique sur les facteurs de risque, la prévalence, les formes cliniques et la prise en charge actuelle de la maladie

thrombo-embolique veineuse en France. Cette étude d'analyse des facteurs de risque de suivi longitudinal a permis une approche nouvelle de cette maladie, notamment afin de redéfinir et de préciser la place actuelle des différents facteurs de risque, accessibles à l'interrogatoire, de déterminer si un même modèle peut être utilisé pour l'évaluation du risque de thrombose, quelle que soit la topographie de celle-ci, de développer des outils de prédiction du risque thrombo-embolique spécifique en médecine libérale et en médecine hospitalière et enfin, d'évaluer les outils nécessaires au diagnostic.

III.2.2. OPTIMEV : résultats et analyse des formes cliniques

Résultats de l'étude OPTIMEV

Au total, 8256 patients ont été inclus dont 3263 en automne, 2554 en hiver, 1518 au printemps et 921 en été. 724 patients ont été exclus de l'analyse du fait de la découverte d'un critère d'exclusion après inclusion (n=17) ou d'un diagnostic de thrombose veineuse profonde du membre supérieur (n=78), ou d'un diagnostic positif de thrombose veineuse superficielle (n=599), ou d'un événement clinique de MTE durant un suivi à très court terme (faux négatif : n=16), ou encore de difficultés techniques à confirmer ou exclure le diagnostic de MTEV (n=14). L'analyse de la population est exposée dans la figure suivante :

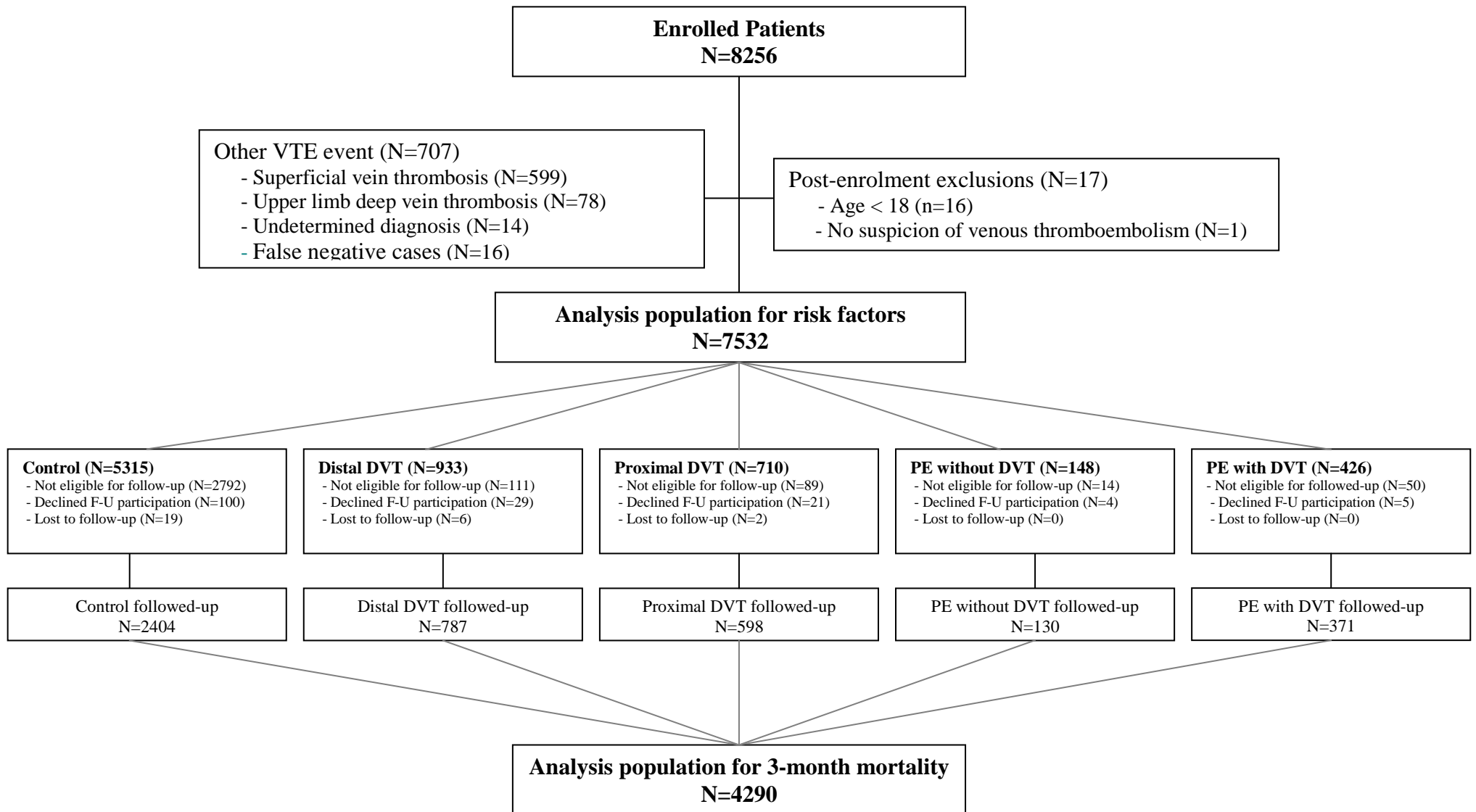


Figure 7 : Répartition des patients inclus dans OPTIMEV selon le type de MTEV

De ce fait, l'étude la population et de ses facteurs de risque a concerné 7532 patients avec une valeur moyenne de 8 patients inclus par médecin (interquartile, 3 - 25). L'âge moyen était de 65 ans (IQR, 50-77 ans), 2923 patients, soit 39% étaient des hommes, 2925 patients étaient hospitalisés (39%). 1884 patients (25%) avaient un antécédent de maladie thromboembolique veineuse. (Ces résultats sont montrés dans le tableau 7).

Characteristics	Control n (%)	Distal DVT	Proximal DVT	PE with DVT	PE without DVT	OPTIMEV population
	5315 (70.6)	933 (12.4)	710 (9.4)	426 (5.7)	148 (2.0)	7532 (100)
Age (median, range) (years)	64 (49 - 77)	62 (47 - 74)	69 (52 - 78)	73 (59 - 80)	65 (51 - 76)	65 (50 - 77)
- Age <= 50	1467 (28)	274 (29)	161 (23)	59 (14)	33 (22)	1994 (26)
- Age [51 - 75]	2352 (44)	456 (49)	314 (44)	191 (45)	74 (50)	3387 (45)
- Age > 75	1494 (28)	203 (22)	235 (33)	176 (41)	41 (28)	2149 (29)
Men	1931 (36)	390 (42)	339 (48)	199 (47)	64 (43)	2923 (39)
Inpatients	2103 (40)	256 (27)	174 (25)	274 (64)	118 (80)	2925 (39)
Anticoagulant treatment	1400 (26)	225 (24)	120 (17)	91 (21)	25 (17)	1861 (25)
<i>Transient risk factors for venous thromboembolism</i>						
Bed confinement	842 (16)	172 (18)	143 (20)	83 (19)	21 (14)	1261 (17)
Paralysis or recent plaster immobilization of the lower extremities	131 (3)	85 (9)	22 (3)	15 (4)	1 (1)	254 (3)
Travel	91 (2)	57 (6)	26 (4)	13 (3)	4 (3)	191 (3)
Surgery <= 45 days	744 (14)	203 (22)	87 (12)	51 (12)	22 (15)	1107 (15)
Acute respiratory failure or COPD exacerbation or NYHA class III or IV CHF	238 (4)	41 (4)	61 (9)	48 (11)	14 (9)	402 (5)
Pregnancy	138 (3)	8 (1)	9 (1)	4 (1)	2 (1)	161 (2)
Acute infectious disease	166 (3)	15 (2)	14 (2)	13 (3)	7 (5)	215 (3)

Tableau 8 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude OPTIMEV

Characteristics	Control	Distal DVT	Proximal DVT	PE with DVT	PE without DVT	OPTIMEV population
	5315 (70.6)	933 (12.4)	710 (9.4)	426 (5.7)	148 (2.0)	7532 (100)
<i>Chronic risk factors for venous thromboembolism, No. (%)</i>						
Personal history of DVT or PE	1201 (23)	271 (29)	244 (34)	132 (31)	36 (24)	1884 (25)
Family history of DVT or PE	745 (14)	177 (19)	119 (17)	64 (15)	12 (8)	1117 (15)
Malignant neoplasm	537 (10)	104 (11)	142 (20)	76 (18)	32 (22)	891 (12)
Varicose veins	1253 (24)	217 (23)	153 (22)	84 (20)	19 (13)	1726 (23)
Hormone therapy contraception	125 (2)	57 (6)	36 (5)	9 (2)	10 (7)	237 (3)
HRT	66 (1)	18 (2)	5 (1)	4 (1)	1 (1)	94 (1)
Obesity	811 (15)	115 (12)	84 (12)	66 (15)	27 (18)	1103 (15)

Data are number (%) unless otherwise indicated.

COPD - chronic obstructive pulmonary disease

CHF - congestive heart failure

DVT - deep vein thrombosis

PE - pulmonary embolism

HRT – hormone replacement therapy

Tableau 8 (suite) : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude OPTIMEV

Le diagnostic de maladie thromboembolique veineuse a été éliminé chez 5315 patients (71%) qui ont donc servi de « contrôles ». Un total de 2217 patients (29%) étaient des cas positifs de MTE dont 933 thromboses veineuses distales isolées (12%), 710 thromboses proximales (9.4%), 426 embolies pulmonaires avec thrombose veineuse profonde (5.7%) et 148 embolies pulmonaires sans thrombose veineuse profonde (2%). Parmi les 933 cas positifs de thrombose veineuse distale isolée, 476 présentaient une thrombose veineuse profonde des veines tibiales postérieures ou fibulaires et 457 présentaient des thromboses veineuses musculaires soléaires ou gastrocnémiennes. Les suspicions d'embolie pulmonaire ont été confirmées par réalisation d'un angioscanner spiralé chez 283 patients, d'une scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion chez 148 patients, et d'une angiographie pulmonaire chez trois patients.

En ce qui concerne les 140 derniers patients, le diagnostic positif d'embolie pulmonaire était basé sur la présence d'une thrombose veineuse profonde proximale à l'écho Doppler associée à des signes cliniques d'embolie pulmonaire.

Parmi les 426 cas d'embolie pulmonaire avec thrombose veineuse profonde, 264 avaient une thrombose veineuse proximale, 150 une thrombose veineuse distale profonde, 6 avaient une thrombose veineuse du membre supérieur et 6 une thrombose veineuse de la jonction saphéno-fémorale. Parmi les 429 patients pour lesquels le diagnostic d'embolie pulmonaire pouvait être déterminé précisément, 35 (15/285 soit 5%) des patients avec embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde et 20/142 soit 14% des patients avec embolie pulmonaire sans thrombose veineuse, ($p < 0.01$) avaient une embolie pulmonaire isolée sous segmentaire.

Le sexe masculin, la présence d'un cancer, un antécédent personnel de maladie thrombo-embolique veineuse, une contraception hormonale, et un long voyage, étaient des facteurs de risque indépendants pour toute forme de maladie thromboembolique veineuse alors qu'à l'inverse, des varices, une infection aiguë, un traitement hormonal substitutif, l'obésité et la grossesse n'étaient associés avec aucune forme de maladie thromboembolique veineuse (ces résultats sont exposés tableau 8).

	Isolated distal DVT (N=933)	Proximal DVT (N=710)	PE with DVT (N=426)	PE without DVT (N=148)
Age [51 - 75]	1.2 (1.0 – 1.5); P=0.06	1.3 (1.0 – 1.7); P=0.04	1.8 (1.3 – 2.6); P<0.01	1.5 (0.9 – 2.5); P=0.16
Age > 75	1.0 (0.8 – 1.3); P=0.82	1.8 (1.4 – 2.4); P<0.01	2.7 (1.9 – 3.9); P<0.01	1.2 (0.7 – 2.1); P=0.58
Men	1.7 (1.4 – 2.1); P<0.01	2.7 (2.2 – 3.4); P<0.01	1.8 (1.3 – 2.6); P<0.01	2.0 (1.0 – 4.3); P=0.07
Personal history of DVT or PE	1.8 (1.5 – 2.1); P<0.01	2.3 (1.9 – 2.8); P<0.01	1.8 (1.4 – 2.3); P<0.01	1.7 (1.1 – 2.6); P=0.02
Family history of DVT or PE	1.4 (1.1 – 1.7); P<0.01	1.4 (1.1 – 1.8); P<0.01	1.5 (1.1 – 2.1); P=0.02	0.7 (0.4 – 1.3); P=0.26
Bed confinement	2.0 (1.6 – 2.5); P<0.01	2.4 (1.9 – 3.1); P<0.01	1.4 (1.1 – 1.9); P=0.02	0.6 (0.4 – 1.1); P=0.10
Travel	4.0 (2.7 – 5.9); P<0.01	2.0 (1.2 – 3.4); P<0.01	2.7 (1.3 – 5.3); P<0.01	2.1 (0.7 – 6.9); P=0.20
Paralysis or recent plaster immobilization of the lower extremities	5.9 (4.2 – 8.3); P<0.01	2.6 (1.5 – 4.3); P<0.01	2.6 (1.4 – 4.8); P<0.01	0.3 (0.04 – 2.5); P=0.28
Surgery <= 45 days	2.5 (2.0 – 3.1); P<0.01	1.4 (1.0 – 1.8); P=0.04	1.2 (0.9 – 1.8); P=0.24	1.7 (1.0 – 3.0); P=0.05
Malignant neoplasm	1.5 (1.2 – 1.9); P<0.01	3.3 (2.6 – 4.2); P<0.01	1.6 (1.2 – 2.2); P<0.01	1.7 (1.1 – 2.7); P=0.02
Hormone therapy	3.8 (2.6 – 5.7); P<0.01	5.0 (3.1 – 8.0); P<0.01	2.5 (1.1 – 5.6); P=0.02	6.3 (2.5–15.6); P<0.01
Acute respiratory failure or COPD exacerbation or NYHA class III or IV CHF	1.3 (0.9 – 1.9); P=0.16	2.7 (1.9 – 3.9); P<0.01	2.1 (1.4 – 3.1); P<0.01	1.8 (0.9 – 3.3); P=0.07
Obesity	0.8 (0.6 – 1.0); P=0.09	0.9 (0.7 – 1.2); P=0.39	1.0 (0.7 – 1.4); P=0.98	1.5 (0.9 – 2.3); P=0.12

Pregnancy	0.6 (0.3 – 1.2); P=0.13	1.4 (0.7 – 2.9); P=0.39	0.7 (0.2 – 2.1); P=0.54	0.8 (0.2 – 3.5); P=0.72
HRT	1.8 (1.0 – 3.2); P=0.06	0.9 (0.3 – 2.4); P=0.80	1.2 (0.4 – 3.7); P=0.72	0.9 (0.1 – 8.8); P=0.95
	Isolated distal DVT (N=933)	Proximal DVT (N=710)	PE with DVT (N=426)	PE without DVT (N=148)
Acute infectious disease	0.7 (0.4 – 1.3); P=0.28	1.0 (0.5 – 1.8); P=0.95	0.7 (0.4 – 1.3); P=0.30	1.2 (0.5 – 2.8); P=0.67
Varicose veins	1.0 (0.8 – 1.2); P=0.66	0.7 (0.6 – 0.9); P<0.01	0.9 (0.7 – 1.2); P=0.60	0.6 (0.4 – 1.1); P=0.10

Odds ratios were estimated using random intercept multivariable logistic regression models adjusting for anticoagulant therapy and inpatient versus outpatient status

Tableau 9 : Odds ratios ajustés (IC95%) pour les facteurs de risque associés aux différentes formes de MTEV

Une chirurgie réalisée dans les 45 jours précédant la suspicion de thrombose était un facteur indépendant pour toute forme de maladie thromboembolique veineuse sauf pour l'embolie pulmonaire avec thrombose veineuse profonde. Des thromboses distales isolées de même que les thromboses veineuses profondes proximales avaient le même profil de facteur de risque sauf pour l'âge qui n'était pas associé avec la survenue d'une thrombose veineuse profonde distale.

L'embolie pulmonaire avec thrombose veineuse profonde était associée à des facteurs de risque classiques alors que l'embolie pulmonaire sans thrombose veineuse profonde n'était pas associée à l'âge, ni à l'immobilisation, ni à une histoire familiale de maladie thrombo-embolique veineuse ou une immobilisation des membres inférieurs due à une paralysie ou à un plâtre.

Au total, 4290 patients ont été suivis au moins pendant 3 mois.

Les courbes de Kaplan Meier montraient à trois mois, 96% de survie pour les contrôles (IC95%, 95-97), 95% de survie pour les thromboses veineuses distales isolées (IC95%, 94-97), 92% pour les thromboses veineuses profondes proximales (IC95%, 89-94), 87% de survie pour les thromboses veineuses profondes avec embolie pulmonaire (IC95%, 83-90) et 95% de survie pour les EP sans TVP (IC95%, 90-98).

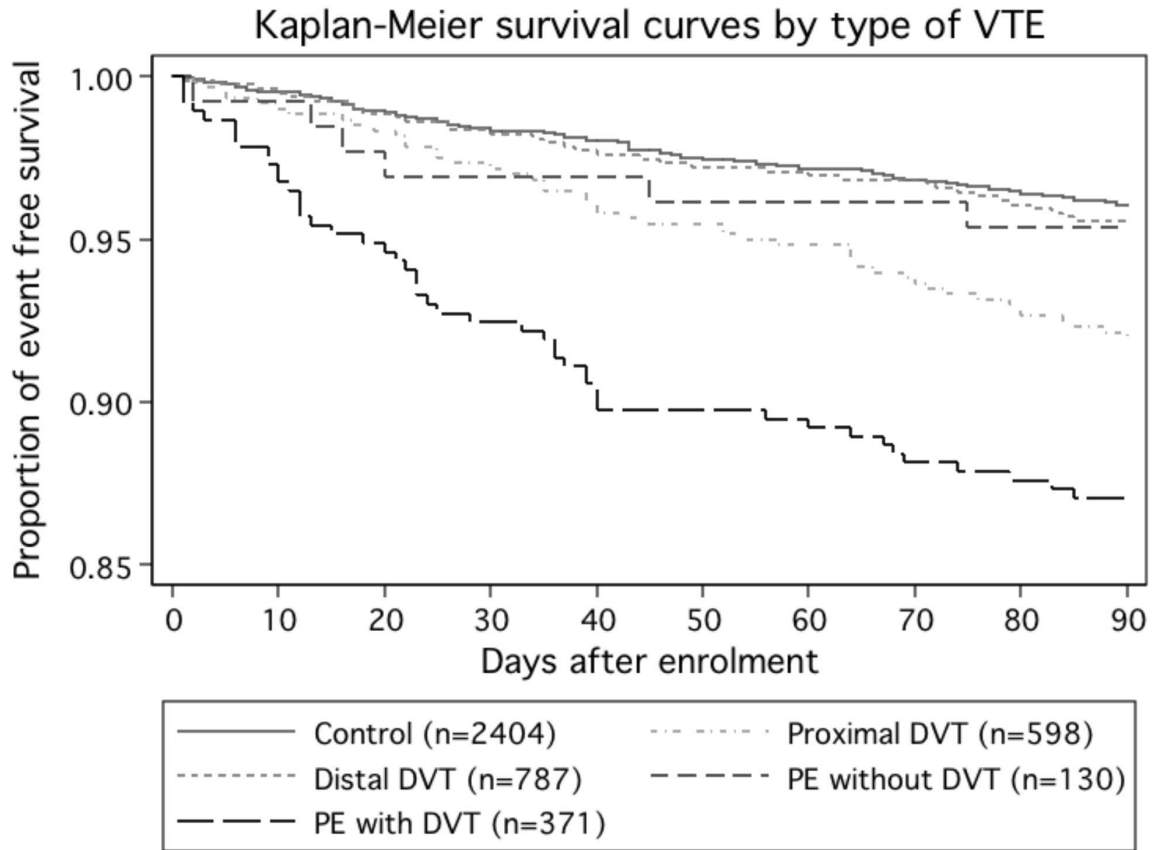


Figure 8 : Courbes Kaplan Meier à 3 mois des patients inclus dans l'étude OPTIMEV

Dans l'analyse multivariée, après ajustement des facteurs pronostiques, l'existence d'une thrombose veineuse profonde proximale et une embolie pulmonaire avec thrombose veineuse profonde proximale étaient associées de façon indépendante à une augmentation du risque de décès alors qu'une thrombose veineuse profonde distale ou une EP sans TVP ne l'était pas (tableau 9).

Patient group	Deaths/total (%)	Unadjusted Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Distal DVT	35/787 (4.4%)	1.2 (0.8 - 1.8)	0.34	1.1 (0.7 - 1.7)	0.59
Proximal DVT	48/598 (8.0%)	2.3 (1.6 - 3.3)	< 0.01	1.6 (1.1 - 2.3)	0.01
PE with DVT	48/371 (12.9%)	2.6 (1.8 - 3.7)	< 0.01	2.1 (1.4 - 3.0)	< 0.01
PE without DVT	6/130 (4.6%)	0.7 (0.3 - 1.7)	0.46	0.5 (0.2 - 1.1)	0.08
Control group	95/2404 (4.0%)				

CI – confidence interval

Tableau 10 : Mortalité à 3 mois selon la forme de MTEV

Nous avons présenté les résultats globaux de la population d'OPTIMEV et nous allons maintenant détailler les résultats que nous avons obtenus selon le type de population et le mode de présentation.

L'article suivant détaille les spécificités des patients atteints d' EP
selon qu'ils sont porteurs ou non d'une thrombose veineuse
profonde des membres inférieurs



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ORIGINAL ARTICLE

Clinical presentation and mortality in pulmonary embolism: The Optimev study

Présentation clinique et mortalité de l'embolie pulmonaire : les données de l'étude Optimev

M.-A. Sevestre^{a,b,*}, C. Quashié^c, C. Genty^{a,d}, C. Rolland^{a,d},
I. Quéré^e, J.-L. Bosson^{a,d}, for the Optimev study investigators

^a TheMAS TIMC UMR CNRS 5525 UJF, BP 217, 38043 Grenoble cedex 9, France

^b Vascular medicine unit, hôpital Sud, CHU d'Amiens, 80054 Amiens cedex, France

^c Vascular medicine dept, 11, allée St-Jean-des-Vignes, 71100 Chalon-sur-Saône, France

^d Clinical research center, university hospital, BP 247, 38043 Grenoble cedex 9, France

^e Vascular medicine dept, hôpital Saint-Eloi, university hospital, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

Received 30 March 2010; accepted 7 May 2010

Available online 2 July 2010

KEYWORDS

Venous thrombosis;
Pulmonary embolism;
Mortality;
Diagnosis

Summary

Aims. – To describe the clinical presentation and 3-month mortality in recognized forms of venous thromboembolism (VTE).

Methods. – All 8256 patients referred to 359 vascular physicians for clinical suspicion of VTE were included over a 15-month period in France. Subjects without a confirmed diagnosis of VTE served as controls. Risk factors, clinical presentation and estimated 3-month survival for each form of VTE were evaluated.

Results. – Of 5889 patients, 426 had pulmonary embolism (PE) with deep vein thrombosis (DVT), 148 had PE without DVT, and 5315 had no VTE. 2350 patients with other VTE events (DVT and superficial vein thrombosis) and 17 other patients were excluded of the analysis. PE without DVT patients presented differently for risk factors in the univariate analysis. Three-month mortality was 4.0% for controls, 12.9% for PE with DVT, and 4.6% for PE without DVT. Compared with controls, only PE with DVT patients (adjusted hazard ratio: 2.6 95% CI [1.4–4.7]) were at increased risk of mortality.

* Corresponding author.

E-mail address: marie.sevestre@gmail.com (M.-A. Sevestre).

MOTS CLÉS

Embolie pulmonaire ;
Mortalité ;
Thrombose veineuse ;
Diagnostic

Conclusions. – PE without DVT is not associated with a higher 3-month mortality compared to controls, in contrast to PE with DVT. When diagnosing PE in patients, the clinical significance of an associated DVT is important.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

But de l'étude. – Décrire la présentation clinique et la mortalité à trois mois de patients porteurs d'une embolie pulmonaire (EP) et inclus dans l'étude Optimev.

Méthodes. – Huit mille deux cent cinquante-six patients inclus dans l'étude Optimev par 359 médecins vasculaires pour suspicion de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) sur une période de 15 mois. Les patients indemnes de MTEV ont servi de contrôles. La présentation clinique ainsi que les facteurs de risque et la mortalité à trois mois ont été étudiés.

Résultats. – Parmi les 5889 patients, 426 avaient une EP avec thrombose veineuse profonde (TVP), 148 avaient une EP sans TVP et 5315 n'avaient pas de MTEV. Deux mille trois cent cinquante patients avaient un autre type de MTEV (thrombose veineuse superficielle et/ou TVP) et 17 patients ont été exclus de l'étude. Les patients avec EP sans TVP avaient une présentation clinique différente des autres sur l'analyse univariée. La mortalité à trois mois était de 4% pour les contrôles, 12,9% pour les EP avec TVP et 4,6% pour les EP sans TVP. Comparativement aux contrôles, seules les EP avec TVP avaient une surmortalité (HR ajusté: 2,6 95% IC [1,4–4,7]).

Conclusion. – Les EP sans TVP ont une mortalité à trois mois proche des contrôles, à la différence des TVP avec EP. En présence d'une EP, la signification clinique d'une TVP est importante.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Venous thromboembolism (VTE), including deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), is a common clinical problem associated with significant mortality and life-long morbidity among hospitalized patients and outpatients [1–3]. The diagnosis of VTE is challenging because of the non specific signs and symptoms of this disease [4,5]. Moreover, anticoagulant treatment has its own risks although it decreases the risk of recurrent VTE [6]. Many epidemiologic studies have focused on VTE, contributing to a better understanding and improving its management. Demonstrated risk factors for VTE have been included in clinical prediction rules derived to help physicians identify patients that should be referred for objective diagnostic tests [4,5]. Other studies have provided accurate estimates of 3-month mortality rates for PE (17%) and have identified prognostic factors that may guide the physician's initial treatment strategy [7]. Over the past decade, clinical practices regarding VTE prophylaxis, diagnosis, and treatment have changed together with the literature. Primary prophylaxis has dramatically improved for surgical patients and consequently the relative frequency of surgical patients among patients with confirmed VTE has decreased [8]. The use of diagnostic tests combined with advances in imaging technology has resulted in more frequent diagnosis and treatment of atypical presentations of VTE, including isolated distal DVT and PE without DVT [9–13]. The clinical significance and prognosis of these forms of VTE are unknown and warrant clarification. The aim of this study was to investigate the clinical presentation and 3-month mortality associated with some forms of VTE: PE with DVT, and PE without DVT [14]. We conducted the Optimev study in two ways: a cross-sectional study of the prevalence of VTE, and a longitudinal study for the estimate of 3-month mortality.

Methods**Patients****VTE prevalence and analysis of clinical presentation**

Inclusion criteria. We carried out a prospective study of patients 18 years of age or older referred for clinically suspected VTE to 359 board-certified vascular medicine physicians evenly distributed geographically throughout France. Depending on the physician and according to a defined plan, the enrolment period consisted of one or several consecutive days during each of the four seasons between November 2004 and January 2006, to avoid a seasonal bias [15]. Participating physicians enrolled all consecutive patients referred for clinically suspected VTE during their specific enrolment period. Clinically suspected VTE was defined as acute onset or worsening of dyspnea or sudden onset of chest pain for PE, and upper or lower limb pain, redness, or edema for DVT.

Exclusion criteria. Hemodynamically unstable patients were not included in the study. Patients with isolated superficial thrombophlebitis or upper limb DVT were diagnosed but not included in the analysis.

Data collection. Vascular medicine physicians prospectively collected baseline demographic characteristics, clinical data at presentation, diagnostic test results, and treatments (including anticoagulant therapy) using an electronic case-report form. Standardized definitions were used for the assessment of transient and chronic VTE clinical risk factors including personal history of VTE, family history of VTE, immobilization, surgery within the previous 45 days, active malignant neoplasm, congestive heart failure, respiratory insufficiency, infectious disease, varicose veins, obesity, pregnancy or early post-partum, hormone replacement therapy, and hormonal contraception.

Objective testing of VTE. Positive cases of VTE were categorized as isolated distal DVT, proximal DVT, PE with DVT, or PE without DVT based on the results of objective diagnostic tests. Patients without confirmed VTE were used as controls. All enrolled patients underwent bilateral B-mode complete compression ultrasound (CUS) of the lower extremities performed by a board-certified vascular medicine physician using a standardized examination protocol [16]. The proximal veins were examined with the patient in the supine position by distally moving the transducer and applying gentle compression along the deep venous system from the common femoral vein in the groin area to the trifurcation of the popliteal vein. The calf veins were evaluated down to ankle level by using CUS in a similar fashion to that of the proximal veins, with the patient in a sitting position with legs hanging down. The calf veins studied were the posterior tibial and fibular veins as well as the gastrocnemius muscular and soleal veins. When these calf veins were occluded they were considered as distal DVT; other thromboses accounted as proximal thromboses. The diagnostic criterion for a first episode of DVT was the non-compressibility of the vein in the transverse plane. Doppler analysis was used for the examination of iliac veins or inferior vena cava in cases of clinically suspected iliac or vena cava thrombosis which was not visible in the common femoral vein [16]. The diagnostic criterion for recurrent DVT was the non-compressibility of a previously normal venous segment in patients with previous history of DVT. Clinical suspicion of PE was confirmed based on findings from multidetector computed tomography, ventilation-perfusion scanning, pulmonary angiography, or in the presence of proximal DVT on ultrasound examination with PE clinical symptoms [17–19]. Multidetector computed tomography consisted of an evaluation of the main and lobar pulmonary arteries as well as the segmental and sub-segmental branches of pulmonary arteries. The diagnostic criterion for PE by multidetector computed tomography was the presence of an intraluminal defect outlined by contrast material or the total occlusion of a vessel by low-attenuated material on at least two adjacent slices. In accordance with the PIOPED study, PE was confirmed in the case of a ventilation-perfusion scan showing a high probability of PE [18]. All cases of PE were validated by an independent expert committee.

Population for longitudinal study follow-up

Inclusion criteria. According to the study protocol, patients were selected for follow-up if they were positive cases of VTE (including patients with superficial thrombophlebitis and upper limb DVT) along with a random sample of controls that was matched by season and enrolling physician [14].

Exclusion criteria. For practical reasons, patients who were enrolled in overseas territories, resided outside of France, were homeless, or for whom case-report form completion was delayed could not be eligible for follow-up.

Methodology of follow-up. Clinical research assistants conducted structured telephone follow-up interviews with the patients, their relatives, or their primary care physicians 3 months after enrolment. Medical charts were reviewed whenever a patient was hospitalized or referred to a vascular medicine physician during the follow-up period. If

follow-up data could not be obtained, the patient's vital status was ascertained by using his birthplace vital record. All clinical outcomes and causes of death were adjudicated by an independent expert committee (based on the analysis of medical records)

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as frequency and percentage and continuous variables as median and inter-quartile range (IQR). For qualitative variables, comparison between different types of VTE and controls was performed using a Chi² test when validation conditions were met (otherwise Fisher's exact test was used). A Mann-Whitney test was used for continuous variables. Survival curves were established for controls and each form of VTE using Kaplan-Meier estimates. Hazard ratios for 3-month all-cause mortality for each form of VTE were estimated using the Cox proportional hazard model adjusting for sex, age, Charlson index class (0/1/≥2), theoretical duration of anticoagulant treatment, inpatient versus outpatient status, surgery within the previous 45 days, active malignant neoplasm, bedridden status, acute infectious disease, bone and joint disease, neurological disease, obesity, liver disease, congestive heart failure, respiratory insufficiency, renal failure, hypertension, diabetes, atherosclerosis, dyslipidemia, smoking status, history of digestive bleeding, and use of antiplatelet agents. The Charlson index is a score that allows an estimation of mortality based on comorbid conditions [20]. Two-sided *P* values of less than 0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were performed using Stata software (version 9.0; Stata Corp, College Station, Texas).

Ethical and regulatory considerations

All patients received written information explaining the study objectives and that they could decline telephone follow-up and could consult their data. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the French Agency for data treatment in research in the health sector (*Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé*) and the French Data protection agency (*Commission nationale de l'informatique et libertés*). Before starting the study, objectives and methodology were described and data are also available on: <http://clinicaltrials.gov/>, number: NCT00670540 [14].

Results

During the 15-month study period, 8256 patients were enrolled. A total of 2367 patients were excluded from this analysis because of discovery of an exclusion criterion after enrolment (*n* = 17), a positive diagnosis of isolated upper limb DVT (*n* = 78), a positive diagnosis of isolated superficial thrombophlebitis (*n* = 599), a positive diagnosis of distal DVT (*n* = 933), a positive diagnosis of proximal DVT (*n* = 710), an early clinical VTE event during follow-up (i.e., false negative cases, *n* = 16), and technical failure to either confirm or rule out the diagnosis of VTE (*n* = 14) (Fig. 1). Therefore, the study population for analysis of risk factors for PE consisted

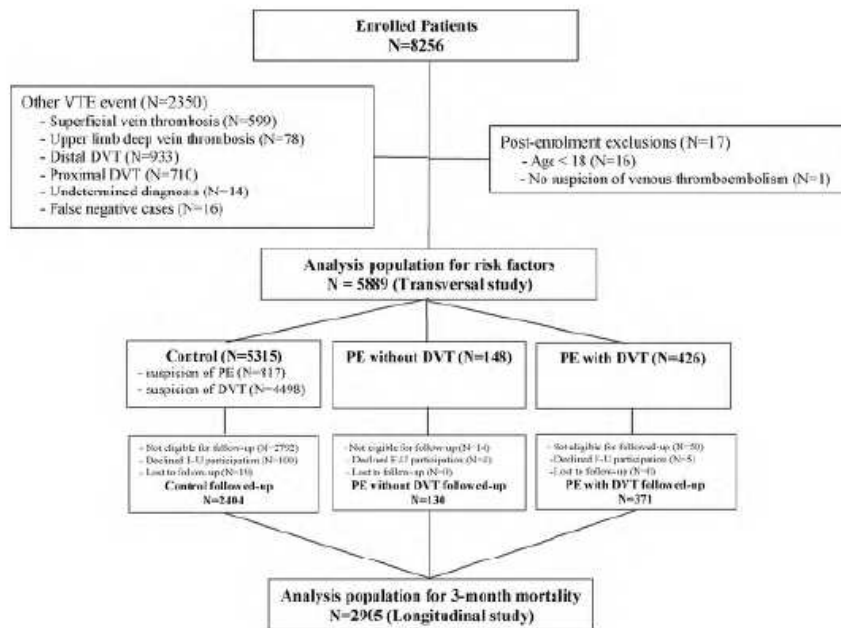


Figure 1 Patient's enrolment and follow-up.
Sélection des patients et suivi.

of 5889 patients, with a median of six patients enrolled per physician (IQR, 2 to 19). Results for DVT have been published previously [21].

The median age was 65 years (IQR, 50–77 years), 2194 (37%) were men, 2495 were inpatients (42%), and 1369 (23%) had a previous history of VTE (Table 1). Diagnosis of VTE was ruled out in 5315 patients (90.3%). A total of 574 patients (9.7%) were positive cases of PE including, 426 PE with DVT (7.2%), and 148 PE without DVT (2.5%). Suspected PE was objectively confirmed by positive multidetector computed tomography in 283 cases, ventilation-perfusion lung scan in 148 cases, and pulmonary angiography in three cases. Positive diagnosis of PE for the remaining 140 patients was based on the presence of proximal DVT on ultrasound examination with a clinical suspicion of PE. Of the 426 cases of PE with DVT, 264 had proximal DVT, 150 had distal DVT, six had upper limb DVT, and six had saphenofemoral junction thrombosis. Of the 429 patients for whom PE topography could be interpreted, 35 (15/287 [5%] patients with PE with DVT and 20/142 [14%] patients with PE without DVT, $P < 0.01$) had isolated sub-segmental emboli.

We looked at the patients' clinical profiles and noticed that inpatients, acute respiratory failure or COPD exacerbation or NYHA class III or IV CHF, malignant neoplasm were significant risk factors for all forms of PE while age, men, personal history of DVT or PE and bed confinement were significantly associated with PE with DVT and not for PE without DVT. In PE, without DVT, patients were mostly inpatients but

without being bedridden. The patient profile was similar for patients with a first or a recurrent episode of VTE. Overall, of the 5889 patients included in the transversal study, 2905 patients were followed up at 3 months (Fig. 1).

Kaplan-Meier survival estimates were 96% (CI, 95–97) for controls as compared with 87% (CI, 83–90) for PE with DVT, and 95% (CI, 90–98) for PE without DVT (Fig. 2). In multivariate analysis, adjusting for all prognostic factors and duration of anticoagulant therapy, PE with DVT were independently associated with an increased hazard of death, while PE without DVT were not (Table 2).

Discussion

This study describes the actual prevalence of the different recognized forms of VTE, especially in PE and PE without DVT for which there is little available data. It shows heterogeneity in clinical presentation and mortality for VTE encountered in daily practice, providing new insight into the epidemiology of this disease. Our study defines the actual clinical circumstances of diagnosis and suggests the need to better evaluate PE with and without DVT.

As shown in previous studies, distal DVT accounted for a substantial proportion (56%) of positive cases of DVT confirmed by CUS [12]. In the Optimev cohort, we have previously demonstrated that isolated distal DVT and proximal DVT have similar risk factor pro-

Table 1 Baseline characteristics of patients enrolled in the Optimev study.
Caractéristiques des patients inclus dans l'étude Optimev.

Characteristics	Control n (%)	PE with DVT	PE without DVT
	5315 (90.3)	426 (7.2)	148 (2.5)
Age (median, IQR) (years)	64 (49–77)	73 (59–80) <i>P</i> < 0.01	65 (51–76)NS
Men	1931 (36)	199 (47) <i>P</i> < 0.01	64 (43)NS
Inpatients	2103 (40)	274 (64) <i>P</i> < 0.01	118 (80) <i>P</i> < 0.01
<i>Transient risk factors for venous thromboembolism</i>			
Bed confinement	842 (16)	83 (19) <i>P</i> = 0.049	21 (14)NS
Surgery ≤ 45 days	744 (14)	51 (12)NS	22 (15)NS
Acute respiratory failure or COPD exacerbation or NYHA class III or IV CHF	238 (4)	48 (11) <i>P</i> < 0.01	14 (9) <i>P</i> < 0.01
<i>Chronic risk factors for venous thromboembolism, no. (%)</i>			
Personal history of DVT or PE	1201 (23)	132 (31) <i>P</i> < 0.01	36 (24)NS
Family history of DVT or PE	745 (14)	64 (15)NS	12 (8) <i>P</i> = 0.040
Malignant neoplasm	537 (10)	76 (18) <i>P</i> < 0.01	32 (22) <i>P</i> < 0.01
Varicose veins	1253 (24)	84 (20)NS	19 (13) <i>P</i> < 0.01
Hormonal contraception	125 (2)	9 (2)NS	10 (7) <i>P</i> < 0.01
Obesity	811 (15)	66 (15)NS	27 (18)NS
Thrombophilia	83 (1.6)	4 (0.9)NS	0 (0)NS
No risk factor (Idiopathic situation)	2709 (51)	168 (39.4) <i>P</i> < 0.01	53 (35.8) <i>P</i> < 0.01

Data are number (%) unless otherwise indicated. Each *P*-value relies to the comparison between different types of VTE to controls. COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CHF: congestive heart failure; DVT: deep vein thrombosis; PE: pulmonary embolism; NS: non-statistically significant comparison.

files, except for recent surgery, that is more frequently associated with distal thrombosis; survival estimates for distal and proximal DVT are also discussed in this paper [21].

Although the prevalence of DVT among patients with confirmed PE has been previously estimated, our study was the second to distinguish between PE with or without DVT but the first one to adjust the results on patient's comorbid con-

Table 2 Three-month mortality for different forms of VTE.
Mortalité à trois mois selon la forme clinique de maladie thromboembolique veineuse.

	Control group	PE with DVT	PE without DVT
Deaths/total (%)	95/2404(4.0%)	48/371(12.9%)	6/130 (4.6%)
Unadjusted hazard ratio (95% CI)	1.0 (-)	2.6 (1.8–3.7)	0.8 (0.3–1.7)
P-value	–	<0.01	0.51
Adjusted hazard ratio (95% CI)	1.0 (-)	2.6 (1.4–4.7)	0.7 (0.3–1.9)
P-value	–	<0.01	0.54
Causes of death			
PE	4/95 (4.2%)	14/48 (29.2%)	3/6 (50.0%)
Cancer	43/95 (45.3%)	19/48 (39.6%)	1/6 (16.7%)
Haemorrhage	2/95 (2.1%)	3/48 (6.2%)	/
Cardio	25/95 (26.3%)	2/48 (4.2%)	/
Sepsis	5/95 (5.3%)	3/48 (6.2%)	/
Other	16/95 (16.8%)	7/48 (14.6%)	2/6 (33.3%)

CI: confidence interval. Hazard ratios were adjusted for sex, age, Charlson index class (0/1/≥2), theoretical duration of anticoagulant treatment, inpatient versus outpatient status, surgery within the previous 45 days, active malignant neoplasm, bedridden status, acute infectious disease, joint and bone disease, neurological disease, obesity, liver disease, congestive heart failure, respiratory insufficiency, renal insufficiency, hypertension, diabetes, atherosclerosis, dyslipidemia, smoking status, history of digestive bleeding, and antiplatelet age.

ditions [22,23]. Our findings suggest that, in contrast to PE with DVT, PE without DVT occurs mostly in younger inpatients who undergo explorations, without immobilization or bed confinement, even if they share permanent risk factors like cancer with the PE with DVT patient group. Some of these patients may have incidental PE. In addition, our study showed that PE without DVT was significantly associated with a lower 3-month mortality than PE with DVT (4.6% versus 12.9%; $P < 0.01$) and than proximal DVT 8.0%, in accordance with the findings of Girard et al. whose data did not reach significance for all-cause mortality rates among 281 outpatients presenting with non-severe PE without or with DVT (2.7 and 4.7%) [21,24]. On the opposite, PE without DVT patients have the same 3-month mortality that con-

trols and distal DVT patients. Taken together, these findings raise questions about the natural course and pathophysiology of PE without DVT. Firstly, PE without DVT is usually considered to be PE with an undetectable thrombus in the limb because the thrombus has resolved, migrated, or was overlooked during the examination (i.e. a false negative of lower limb CUS especially in asymptomatic patients). This is unlikely since the clinical presentation of PE without DVT differs from other forms of VTE, suggesting that it does not apply to the same patients. Moreover, none of these patients in our study presented with clinical suspicion of DVT during the early follow-up period, nor did they not receive anticoagulant therapy during this time. Patients with PE and upper-limb DVT at baseline or during follow-up were identified and considered as PE with DVT. Although we cannot exclude the possibility of DVT located in ovarian or renal veins, this feature is rare even when routine abdominal or pelvic CT is performed.

Secondly, in our study, PE without DVT cases were unlikely to be false positives since they were confirmed by abnormal findings on the multidetector CT or a high probability pattern on the ventilation-perfusion scan. These are validated criteria assessed by the adjudication committee, for the positive diagnosis of PE with a proven low rate of false positives [11,13,18].

Thirdly, PE without DVT may be an in situ thrombus and its clinical significance would be determined by long term follow-up.

Fourthly, some of the PE without DVT cases may result from recent improvements in diagnostic technology and more frequent use of non-invasive diagnostic tests. Indeed, patients with PE without DVT in our study were more likely to have subsegmental clots for which treatment is controversial even in patients with pulmonary symptoms [25,26]. Other studies have reported a 5% prevalence of thrombi discovered incidentally on CT performed for other reasons than suspicion of PE and for which evolving VTE could not be found

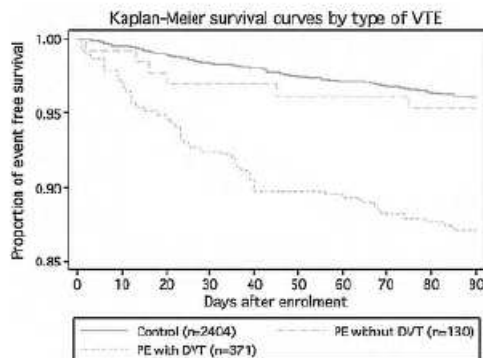


Figure 2 Kaplan-Meier survival estimates for different forms of VTE.

Courbes de survie selon Kaplan-Meier des différentes formes cliniques de maladie thromboembolique veineuse.

[27]. Another possible explanation might be that these PE without DVT cases were late diagnoses of PE or an early form of VTE. The population of patients with PE without DVT resumes all these hypotheses. The possibility of over-looking PE in patients with a low probability could explain the low 3-month mortality rate in this population.

Our results suggest that detection of the origin of the clot is important to better understand the natural course of PE and avoid over-diagnosis. These data are supported by guidelines on PE that raise the question of the clinical significance of isolated, symptomatic PE [28].

The strengths of our study include its prospective design, patient enrolment in both outpatient and inpatient settings, data collection performed by vascular medicine physicians using standardized definitions, and confirmation of VTE by objective tests. The laudable participation rate up to 3-month follow-up (99.6% of patients included in the longitudinal study), the external data evaluation by clinical research assistants and adjudication of clinical outcomes by an expert committee limit evaluation bias according to VTE type and bias of subjectivity in data collection of adverse events. Data about mortality have been adjusted on major criteria; the prediction model is excellent and less likely to contain hidden variables. This reinforces the interest that we should take in PE without DVT patients, symptomatic, with proven PE.

We acknowledge the limitations of our study. Firstly, we did not analyze D-dimers levels because most patients with negative D-dimers are not referred to vascular medicine physicians and therefore were less likely to be enrolled in our study. Secondly, patients for whom VTE was ruled out by objective tests served as controls in statistical comparisons, with a risk of false negative cases. Nevertheless, the rate of clinical VTE in our cohort, during the follow-up, is low [29,30]. Thirdly, we did not enroll hemodynamically unstable patients in our study and thus, mortality rates may have been underestimated. The high mortality rate in our study is explained by the characteristics of our population that included many inpatients with severe and multiple comorbidities. This is consistent with a higher mortality rate observed in provoked VTE compared to idiopathic VTE. However, these data are unlikely to explain the heterogeneity in mortality among the different types of VTE since all patients were enrolled before performing CUS.

Along with the use of state of the art diagnostic tools and thromboprophylaxis, we have shown in this nationwide prospective cohort study that VTE is a heterogeneous disease with regards to clinical profile and short-term prognosis. Proximal DVT and PE with DVT remain severe diseases with substantial 3-month mortality. In contrast, PE without DVT do not modify 3-month mortality and deserve further study to improve understanding of their physiopathology and to determine appropriate management strategies.

Optimev study sites (France)

A full list of the 359 investigators and centers involved in the Optimev study has been published in Sevestre MA, Labarere J, Brin S, et al. Optimizing history taking for evaluating the risk of VTE: the Optimev study. *J Mal Vasc* 2005;30:217–27.

Funding

This study was funded by a hospital clinical research program grant (French Ministry of Health) and a grant from Sanofi Aventis France. This study was supported by the French Society of Vascular Medicine.

Clinical trial registration: <http://clinicaltrials.gov/>, number: NCT00670540.

Authorship responsibility

The authors had full access to the data and take the responsibility for its integrity. All authors have read and agree to the manuscript as written.

Contributors

MA Sevestre, JL Bosson, I Quéré developed the study protocol, and all of the authors except C. Rolland and C. Genty participated in the study as clinical investigators. C. Genty and J.L. Bosson did all the statistical analyses.

Conflict of interest statement

MA Sevestre, JL Bosson have received honoraria from Sanofi Aventis.

Acknowledgments

We thank members of the Scientific Advisory Board and participating Regional Vascular Medicine Associations for study design. All contributors have been cited in the work.

We thank Drs Anna Arslanian, Sophie Blaise, Pierre Casez, Sandra David-Tchouda, Michèle Fontaine, José Labarère, Mario Maufus, Marie-Agnès Ningres, Gilles Pernod, Olivier Pichot, Muriel Salvat, Bernadette Satger, Christophe Seinturier, Élodie Sellier, Jacqueline Yver for being members of the expert committee

We thank C. Blanie, M. Blanc, M. Proust, S. Massicot, L. Delhomme, C. Maillard, C. Bonnet (Grenoble Clinical Research Center) for data monitoring and follow-up of the study participants and a foote for editing the manuscript.

References

- [1] Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240–5.
- [2] Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med* 2007;167:1471–5.
- [3] Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester venous thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006;21:722–7.
- [4] Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997–1005.
- [5] Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006;295:199–207.

- [6] Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;146:211–22.
- [7] Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International cooperative pulmonary embolism registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386–9.
- [8] Francis CW. Clinical practice. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med* 2007;356:1438–44.
- [9] Stein PD, Hull RD, Ghali WA, Patel KC, Olson RE, Meyers FA, et al. Tracking the uptake of evidence: two decades of hospital practice trends for diagnosing deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2003;163:1213–9.
- [10] Trowbridge RL, Araoz PA, Gotway MB, Bailey RA, Auerbach AD. The effect of helical computed tomography on diagnostic and treatment strategies in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2004;116:84–90.
- [11] Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsh A, et al. Computed tomography pulmonary angiography versus ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. A randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2743–53.
- [12] Elias A, Mallard L, Elias M, Alquier C, Guidolin F, Gauthier B, et al. A single complete ultrasound investigation of the venous network for the diagnostic management of patients with a clinically suspected first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 2003;89:221–7.
- [13] Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353:190–5.
- [14] Sevestre MA, Labarère J, Brin S, Carpentier P, Constans J, Degeilh M, et al. Optimizing history taking for evaluating the risk of venous thromboembolism: the Optimev study. *J Mal Vasc* 2005;30:217–27.
- [15] Boulay F, Berthier F, Schoukroun G, Raybaut C, Gendreike Y, Blaive B. Seasonal variations in hospital admissions for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: analysis of discharge data. *BMJ* 2001;323:601–2.
- [16] Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, Beyer J, Siegert G, Dettler W, et al. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003;89:228–34.
- [17] Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:1760–8.
- [18] The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753–9.
- [19] Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006;95:963–6.
- [20] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987;40:373–83.
- [21] Galanaud JP, Sevestre MA, Bosson JL, Laroche JP, Righini M, Brisot D, et al. Comparative study on risk factors and early outcome of symptomatic distal versus proximal deep vein thrombosis: the results of the Optimev study. *Thromb Haemost* 2009;102:493–5.
- [22] van Rossum AB, van Houwelingen HC, Kieft GJ, Pattynama PM. Prevalence of deep vein thrombosis in suspected and proven pulmonary embolism: a meta-analysis. *Br J Radiol* 1998;71:1260–5.
- [23] Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, Takeuchi M, Soejima K, Kono T. Presence of lower limb deep vein thrombosis and prognosis in patients with symptomatic pulmonary embolism: preliminary report. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;13:1–7.
- [24] Girard P, Sanchez O, Leroyer C, Musset D, Meyer G, Stern JB, et al. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest* 2005;128:1593–600.
- [25] Ghaye B. Peripheral pulmonary embolism on multidetector CT pulmonary angiography. *JBR-BTR* 2007;90:100–8.
- [26] Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109:2160–7.
- [27] Ritchie G, McGurk S, McCreath C, Graham C, Murchison JT. Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on contrast enhanced multidetector CT (MDCT) scanning. *Thorax* 2007;62:536–40.
- [28] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszyk P, et al. The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European society of cardiology. Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008;29:2276–315.
- [29] Sevestre MA, Labarère J, Casez P, Bressollette L, Talar M, Pernod G, et al. Accuracy of complete ultrasound in ruling out suspected deep vein thrombosis in the ambulatory setting. A prospective cohort study. *Thromb Haemost* 2009;101:166–72.
- [30] Sevestre MA, Labarère J, Casez P, Bressollette L, Haddouche M, Pernod G, et al. Outcomes for inpatients with normal findings on whole leg ultrasonography. A multicenter prospective cohort study. *Am J Med* 2010;123:158–65.

Présentation clinique et mortalité dans l'embolie pulmonaire de l'étude OPTIMEV⁷⁷

Nous avons travaillé sur les facteurs de risque des embolies pulmonaires selon qu'elles étaient associées ou non à la présence d'une thrombose veineuse profonde en terme de facteur de risque mais aussi de mortalité à court terme (3 mois). La figure 8 montre le graphique de sélection des patients et de suivi.

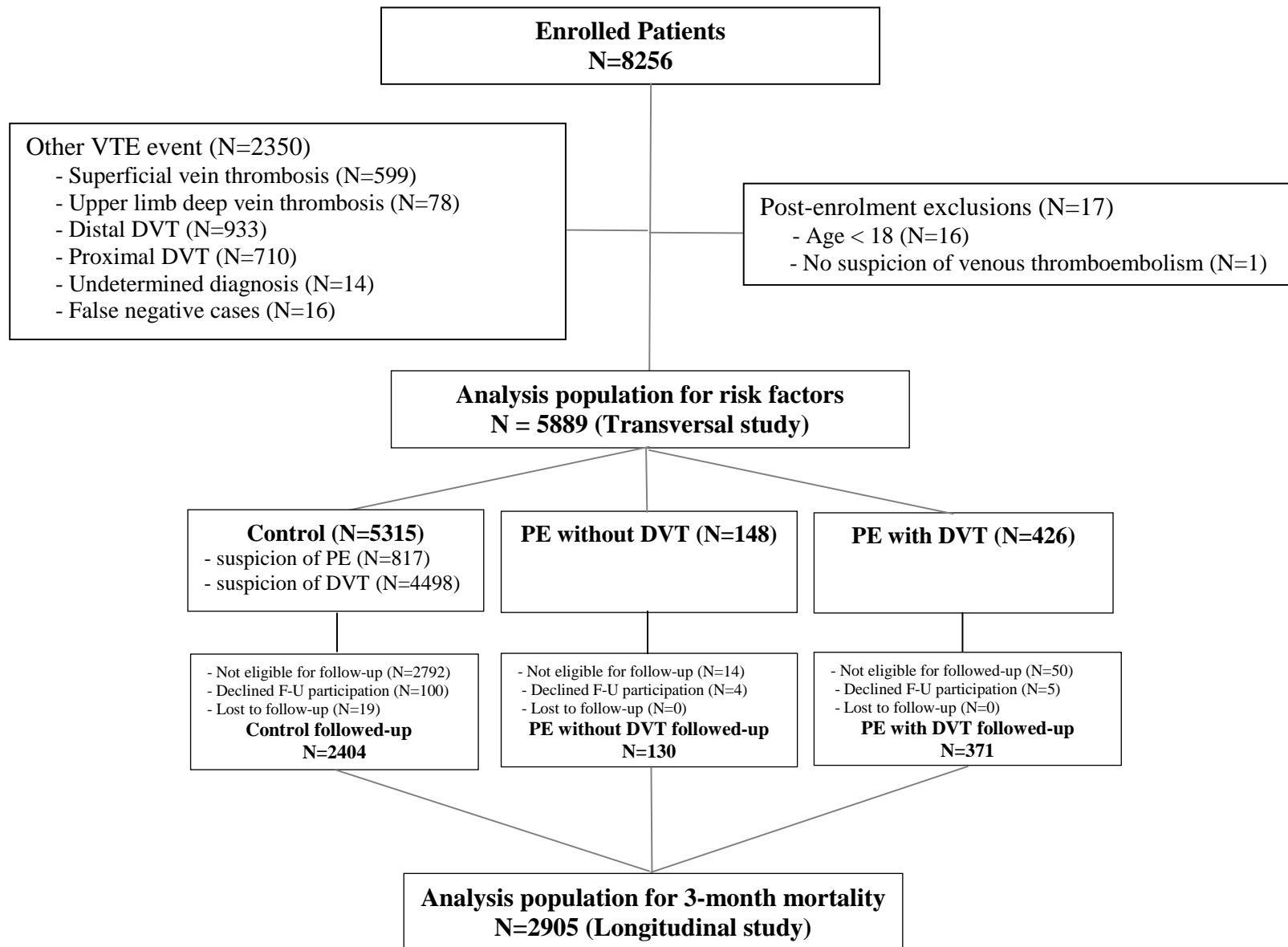


Figure 9 : Répartition des patients inclus dans OPTIMEV avec EP et des contrôles

Au total, 148 patients présentaient une embolie pulmonaire sans TVP et 426 patients présentaient une embolie pulmonaire avec TVP.

Pendant le suivi, pour les embolies pulmonaires sans TVP (EP sans TVP), 14 patients n'étaient pas éligibles pour le suivi, 4 patients n'ont pas souhaité de contact téléphonique ultérieur, aucun patient n'a été perdu de vue, ce qui fait 130 patients avec EP sans TVP qui ont été suivis à 3 mois.

En ce qui concerne les patients avec EP et TVP, 50 n'étaient pas éligibles pour le suivi, 5 n'ont pas souhaité de contact téléphonique ultérieur et aucun n'a été perdu de vue, ce qui fait au total 371 patients avec EP et TVP qui ont été suivis.

Le profil de facteurs de risque du patient nous montrait que les patients hospitalisés, avec insuffisance respiratoire aiguë ou exacerbation d'une BPCO ou une insuffisance cardiaque de classe III de la NYHA ou IV ou avec un cancer actif étaient à haut risque pour toute forme d'embolie pulmonaire alors que l'âge, le sexe masculin, l'histoire personnelle d'une TVP ou d'une EP et l'alitement étaient significativement associés aux EP avec TVP, mais pas aux EP sans TVP. Parmi les embolies pulmonaires sans TVP, les patients étaient plus souvent hospitalisés mais non alités.

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 10.

Characteristics	Control n (%)	PE with DVT	PE without DVT
	5315 (90.3)	426 (7.2)	148 (2.5)
Acute respiratory failure or COPD exacerbation or NYHA class III or IV CHF	238 (4)	48 (11) <i>p<0.01</i>	14 (9) <i>p<0.01</i>
<i>Chronic risk factors for venous thromboembolism, No. (%)</i>			
Personal history of DVT or PE	1201 (23)	132 (31) <i>p<0.01</i>	36 (24) <i>NS</i>
Family history of DVT or PE	745 (14)	64 (15) <i>NS</i>	12 (8) <i>p=0.040</i>
Malignant neoplasm	537 (10)	76 (18) <i>p<0.01</i>	32 (22) <i>p<0.01</i>
Varicose veins	1253 (24)	84 (20) <i>NS</i>	19 (13) <i>p<0.01</i>
Hormonal contraception	125 (2)	9 (2) <i>NS</i>	10 (7) <i>p<0.01</i>
Obesity	811 (15)	66 (15) <i>NS</i>	27 (18) <i>NS</i>
Thrombophilia	83 (1.6)	4 (0.9) <i>NS</i>	0 (0) <i>NS</i>
No risk factor (idiopathic situation)	2709 (51)	168 (39.4) <i>p<0.01</i>	53 (35.8) <i>p<0.01</i>

Data are number (%) unless otherwise indicated.

Each p-value relies to the comparison between different types of VTE to controls

COPD - chronic obstructive pulmonary disease

CHF - congestive heart failure

DVT - deep vein thrombosis

PE - pulmonary embolism

NS – non-statistically significant comparison

Tableau 11 : Caractéristiques des patients avec embolie pulmonaire inclus dans OPTIMEV

Bien que la prévalence d'une thrombose veineuse profonde parmi les patients porteurs d'une embolie pulmonaire avait déjà été estimée, notre étude est une des seules à distinguer l'EP avec et sans TVP proximale, et en tout cas la première qui ajuste les résultats sur les facteurs de risque du patient⁷⁸.

Le résultat suggère donc qu'à la différence des patients présentant une EP avec TVP, l'EP sans TVP survient plutôt chez des patients hospitalisés plus jeunes qui sont hospitalisés pour passer des examens, non immobilisés ou confinés au lit. Ces patients partagent des facteurs de risque permanents, comme le cancer, avec le groupe des patients présentant une EP avec TVP. On peut suspecter que ces patients aient une EP de découverte fortuite. De plus, notre étude montre que les EP sans TVP sont associées à une faible mortalité à 3 mois si on la compare aux EP avec TVP (4.6% versus 12.9% ; $p < 0.01$) et si on la compare également aux thromboses veineuses profondes proximales isolées où la mortalité est de 8% selon Girard, dont les données n'étaient pas cependant significatives pour la mortalité toutes causes⁷⁹.

A l'opposé, une EP sans TVP a la même mortalité à 3 mois que les contrôles et les patients avec TVP distale dans notre étude. Ces données posent plusieurs types de questions sur l'histoire naturelle et la physiopathologie de l'EP sans TVP.

1°) L'EP sans TVP est souvent considérée comme une EP sans thrombus détectable au niveau des membres inférieurs, parce que le thrombus a déjà migré ou s'est perméabilisé ou n'a pas été vu lors de l'examen (faux négatif de l'écho Doppler, surtout chez des patients asymptomatiques). Ceci est peu probable dans la mesure où la présentation clinique de l'EP sans TVP est différente des autres formes de MTE, ce qui suggère que les caractéristiques des patients ne sont pas tout à fait les mêmes. De plus, aucun des patients dans notre étude n'a présenté de suspicion clinique de TVP pendant le follow-up précoce, ni n'a reçu de traitement anticoagulant pendant cette période. Les patients avec EP et thrombose veineuse du membre supérieur à l'inclusion durant le suivi ont été identifiés et considérés comme des EP avec TVP.

Même si nous ne pouvons pas exclure la possibilité d'une thrombose veineuse profonde localisée au niveau des veines ovariennes ou rénales, cette éventualité est rare lorsque des scanners pelviens avec injection sont réalisés.

2°) Dans notre étude, les EP sans TVP n'étaient probablement pas des faux positifs dans la mesure où ils ont été confirmés par des anomalies sur l'angioscanner ou une scintigraphie pulmonaire de ventilation perfusion de forte probabilité. Ce sont des critères qui ont été validés par un comité d'adjudication externe avec un pourcentage habituellement faible de faux positif⁸⁰.

3°) Les EP sans TVP pourraient être de fait, des thrombi formés in situ ; cette situation clinique particulière pourrait être confirmée lors du suivi à long terme.

4°) Certaines de ces EP sans TVP peuvent correspondre à des formes qui passaient inaperçues avant les récentes améliorations diagnostiques, notamment de l'angioscanner spiralé avec injection pulmonaire. De fait, les patients avec EP sans TVP dans notre étude avaient souvent des thrombi sous segmentaires, soulignons au passage que la mise en route d'un traitement est actuellement controversé dans ces formes⁸¹.

D'autres études ont comporté une prévalence de 5% de thrombi découverts de façon incidente sur l'angioscanner⁸². Une autre explication possible, est que ces embolies pulmonaires sans TVP étaient des cas d'EP difficiles à dater que ce soient des formes tardives ou très précoces.

Voici quelles sont nos hypothèses pour ces patients présentant une EP avec TVP. Néanmoins, nous sommes persuadés que la détection de l'origine du thrombus est importante pour mieux comprendre l'histoire naturelle des EP et éviter un sur diagnostic et également un traitement mis en route de façon intempestive. Ces données sont d'ailleurs corrélées aux données des guidelines sur l'embolie pulmonaire qui posent la question de la signification des EP isolées symptomatiques⁸³.

Actuellement, plusieurs stratégies sont proposées et notamment les performances de l'angioscanner pulmonaire suggèrent de ne réaliser que cet examen

en cas de suspicion d'embolie pulmonaire⁸⁴. Nous pensons que nos données plaident pour la recherche d'un thrombus veineux proximal profond au niveau des membres inférieurs pour mieux évaluer le pronostic du patient et mieux justifier la poursuite du traitement anticoagulant.

Les avantages de notre étude sont :

- son design prospectif,
- l'inclusion à la fois de patients en ambulatoire ou hospitalisés,
- un recueil de données réalisé par des médecins vasculaires utilisant des définitions standardisées,
- une confirmation de tous les évènements thrombo-emboliques par des tests objectifs. La participation de plus de 99,6 % des patients au suivi à 3 mois est également un facteur positif, ainsi que l'évaluation externe grâce aux attachés de recherche clinique et du comité d'adjudication. Cela diminue le biais d'évaluation en ce qui concerne la MTE et le biais de subjectivité dans le recueil des données concernant les effets indésirables. Les données que nous avons présentées sur la mortalité ont été ajustées sur des facteurs majeurs et en font un excellent modèle prédictif peu susceptible de contenir des variables cachées.

Les limites de notre étude sont les suivantes :

- pas d'analyse biologique, en particulier des D dimères,
- utilisation des patients pour lesquels une MTE avait été éliminée comme contrôle dans l'analyse statistique, même si le taux d'événements cliniques durant le suivi dans cette population était faible,
- pas de patients hémodynamiquement instables dans notre étude et donc les taux de mortalité ont pu être sous estimés.

Par contre, la mortalité élevée est expliquée par les caractéristiques de notre population qui comprenait beaucoup de patients hospitalisés avec des comorbidités

sévères et multiples, ce qui est connu lorsqu'on examine les taux de mortalité dans la MTE provoquée avec facteurs de risque, si on la compare à la MTE idiopathique.

Cette première partie de l'analyse de la population d'OPTIMEV, en ce qui concerne l'embolie pulmonaire nous montre déjà que la MTE est une maladie hétérogène, en ce qui concerne le profil de facteurs de risque et le pronostic à court terme. Une TVP proximale avec embolie pulmonaire reste une maladie sévère avec une mortalité importante à 3 mois. A l'inverse, une EP sans TVP ne modifie pas la mortalité à 3 mois et nécessite des analyses complémentaires ultérieures, notamment le suivi longitudinal, mais aussi une meilleure connaissance des facteurs de risque pour déterminer les meilleures stratégies à appliquer.

Les différences d'évolution clinique, facteurs de risque selon le siège proximal ou distal de la thrombose sont présentés dans l'article suivant :

Comparative study on risk factors and early outcome of symptomatic distal versus proximal deep vein thrombosis: Results from the OPTIMEV study

Jean-Philippe Galanaud¹; Marie-Antoinette Sevestre-Pietri^{2,3}; Jean-Luc Bosson^{3,4}; Jean-Pleere Laroche¹; Marc Righini⁵; Dominique Brisot¹; Gudrun Boge¹; Aurelle Khau van Kien¹; Olivier Gattollat⁶; Catherine Bettarel-Binon⁷; Jean-Christophe Gris⁸; Celine Genty^{3,4}; Isabelle Quere¹; The OPTIMEV-SFMV Investigators⁹

¹Centre Hospitalier Universitaire, Vascular Medicine Unit, Montpellier, France; ²Centre Hospitalier Universitaire, Vascular Medicine Unit, Amiens, France; ³Amiens University Hospital, Vascular Medicine Unit, ThEMASTIMC UMR CNRS 5525 UJF, Grenoble, France; ⁴Clinical Investigation Centre, Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble, France; ⁵Division of Angiology and Haemostasis, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland; ⁶Sanofi-Aventis, Paris, France; ⁷Vascular Medicine Office, Mondouçon, France; ⁸Laboratory of Hematology, Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes, Nîmes, France; ⁹OPTIMEV Investigator list available online at <http://www.thrombosis-online.com>

Summary

There is a lack of consensus on the value of detecting and treating symptomatic isolated distal deep-vein thrombosis (DVT) of the lower limbs. In our study, we compared the risk factors and outcomes in patients with isolated symptomatic distal DVT with those with proximal symptomatic DVT. We analysed the data of patients with objectively confirmed symptomatic isolated DVT enrolled in the national (France), multicenter, prospective OPTIMEV study. This sub-study outcomes were recurrent venous thromboembolism, major bleeding and death at three months. Among the 6141 patients with suspicion of isolated DVT included between November 2004 and January 2006, DVT was confirmed in 1643 patients (26.8%). Isolated distal DVT was more frequent than proximal DVT (56.8% vs. 43.2%, respectively; $p=0.01$). Isolated distal DVT was significantly more often

associated with transient risk factors (recent surgery, recent plaster immobilisation, recent travel), whereas proximal DVT was significantly more associated with more chronic states (active cancer, congestive heart failure or respiratory insufficiency, age >75 years). Most patients (96.8%) with isolated distal DVT received anticoagulant therapies. There was no difference in the percentage of recurrent venous thromboembolism and major bleeding in patients with proximal DVT and isolated distal DVT. However, the mortality rate was significantly higher ($p<0.01$) in patients with proximal DVT (8.0%) than in those with isolated distal DVT (4.4%). Symptomatic isolated distal DVT differs from symptomatic proximal DVT both in terms of risk factors and clinical outcome. Whether these differences should influence the clinical management of these two events remains to be determined.

Keywords

Calf vein thrombosis, distal deep-vein thrombosis, mortality, proximal deep-vein thrombosis, ultrasonography

Thromb Haemost 2009; 102: 493–500

Introduction

Distal or calf deep-vein thromboses (DVT) are located in the infrapopliteal veins. Owing to uncertainties about the clinical potential of isolated distal DVT (IDDVT) (e.g. not extending to proximal veins and without pulmonary embolism (PE)) it has not been clearly established whether diagnosis (and therefore treatment) of this event in patients with a suspicion of DVT is valu-

able (1–4). Likewise, the optimal treatment of patients with IDDVT is uncertain. International guidelines do not specifically differentiate the initial treatment of IDDVT (3 months) from that of proximal DVT (5, 6). However, although they recommend treating patients with DVT confined to the calf with at least three months of anticoagulant drugs, it is possible that IDDVT could be safely treated, in terms of death and venous thromboembolic recurrence, with a shorter duration of anticoagulant therapy (7).

Corresponding to:
Jean-Philippe Galanaud
Service de médecine interne et maladies vasculaires
Hôpital Saint Eloi, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier
80, avenue Augustin Fliche
34295 Montpellier Cedex 05, France
Tel: +33 467 33 70 24, Fax: +33 467 33 70 23
E-mail: jp-galanaud@chu-montpellier.fr

Grants and financial supports: The study was funded by a grant from the Hospital Clinical Research Program of the French Ministry of Health and a grant from Sanofi-Aventis. This study was supported by the French Society of Vascular Medicine (SFMV). All investigators are members of the SFMV.

Received: January 21, 2009
Accepted after major revision: June 13, 2009

Prepublished online: July 30, 2009
doi:10.1160/TH09-01-0053

In the case of suspicion of DVT in France, it is usual to perform a complete ultrasonographic examination of the lower limb and if IDDVT is present, to treat it with a full therapeutic dose of anticoagulants.

OPTIMEV (OPTimisation de l'Interrogatoire dans l'évaluation du risque throMbo-Embolique Veineux) is a national (France), multicenter, observational, prospective study of in- and outpatients with objectively confirmed symptomatic venous thromboembolism (VTE) (8). In order to clarify the clinical significance of IDDVT, in this substudy, we analysed the data of OPTIMEV to compare the risk factors and three month clinical outcomes of patients exhibiting this event with those with proximal DVT and without symptomatic pulmonary embolism (PE).

Patients and methods

Participating investigators

A total of 359 board-certified vascular medicine physicians in 41 hospitals (including 23 university-affiliated hospitals and 18 general hospitals) and 292 private practices, evenly distributed throughout France, participated in the study between November 2004 and January 2006.

Patients

Patients aged at least 18 years referred for clinically suspected DVT (defined as upper or lower limb pain, redness, or oedema) or PE (defined as acute onset or worsening of dyspnea, or sudden onset of chest pain) were eligible. All eligible patients underwent a comprehensive real-time B-mode and colour Doppler ultrasonography examination of both legs by a vascular medicine physician. The following veins were scanned transversally over their entire length: inferior vena cava, iliac veins, femoral veins, popliteal veins, anterior and posterior tibial veins, fibular veins, in-

ternal and external gastrocnemius veins, and soleal veins (9). The diagnosis of DVT was confirmed if there was incompressibility of the vein, combined with the absence of venous flow with distal compression. The diagnosis of PE was confirmed if there was: an intraluminal defect outlined by contrast material or the total occlusion of a vessel by low-attenuated material on at least two adjacent slices on multidetector computed tomography; or a high-probability ventilation/perfusion lung scan; or a non-diagnostic ventilation/perfusion lung scan associated with a high clinical probability of PE, or a proximal DVT confirmed by ultrasonography; or on pulmonary angiography (10, 11). An independent expert committee validated all PE events. For this study, only patients included for a suspicion of symptomatic isolated DVT of lower limbs were taken into account. In this group of patients a random selection of those without confirmed venous thromboembolic disease were used as control.

Study protocol

Vascular medicine physicians prospectively collected demographic characteristics, clinical data, diagnostic test results, and treatments at presentation using an electronic case-report form. The quality of data collection was monitored electronically.

At three months, clinical research associates conducted structured follow-up telephone interviews with the patients, their relatives, or their primary care physicians. Medical records were reviewed whenever a patient was hospitalised or referred to a vascular medicine physician during this follow-up period. These investigations were conducted for all patients with VTE at presentation and in a random sample, matched by season and enrolling physician, of patients without VTE at presentation (i.e. control patients) (8). For practical reasons, patients who were enrolled in overseas territories, living outside of France, homeless, or for whom case-report form completion was delayed were not

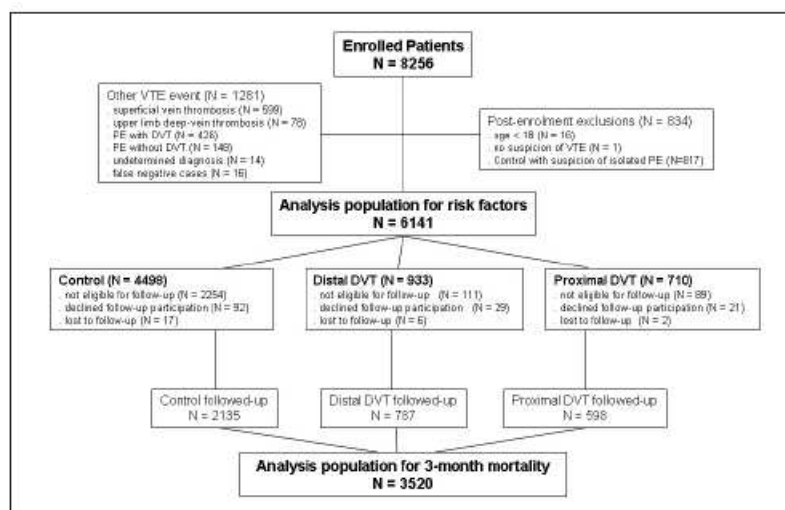


Figure 1: Patient enrolment and three month follow-up. DVT: deep-vein thrombosis; PE: pulmonary embolism; VTE: venous thromboembolism.

Table 1: Patients characteristics at baseline.

Characteristics	Control	Proximal DVT	Distal DVT	Total population
n (%)	4498 (73)	710 (12)	933 (15)	6141 (100)
Age (years), median (IQR)	63 (48 – 76)	69 (52 – 78)	62 (47 – 74)	64 (49 – 76)
Age ≤ 50, n (%)	1288 (29)	161 (23)	274 (29)	1723 (28)
Age [51 – 75], n (%)	2013 (45)	314 (44)	456 (49)	2783 (45)
Age > 75, n (%)	1195 (27)	235 (33)	203 (22)	1633 (27)
Men, n (%)	1588 (35)	339 (48)	390 (42)	2317 (38)
Inpatients, n (%)	1572 (35)	174 (25)	256 (27)	2002 (33)
Anticoagulant treatment, n (%)	1154 (26)	120 (17)	225 (24)	1499 (24)
Transient risk factors for venous thromboembolism				
Bed confinement, n (%)	702 (16)	143 (20)	172 (18)	1017 (17)
Recent plaster immobilisation of the lower limb(s), n (%)	124 (3)	22 (3)	85 (9)	231 (4)
Recent travel, n (%)	80 (2)	26 (4)	57 (6)	163 (3)
Recent surgery (≤ 45 days), n (%)	658 (15)	87 (12)	203 (22)	948 (15)
Congestive heart failure or respiratory insufficiency, n (%)	166 (4)	61 (9)	41 (4)	268 (4)
Acute infectious disease, n (%)	111 (2)	14 (2)	15 (2)	140 (2)
Pregnancy or post partum < 6 weeks, n (%)	117 (3)	9 (1)	8 (1)	134 (2)
Chronic risk factors for venous thromboembolism				
Personal history of DVT or PE, n (%)	1024 (23)	244 (34)	271 (29)	1539 (25)
Family history of DVT or PE, n (%)	672 (15)	119 (17)	177 (19)	968 (16)
Active cancer, n (%)	438 (10)	142 (20)	104 (11)	684 (11)
Varicose veins, n (%)	1136 (25)	153 (22)	217 (23)	1506 (25)
Oral contraception, n (%)	105 (2)	36 (5)	57 (6)	198 (3)
Hormone replacement therapy, n (%)	61 (1)	5 (1)	18 (2)	84 (1)
Obesity (BMI > 30 kg/m ²), n (%)	670 (15)	84 (12)	115 (12)	869 (14)

BMI: body-mass index; DVT: deep-vein thrombosis; IQR: interquartile range; PE: pulmonary embolism.

eligible for follow-up. If a control patient underwent a venous thromboembolic event during the three month follow-up he/she was considered as a false negative case at inclusion and was excluded from analyses.

The OPTIMEV study was approved by the Ethics Committee (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) and the CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). Written informed consent was obtained from all patients. The study protocol is available on *ClinicalTrials.gov* (registration number: NCT00670540).

Risk factors

The influence of the following potential risk factors for IDDVT or proximal DVT was analysed: age, sex, inpatient or outpatient status, anticoagulant treatment at inclusion. Chronic risk factors for VTE studied were: a personal history of VTE (proven or

probable), a family history of VTE (proven or probable history of VTE of a first or second-degree relative), active cancer (newly diagnosed cancer or receiving anti-neoplastic treatment of any type or cancer in palliative care), varicose veins (CEAP ≥ 2), estrogen therapy within the last two months and obesity (body mass index > 30 kg/m²). Transient risk factors analysed were: bed confinement (bed or armchair confinement longer than 6 hours a day), recent plaster immobilisation of the lower extremities, recent travel (i.e. travel longer than 3 hours in the last month), surgery within the previous 45 days, congestive heart failure (NYHA class III or IV) or respiratory insufficiency (acute respiratory failure or exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease), infectious disease (fever, or biological or bacteriological or radiological signs of infections for whom the medical doctor considers that it is infectious and decides to introduce antibiotic therapy), and pregnancy or recent childbirth (i.e. early post-partum < 6 weeks).

	Proximal DVT vs control patients OR [CI 95%]	Distal DVT vs control patients OR [CI 95%]	Distal DVT vs Proximal DVT OR [CI 95%]
Age [51 – 75] vs. ≤ 50 years	1.3 [1.0 – 1.7] [*]	1.2 [1.0 – 1.5]	0.9 [0.7 – 1.2]
Age >75 vs. ≤ 50 years	2.0 [1.5 – 2.6] ^{***}	1.1 [0.9 – 1.4]	0.5 [0.4 – 0.7] ^{***}
Men vs. Women	2.1 [1.8 – 2.6] ^{***}	1.5 [1.3 – 1.7] ^{**}	0.6 [0.5 – 0.9] ^{***}
Transient risk factors for venous thromboembolism			
Bed confinement, yes vs. no	2.3 [1.8 – 3.0] ^{***}	2.0 [1.6 – 2.5] ^{**}	0.8 [0.6 – 1.1]
Recent plaster immobilisation of the lower limb(s), yes vs. no	2.6 [1.5 – 4.4] ^{***}	5.4 [3.9 – 7.7] ^{***}	2.2 [1.3 – 3.8] ^{***}
Recent travel, yes vs. no	2.1 [1.2 – 3.6] ^{***}	4.1 [2.8 – 6.2] ^{**}	1.7 [1.0 – 2.8] [*]
Recent surgery (≤ 45 days), yes vs. no	1.3 [1.0 – 1.8]	2.3 [1.9 – 2.9] ^{**}	1.8 [1.3 – 2.5] ^{***}
Congestive heart failure or respiratory insufficiency, yes vs. no	3.0 [2.1 – 4.4] ^{***}	1.5 [1.0 – 2.2]	0.6 [0.4 – 0.9] [*]
Acute infectious disease, yes vs. no	1.2 [0.6 – 2.2]	0.8 [0.5 – 1.5]	0.7 [0.3 – 1.6]
Pregnancy or post partum <6 weeks, yes vs. no	1.4 [0.7 – 3.0]	0.6 [0.3 – 1.2]	0.4 [0.1 – 1.1]
Chronic risk factors for venous thromboembolism			
Personal history of DVT or PE, yes vs. no	2.4 [1.9 – 2.9] ^{***}	1.8 [1.5 – 2.1] ^{**}	0.8 [0.6 – 1.0]
Family history of DVT or PE, yes vs. no	1.4 [1.1 – 1.8] ^{***}	1.4 [1.1 – 1.7] ^{**}	1.0 [0.8 – 1.4]
Active cancer, yes vs. no	3.2 [2.5 – 4.1] ^{***}	1.5 [1.2 – 1.9] ^{**}	0.5 [0.4 – 0.7] ^{***}
Varicose veins, yes vs. no	0.7 [0.5 – 0.9] ^{***}	0.9 [0.8 – 1.1]	1.3 [1.0 – 1.7]
Oral contraception, yes vs. no	5.0 [3.1 – 8.1] ^{***}	4.0 [2.6 – 5.9] ^{***}	0.7 [0.4 – 1.1]
Hormone replacement therapy, yes vs. no	0.9 [0.3 – 2.3]	1.7 [0.9 – 3.1]	1.6 [0.6 – 4.6]
Obesity (BMI > 30 kg/m ²), yes vs. no	0.9 [0.7 – 1.2]	0.8 [0.7 – 1.1]	0.9 [0.7 – 1.3]

*p<0.05; **p<0.01
 BMI: body-mass index; CI: confidence interval; DVT: deep-vein thrombosis; PE Pulmonary embolism; OR: odds ratio
 OR were calculated using random intercept multivariable logistic regression models adjusting for anticoagulant therapy at inclusion and inpatient versus outpatient status.

Table 2: Risk factors for proximal and distal DVT (Multivariate analysis).

Study outcomes

The study outcomes were recurrent VTE (PE or DVT), major bleeding and overall mortality at three months. All recurrent VTE were confirmed objectively as indicated above. Major bleeding episodes were fatal bleeding and overt bleeding within a critical organ (e.g. intracranial, retroperitoneal, intraocular, pericardial, intraspinal or in adrenal glands) or associated with a fall in haemoglobin level ≥ 2 g/dL, or leading to a transfusion ≥ 2 units of packed red blood cells or whole blood. An independent expert committee adjudicated all the clinical outcomes.

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as frequency and percentage; continuous variables were expressed as median and interquartile range (IQR). A multivariate logistic regression was performed to estimate the adjusted odds ratios (OR) and corresponding 95% confidence interval (CI) associated with each risk factor for IDDDVT and proximal DVT. The independent covariates entered into the logistic regression models included age, sex, risk factors for VTE, inpatient versus outpatient status, and

the use of anticoagulant therapies at the time of enrolment. Cox models were performed to evaluate the influence of IDDDVT and proximal DVT on the occurrence of each three month clinical outcome. The independent covariates entered into the Cox models included age, sex, inpatient versus outpatient status, and anticoagulant therapy duration. In our multivariate analyses, we systematically assessed all first order interactions involving the inpatient versus outpatient status. To account for patient clustering within enrolling physician practices, random intercept logistic regression models with the two levels defined by patient and physician were used. Two-sided p values of less than 0.05 were considered as statistically significant. Statistical analyses were performed using Stata software (version 9.0, Stata Corp, College Station, Texas, USA).

Results

Population characteristics

Out of a total of 8256 patients with a suspicion of VTE enrolled between November 2004 and January 2006, 6141 patients

Table 3: Clinical outcomes at three months in patients without venous thromboembolism (control patients), in patients with proximal DVT and in patients with distal DVT.

	Control patients (n=2135), n (%)	Patients with proximal DVT (n=598), n (%)	Patients with distal DVT (n=787), n (%)
Recurrent venous thromboembolism	-.***	15 (2.5)	17 (2.2)
Inpatients	-.***	3 (2.1)	9 (4.3)
Outpatients	-.***	12 (2.6)	8 (1.4)
Major bleeding	10 (0.5)	8 (1.3)	6 (0.8)
Inpatients	4 (0.7)*	2 (1.4)	5 (2.4)
Outpatients	6 (0.4)	6 (1.3)*	1 (0.2)
Death	70 (3.3)	48 (8.0)**	35 (4.4)
Inpatients	51 (8.4)	30 (20.7)**	18 (8.7)
Outpatients	19 (1.2)**	18 (4.0)	17 (2.9)

p values in patients with distal DVT vs. control patients or vs. patients with proximal DVT: *p<0.05; **p<0.01; ***Patients with a recurrent venous thromboembolism during the three-month study period were excluded from the analysis (considered as false negative at the first examination).
DVT: deep-vein thrombosis

(74.3%) presented a clinical suspicion of isolated DVT (Figure 1 and Table 1). Their median age (IQR) was 64 years (49 – 76); 38% of patients were men, 33% were inpatients.

Characteristics of DVT at diagnosis

Isolated DVT was confirmed in 1643 patients (26.8%). Among these patients, DVT was more frequently distal than proximal (56.8% vs. 43.2%, respectively; $p = 0.01$). In patients with IDDVT, the thrombosis was localised in the muscular vein in 49.0% ($n = 457$) of patients and in the tibial anterior/posterior or fibular vein in 51.0% ($n = 476$). The distribution between proximal and distal DVT was not influenced by in- or outpatient status: in outpatients, DVT was proximal in 44.2% ($n = 536$) and distal in 55.8% ($n = 677$); the respective percentages in inpatients were 40.4% ($n = 174$) of proximal DVT and 59.6% ($n = 256$) of distal DVT. 8.4% ($n = 78$) of IDDVT and 8.2% ($n = 58$) of proximal DVT were bilateral DVT ($p = 0.9$).

Risk factors for DVT at diagnosis

On univariate analysis, the percentage of patients with 'active cancer' was significantly higher ($p < 0.01$) in patients with proximal DVT (20%) than in patients with IDDVT (11%) (Table 1). A similar result concerned patients with 'congestive heart failure or respiratory insufficiency' (9% vs. 4%, respectively; $p < 0.01$). Conversely, 'recent surgery' and 'recent plaster immobilisation of the lower limbs' were more frequent in patients with IDDVT than in patients with proximal DVT (22% vs. 12%, $p < 0.01$; 9% vs. 3%, $p < 0.01$, respectively). There was no significant interaction between in- and outpatient status except for sex.

The above results were confirmed upon multivariate analysis (Table 2). For example, 'active cancer' and 'age of more than 75 years' were significantly less associated with IDDVT, both with an OR of distal versus proximal DVT of 0.5 [0.4 – 0.7]. Conversely, recent surgery was more often associated with IDDVT with an OR of 1.8 [1.3 – 2.5]. There was no significant difference in risk factor profile between inpatients and outpatients, regardless of the DVT location, with comparable OR.

Anticoagulant treatment of DVT

3.2% ($n = 25$) of IDDVT were not treated with any anticoagulant. 81.2% ($n = 630$) of IDDVT and 92% ($n = 550$) of proximal DVT patients received anticoagulant treatments during the whole three month follow-up. Among patients with distal DVT treated with anticoagulant drugs, 11.8% (87/736) were treated with low molecular weight heparin (LMWH) alone – of whom 3.5% (3/87) were treated with prophylactic doses of LMWH – and 88.2% (649/736) with LMWH or unfractionated heparin, followed by anti-vitamin K drugs (VKA). The respective percentages for proximal DVT patients were of 9.7% (53/547) and of 90.3% (494/547) (data on anticoagulant therapeutic scheme were incomplete in 26 IDDVT and 40 Proximal DVT patients). Among patients who experienced a VTE recurrence, 58% (7/12) of patients whose initial event was a proximal DVT and 64% (9/14) of patients whose initial event was a distal DVT were under anticoagulant treatment at the moment of the recurrence (data on anticoagulant treatment at the moment of the VTE recurrence were missing for 3 patients in each group).

Table 4: VTE recurrence at three months according to the level of the thrombosis.

	Patients with proximal DVT (n=598), n (%)	Patients with distal DVT (n=787), n (%)
VTE recurrence	15 (2.5)	17 (2.2)
PE	11 (1.8)	9 (1.1)
DVT	4 (0.7)	8 (1.0)
Proximal DVT	4 (0.7)	4 (0.5)
Distal DVT	0 (0)	3 (0.4)
Upper limb DVT	0 (0)	1 (0.1)

DVT: deep vein thrombosis VTE: venous thromboembolism

Table 5: Three month clinical outcomes (multivariate analysis).

	Proximal DVT vs control patients, OR [CI 95%]	Distal DVT vs control patients, OR [CI 95%]	Distal DVT vs Proximal DVT, OR [CI 95%]
Recurrent VTE	-.***	-.***	0.8 [0.4 – 1.8]
Major bleeding	3.4 [0.8 – 15.3]	2.1 [0.5 – 9.0]	0.8 [0.3 – 2.4]
Death	3.7 [2.0 – 6.6]**	2.0 [1.1 – 3.5]*	0.6 [0.4 – 0.9]*

DVT: deep vein thrombosis; VTE: venous thromboembolism, OR: odds ratio, CI: confidence interval
*p<0.05; **p<0.01; ***Patients with a recurrent venous thromboembolism during the three-month study period were excluded from the analysis (considered as false negative at the first examination). OR were calculated using a Cox model adjusting for sex, age, anticoagulant therapy duration and in-patient versus outpatient status.

Table 6: Causes of death at three months of patients without venous thromboembolism (control patients), of patients with proximal DVT and of patients with distal DVT.

	Control patients (n=2135), n (%)	Patients with proximal DVT (n=598), n (%)	Patients with distal DVT (n=787), n (%)
Total death	70 (3.3)	48 (8.0)	35 (4.4)
Pulmonary embolism	0*	4 (0.7)	5 (0.6)
Bleeding	2 (0.1)	1 (0.2)	0 (0)
Cancer	35 (1.6)	35 (5.9)	17 (2.2)
Other	33 (1.5)	8 (1.3)	13 (1.7)

*Controls with a recurrent venous thromboembolism during the three-month study period were excluded from the analysis (considered as false negative at the first examination).

Three month clinical outcome

Out of 1643 patients with DVT, 1385 (84.3%) were eligible for the three month follow-up analyses. Eight (<1%) were lost to follow-up. The percentage of patients with recurrent VTE and major bleeding at three months was comparable in patients with proximal DVT and IDDVT (Table 3 and Table 4). In contrast, the mortality rate was significantly higher ($p<0.01$) in patients with proximal DVT (8.0%) than in patients with IDDVT (4.4%). Results of univariate analyses were confirmed upon multivariate analyses, except for IDDVT three month mortality that was significantly higher than that of controls (OR = 2.0 [1.1 – 3.5]) (Table 5). The excess of mortality among proximal DVT patients was mainly due to a greater number of inpatient deaths. Rates of mortality not attributable to cancer were similar between the proximal DVT and IDDVT groups (2.2% and 2.3% respectively, $p>0.05$) (Table 6). The three month mortality rate was significantly higher ($p<0.01$) in patients with bilateral thrombosis than in patients with unilateral thrombosis, irrespective of whether the initial thrombotic event was proximal (27.8% vs. 6.1%) or distal (13.6% vs. 3.6%).

Discussion

This study's primary result is that, among an unselected population presenting for a suspicion of symptomatic VTE and where most patients with DVT were under anticoagulant treatment, the three month mortality rate was significantly higher in patients with isolated proximal DVT than in patients with IDDVT, while the rate of recurrent VTE was shown to be comparable regardless of the DVT location in the leg.

The three month mortality rate of patients with IDDVT was significantly weaker than that of patients with proximal DVT. However patients with IDDVT exhibited a higher mortality risk than controls (OR = 2.0 [1.1 – 3.5]) and the mortality rate of patients with bilateral symptomatic IDDVT was even higher than that of patients with unilateral proximal DVT (13.6% vs. 6.1%, respectively; $p<0.01$), confirming previous data (12). This suggests that symptomatic IDDVT is not a benign pathology and should therefore probably be at least diagnosed.

When one analyses the causes of death, the excess of mortality among proximal DVT patients as compared to IDDVT patients is the consequence of an excess of death by cancer. Thus, in a population where most DVT patients are treated with anticoagulant therapies, the difference in terms of life prognosis between proximal and distal DVT is not linked to direct complications of DVT (fatal PE or fatal bleeding) but to the severity of the underlying disease that has provoked the thrombosis.

Our study also shows that IDDVT and proximal DVT share a number of risk factors, indicating that they constitute two entities of the same pathology. However, as previously observed, the weight of some of these risk factors is different (13–15). In OPTIMEV, it appears that IDDVT is more often associated with transient risk factors (recent surgery, recent travel, recent plaster immobilisation) whereas proximal DVT is more associated with chronic or irreversible risk factors (elevated age, active cancer, congestive heart failure or respiratory insufficiency). Similar results were reported in the MASTER registry that included 1772 cases of DVT of whom 170 were distal (16). However, our recruitment of distal DVT was different: on the one hand we restricted our analysis to DVT without symptomatic PE at presentation and on the other hand, in OPTIMEV the standardised diagnostic procedure included a systematic screening for distal DVT in case of suspicion of DVT.

The percentage of confirmed DVT in our population of patients with a suspicion of VTE (i.e. 25%) is comparable to that reported in recent studies using a similar strategy for diagnosing DVT (3, 17). The proportion of symptomatic IDDVT among DVT in OPTIMEV (57%) may seem elevated. Indeed, this rate of IDDVT is higher than in Bernardi's study (23.4% of IDDVT in an outpatient setting), but is notably consistent with the rate of IDDVT of Schellong's study (56% of IDDVT in an in- and outpatient setting) and of the most recent studies performed in France (9, 17–19). Differences in the medical and surgical characteristics of the patients, in the time between clinical symptoms onset and the realisation of the diagnosis procedure in the various studies may explain this result.

The three month rates of recurrent VTE and major bleeding in the overall population of patients with DVT (i.e., 2.3% and 1.0%, respectively) are consistent with those observed in recent

clinical trials on anticoagulant drugs in patients with DVT (20–23). However, the three month mortality rate (6%) is higher than those reported in these trials (which ranged between 2.0 and 3.8%) (20, 21, 23), but in contrast to these studies, there were no medical exclusion criteria in the recruitment of patients.

Our study presents a number of limitations. Information on laboratory monitoring of anticoagulant treatments was not taken into account because the analysis of such data is complex. Our control group is not representative of the general population, and no general conclusion can be drawn from this perspective. Indeed, this kind of control group, patients for whom the suspicion of the disease has been invalidated, can not only reduce a difference between groups, but also inadvertently create a difference, giving rise to false risk factors (24). Nonetheless, these controls provide information on the clinical characteristics and early prognosis of patients presenting for a suspicion of DVT in routine practice and for whom the diagnosis is invalidated.

A large number of patients were enrolled. Well-trained vascular medicine physicians, working in hospitals, or in private practice, participated in the study. The ultrasonography examinations of the venous network were performed according to a rigorous protocol (9, 19). Thus despite the above limitations, the conclusion drawn from our results may apply to patients managed in routine practice using a single complete ultrasound examination of the venous network of the lower limbs, and in whom, in case of DVT, full therapeutic doses of anticoagulants are generally prescribed regardless of the DVT location.

In conclusion, the present results of the OPTIMEV study showed that symptomatic IDDVT differed from symptomatic proximal DVT in terms of both risk factors and clinical outcome. Whether these differences should influence the clinical management of these two events remains to be determined and is the subject of the forthcoming CACTUS study (Contention alone versus Anticoagulation for symptomatic Calf vein Thrombosis diagnosed by UltraSonography) (NCT00539058).

References

- Schellong SM. Distal DVT: worth diagnosing? Yes. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 1): 51–54.
- Righini M. Is it worth diagnosing and treating distal deep vein thrombosis? No. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 1): 55–59.
- Righini M, Paris S, Le Gal G, et al. Clinical relevance of Distal deep vein thrombosis. Review of literature data. *Thromb Haemost* 2006; 95: 56–64.
- Landefeld CS. Noninvasive diagnosis of deep vein thrombosis. *JAMA* 2008; 300: 1696–1697.
- Kearon C, Kahn S, Agnelli G, et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, Jun 2008; 133: 454S–545S.
- Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; 25: 101–161.
- Pinede L, Ninot J, Duhaut P, et al. For the Investigators of the „Durée Optimale du Traitement AntiVitamines K” (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of Proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103: 2453–2460.
- Sevestre MA, Labarere J, Brin S, et al. Optimizing history taking for evaluating the risk of venous thromboembolism: the OPTIMEV study. *J Mal Vasc* 2005; 30: 217–227.
- Elias A, Mallard L, Elias M, et al. A single complete ultrasound investigation of the venous network for the diagnostic management of patients with a clinically suspected first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 2003; 89: 221–227.
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. For the PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317–2327.
- The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753–2759.
- Seinturier C, Bosson JL, Colonna M, et al. Site and clinical outcome of deep vein thrombosis of the lower limbs: an epidemiological study. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1362–1367.
- Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT, et al. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 93: 76–79.
- Meissner MH, Caps MT, Bergelin RO, et al. Early outcome after isolated calf vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1997; 26: 749–756.
- Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, et al. For the RIETE Investigators. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1892–1898.
- Palareti G, Agnelli G, Imberti D, et al. For the MASTER investigators. A commentary: to screen for calf DVT or not to screen? The highly variable practice among Italian centers highlights this important and still unresolved clinical option. Results from the Italian MASTER registry. *Thromb Haemost*. 2008; 99: 241–244.
- Bernardi E, Camporese G, Büller HR, et al. For the Erasmus Study Group. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg colour-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic

What is known about this topic?

– There are many controversies about the diagnosis and the treatment of distal DVT.

What does this paper add?

– Symptomatic distal DVT without PE are more associated with transient risk factors whereas proximal DVT are more associated with chronic ones.
– After exclusion of deaths by cancer, the three-month rate of mortality of proximal and distal DVT was equivalent.

Acknowledgements

The authors are indebted to Carole Rolland for data management; Catherine Blanic, Maryline Blanc, Marion Proust, Sandrine Massicot, Ludovic Delhomme, Cathy Maillard, Caroline Bonnet for data monitoring and patients follow-up.

Appendix

A full listing of the OPTIMEV-SFMV investigators is available as supplementary material with the online version of this paper. Please visit <http://www.thrombosis-online.com>.

Expert Event Committee

Muriel Salvat, Christophe Seinturier, Gilles Pernod, José Labarère, Sandra David-Tchouda, Jacqueline Yver, Bernadette Satger, Anna Arslanian, Michele Fontaine, Olivier Pichot, Sophie Blaise, Mario Maufus, Marie-Agnès Ningres, Pierre Casez and Elodie Sellier.

Study Coordinating Center

Clinical Research Center, University Hospital, Grenoble, France.

- deep vein thrombosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 300:1696–1697.
18. Oger E. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Incidence of venous thromboembolism: a community based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000; 83: 657–660.
19. Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, et al. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003; 89: 228–234.
20. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. For the Matisse Investigators. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 867–873.
21. Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL, et al. For the THRIVE Treatment Study Investigators. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 681–689.
22. Chong BH, Brighton TA, Baker RI, et al. For the ASTH DVT Study Group. Once-daily enoxaparin in the outpatient setting versus unfractionated heparin in hospital for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2005; 19: 173–181.
23. van Gogh Investigators, Buller HR, Cohen AT, et al. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1094–1104.
24. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Buller HR, et al. Risk of venous thrombosis with use of current low-dose oral contraceptives is not explained by diagnostic suspicion and referral bias. *Arch Intern Med* 1999; 159: 65–70.

III.2.3. OPTIMEV : Différence selon le siège de la thrombose : les TVP distales/proximales⁸⁵

La photographie de la maladie thrombo-embolique veineuse en France en 2006 montre une forte prévalence des thromboses veineuses profondes distales qui sont malheureusement absentes des publications concernant les facteurs de risque, le diagnostic, le pronostic de cette localisation. Nous avons également vu, à travers les chapitres précédents que la morbi-mortalité liée à la maladie thrombo-embolique veineuse était variable selon qu'il s'agissait d'une thrombose veineuse ou d'une embolie pulmonaire, et que même au sein du groupe des embolies pulmonaires, celle-ci pouvait varier. Classiquement, on considère qu'une thrombose veineuse profonde proximale a un risque embolique plus élevé que les thromboses veineuses distales, mais le risque évolutif de ces formes cliniques est mal connu, et donc la pertinence d'un traitement anticoagulant ainsi que sa durée sont également inconnus. Dans cet article, nous avons étudié les facteurs de risque et l'évolution des patients qui présentent une thrombose veineuse profonde distale isolée et ceux qui présentent une thrombose veineuse profonde proximale symptomatique au sein de la cohorte OPTIMEV.

Les critères de jugement de cette étude étaient : une récurrence thrombo-embolique, un saignement majeur et le décès à 3 mois.

Parmi les 6141 patients avec suspicion de thrombose veineuse profonde inclus entre novembre 2004 et janvier 2006, 1643 patients (26.8%) ont présenté une thrombose veineuse profonde. Une TVP distale isolée était plus fréquente qu'une TVP proximale (56.8% versus 43.2% ; $p=0.01$). Une thrombose veineuse isolée distale était plus souvent associée à des facteurs de risque transitoires (chirurgie récente, immobilisation plâtrée, voyage récent), alors qu'une TVP proximale était plus souvent associée à des facteurs plutôt chroniques (cancer, insuffisance cardiaque ou respiratoire, patients âgés de plus de 75 ans). La plupart des patients (96.8%) porteurs d'une thrombose veineuse profonde distale ont été traités par anticoagulants et il n'y avait pas de différence entre le pourcentage de patients avec MTEV récurrente et ceux

qui ont présenté des saignements majeurs en cas de thrombose veineuse proximale ou distale.

Néanmoins, le taux de mortalité était significativement plus haut ($p < 0.01$) chez les patients avec TVP proximale (8%) que chez les patients avec TVP isolée (4.4%).

Une TVP distale symptomatique diffère d'une TVP proximale à la fois en terme de facteurs de risque et d'évolution clinique, mais nous ne savons pas encore si ces différences devraient modifier la prise en charge clinique. Cette question sera résolue par les résultats de l'essai CACTUS.

Nous détaillons ici quelques aspects de l'article qui appuient notre propos : ci-dessous les caractéristiques des patients avec TVP distale proximale, ainsi que les contrôles.

Characteristics	Control	Proximal DVT	Distal DVT	Total population
n (%)	4498 (73)	710 (12)	933 (15)	6141 (100)
Age (years), median (IQR)	63 (48 – 76)	69 (52 – 78)	62 (47 – 74)	64 (49 – 76)
Age ≤ 50, n (%)	1288 (29)	161 (23)	274 (29)	1723 (28)
Age [51 – 75], n (%)	2013 (45)	314 (44)	456 (49)	2783 (45)
Age > 75, n (%)	1195 (27)	235 (33)	203 (22)	1633 (27)
Men, n (%)	1588 (35)	339 (48)	390 (42)	2317 (38)
Inpatients, n (%)	1572 (35)	174 (25)	256 (27)	2002 (33)
Anticoagulant treatment, n (%)	1154 (26)	120 (17)	225 (24)	1499 (24)
Transient risk factors for venous thromboembolism				
Bed confinement, n (%)	702 (16)	143 (20)	172 (18)	1017 (17)
Recent plaster immobilisation of the lower limb(s), n (%)	124 (3)	22 (3)	85 (9)	231 (4)
Recent travel, n (%)	80 (2)	26 (4)	57 (6)	163 (3)
Recent surgery (≤ 45 days), n (%)	658 (15)	87 (12)	203 (22)	948 (15)
Congestive heart failure or respiratory insufficiency, n (%)	166 (4)	61 (9)	41 (4)	268 (4)
Acute infectious disease, n (%)	111 (2)	14 (2)	15 (2)	140 (2)
Pregnancy or post partum < 6 weeks, n (%)	117 (3)	9 (1)	8 (1)	134 (2)
Chronic risk factors for venous thromboembolism				
Personal history of DVT or PE, n (%)	1024 (23)	244 (34)	271 (29)	1539 (25)
Family history of DVT or PE, n (%)	672 (15)	119 (17)	177 (19)	968 (16)
Active cancer, n (%)	438 (10)	142 (20)	104 (11)	684 (11)
Varicose veins, n (%)	1136 (25)	153 (22)	217 (23)	1506 (25)
Oral contraception, n (%)	105 (2)	36 (5)	57 (6)	198 (3)
Hormone replacement therapy, n (%)	61 (1)	5 (1)	18 (2)	84 (1)
Obesity (BMI > 30 kg/m ²), n (%)	670 (15)	84 (12)	115 (12)	869 (14)

BMI: body-mass index; DVT: deep-vein thrombosis; IQR: interquartile range; PE: pulmonary embolism.

Tableau 12 : Caractéristiques des patients avec TVP distale et TVP proximale ainsi que des contrôles

Le premier résultat de cette étude montre que dans une population non sélectionnée, adressée pour suspicion de MTEV, et dans laquelle la plupart des patients avec TVP ont été traités par anticoagulants, la mortalité à 3 mois est significativement plus élevée chez les patients présentant une thrombose veineuse profonde proximale isolée que celle des patients présentant une thrombose veineuse profonde distale, alors que le taux de récurrence est à peu près comparable, quel que soit la localisation de la thrombose.

	Control patients (n=2135), n (%)	Patients with proximal DVT (n=598), n (%)	Patients with distal DVT (n=787), n (%)
Total death	70 (3.3)	48 (8.0)	35 (4.4)
Pulmonary embolism	0*	4 (0.7)	5 (0.6)
Bleeding	2 (0.1)	1 (0.2)	0 (0)
Cancer	35 (1.6)	35 (5.9)	17 (2.2)
Other	33 (1.5)	8 (1.3)	13 (1.7)

*Controls with a recurrent venous thromboembolism during the three-month study period were excluded from the analysis (considered as false negative at the first examination).

Tableau 13 : Événements thrombo-emboliques, hémorragiques, décès et survenue de cancer des patients avec TVP distale proximale et des contrôles

La mortalité à 3 mois des patients avec TVP distale était donc moins élevée que celle des patients avec TVP proximale. Cependant, les patients avec TVP distale présentaient une mortalité à 3 mois plus élevée que les contrôles. De même chez les patients avec thrombose veineuse profonde distale bilatérale, la mortalité est comparable, voire plus élevée que celles des patients avec TVP proximale unilatérale (13.6% versus 6.1% ; $p < 0.01$) confirmant des données déjà publiées⁸⁶. Ses résultats confirment qu'une TVP distale n'est pas une maladie bénigne et que même si le traitement n'est pas codifié actuellement, les TVP distales devraient être au moins diagnostiquées.

Lorsque l'on analyse les causes de décès, l'excès de mortalité chez les patients présentant des TVP proximales est liée au cancer. Malgré un traitement par anticoagulants, le pronostic est vraisemblablement lié sinon aux complications de la

MTEV (EP fatale ou saignement fatal) plutôt à la sévérité de l'affection sous jacente qui a provoqué la thrombose.

En conclusion, l'étude actuelle montre que les facteurs de risque et l'évolution clinique des thromboses distales est différente de celle des thromboses veineuses profondes proximales même s'ils partagent un certain nombre de facteurs de risque et qu'après exclusion des décès par cancer, la mortalité à 3 mois est équivalente dans les 2 populations.

L'article suivant a comparé l'histoire clinique des thromboses surales,
selon qu'elles sont musculaires ou non

Comparison of the clinical history of symptomatic isolated muscular calf vein thrombosis versus deep calf vein thrombosis

Jean-Philippe Galanaud, MD,^{a,b} Marie-Antoinette Sevestre, MD,^{c,d} Céline Genty, MS,^{c,e}

Jean-Pierre Laroche, MD,^f Violaine Zizka, MD,^g Isabelle Quéré, MD, PhD,^{a,b}

Jean-Luc Bosson, MD, PhD,^{c,e} and the OPTIMEV SFMV investigators, Montpellier, Grenoble, Amiens, Avignon, France; and Fort de France, Martinique

Background: Half of all lower limb deep vein thromboses (DVT) are distal DVT that are equally distributed between muscular calf vein thromboses (MCVT) and deep calf vein thromboses (DCVT). Despite their high prevalence, MCVT and DCVT have never been compared so far, which prevents possible modulation of distal DVT management according to the kind of distal DVT (MCVT or DCVT).

Methods: Using data from the French, multicenter, prospective observational OPTimisation de l'Interrogatoire dans l'évaluation du risque throMbo-Embolique Veineux (OPTIMEV) study, we compared the clinical presentation and risk factors of 268 symptomatic isolated DCVT and 457 symptomatic isolated MCVT and the 3-month outcomes of the 222 DCVT and 390 MCVT that were followed-up.

Results: During the entire follow-up, 86.5% of DCVT patients and 76.7% of MCVT patients were treated with anticoagulant drugs ($P = .003$). MCVT was significantly more associated with localized pain than DCVT (30.4% vs 22.4%, $P = .02$) and less associated with swelling (47.9% vs 62.7%, $P < .001$). MCVT and DCVT patients exhibited the same risk factors profile, except that recent surgery was slightly more associated with DCVT (odds ratio, 1.70%; confidence interval, 1.06-2.75), and had equivalent comorbidities as evaluated by the Charlson index. At 3 months, no statistically significant difference was noted between MCVT and DCVT in death (3.8% vs 4.1%), venous thromboembolism recurrence (1.5% vs 1.4%), and major bleeding (0% vs 0.5%).

Conclusion: Isolated symptomatic MCVT and DCVT exhibit different clinical symptoms at presentation but affect the same patient population. Under anticoagulant treatment and in the short-term, isolated distal DVT constitutes a homogeneous entity. Therapeutic trials are needed to determine a consensual mode of care of MCVT and DCVT. (*J Vasc Surg* 2010;■■■■■)

From the Vascular Medicine Unit, Department of Internal Medicine, Montpellier University Hospital,^a and Research Unit EA2992, Montpellier 1 University,^b Montpellier; Techniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité (TIMC), Unité Mixte de Recherche 5525, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Université Joseph Fourier, Grenoble;^c Vascular Medicine Unit, Amiens University Hospital, Amiens;^d Clinical Investigation Centre, Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble;^e vascular medicine physician, Avignon;^f and vascular medicine physician, Fort de France, Martinique.^g

*A complete list of the OPTimisation de l'Interrogatoire dans l'évaluation du risque throMbo-Embolique Veineux (OPTIMEV) Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV) investigators is given in the Appendix (online only).

This study was funded by a grant from the Hospital Clinical Research Program of the French Ministry of Health and a grant from Sanofi-Aventis. This study was supported by the French Society of Vascular Medicine (SFMV). All investigators are members of the Société Française de Médecine Vasculaire.

Competition of interest: Professor Bosson and Dr Sevestre received fees from Sanofi-Aventis Company.

Additional material for this article may be found online at www.jvascsurg.org.

Reprint requests: Jean-Philippe Galanaud, Service de médecine interne et maladies vasculaires, Hôpital Saint Eloi, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, 80, avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 05, France (e-mail: jp-galanaud@chu-montpellier.fr).

The editors and reviewers of this article have no relevant financial relationships to disclose per the JVS policy that requires reviewers to decline review of any manuscript for which they may have a competition of interest.

0741-5214/\$36.00

Copyright © 2010 by the Society for Vascular Surgery.

doi:10.1016/j.jvs.2010.05.019

Distal deep veins of the lower limb are made up of muscular (gastrocnemius and soleal) and deep calf—paired—(anterior and posterior tibial and peroneal) veins.¹ In venographic series, the proportion of distal DVT was of 20% of all DVT, notably because the exploration of muscle calf veins requires a special examination protocol and they were not systematically searched.² With the possible modification of referral patterns, the use of color flow duplex ultrasound (US) imaging that has a sensitivity, a specificity, and an overall diagnostic accuracy >87% than contrast venography at the level of the calf, and a shorter time lag between the onset of symptoms and the realization of the diagnostic test, distal DVT now represents up to half of all lower limb DVT, roughly equally distributed between muscular calf DVT (MCVT) and deep calf DVT (DCVT).²⁻⁷

So far, international guidelines recommend treating isolated distal DVT for 3 months with full therapeutic doses of anticoagulants, without modulating the treatment according to the muscular or deep calf vein location of the thrombosis.^{8,9} This is mainly explained by the fact that distal DVT management is itself still debated and by the absence of comparative data between MCVT and DCVT.^{2,4}

However, if the natural rate of extension of distal DVT (MCVT and DCVT) to proximal deep veins was generally estimated to be about 10%, MCVT natural history—rate of extension to proximal deep veins and postthrombotic syndrome potentials—probably differs from that of DCVT.^{4,10-14} This difference may be the consequence of the anatomy of mus-

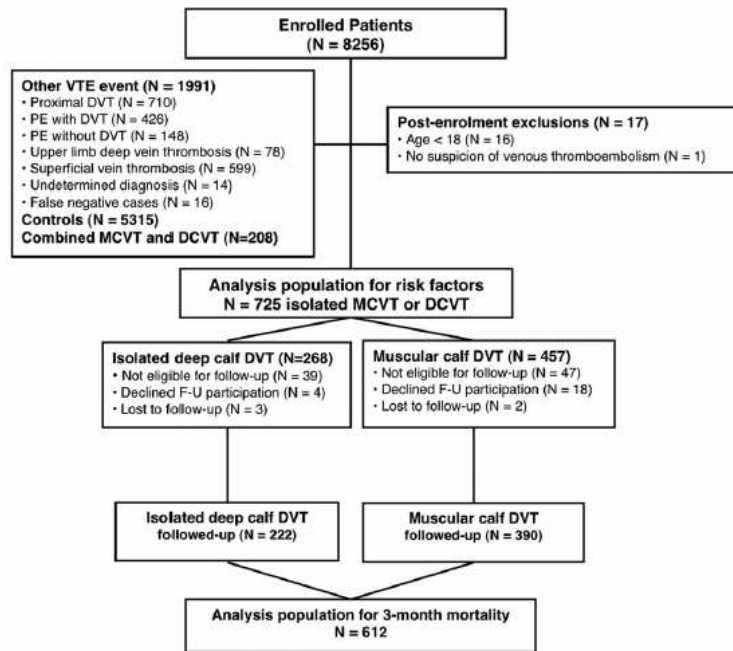


Fig. Patient enrollment and follow-up. *DCVT*, Deep calf vein thrombosis; *DVT*, deep vein thrombosis; *F-U*, follow-up; *MCVT*, muscular calf vein thrombosis; *PE*, pulmonary embolism.

cular vessels: their lower diameter and length result in a lower volume of thrombus and, for soleal veins, their higher distance from the proximal veins than deep calf veins. Another explanation may be a difference in patient profile as it has been previously described between distal and proximal DVT, for example.^{15,16}

Thus, distal DVT might be a heterogeneous entity affecting two different populations according to the kind of DVT (MCVT and DCVT). With this perspective, we analyzed the data of the prospective, multicenter, observational OPTimisation de l'Interrogatoire dans l'évaluation du risque thrombo-Embolique Veineux (OPTIMEV) study of inpatients and outpatients with objectively confirmed symptomatic venous thromboembolism (VTE). In this substudy, we focus on symptomatic isolated DVT, that is, without proximal extension or symptomatic pulmonary embolism (PE) at presentation and treated with conventional anticoagulant therapy. The objectives of this work were to compare the clinical characteristics at presentation, the risk factors profile, and the 3-month clinical history of symptomatic MCVT and DCVT to evidence possible different populations. These results may provide a basis to investigate whether distal DVT management should be modulated according to the kind of DVT.

MATERIAL AND METHODS

The study protocol has been extensively described elsewhere.^{15,17,18} It is available at ClinicalTrials.gov (registration number: NCT00670540). The study was approved by the Ethics Committee (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) and the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). All participating patients received written information explaining the study objectives and could decline telephone follow-up and consult their data.

Patients. Briefly, between November 2004 and January 2006, the study enrolled 8256 patients aged ≥ 18 years, referred to the vascular medicine physicians of the 41 hospitals and 292 private practices participating in the study for clinically suspected VTE (DVT or PE; Fig).

All eligible patients underwent a comprehensive real-time B-mode and color Doppler US examination of both legs by a vascular medicine physician. The following veins were scanned transversally over their entire length: inferior vena cava, iliac veins, femoral veins, popliteal veins, anterior and posterior tibial veins, fibular veins, medial and lateral gastrocnemius veins, and soleal veins.¹⁹ The diagnosis of

DVT was confirmed if there was incompressibility of the vein. Only clots ≥ 5 -mm in diameter on US were considered as distal DVT.^{3,20} The diagnosis of PE was confirmed according to the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) criteria and after validation by an independent expert committee.^{21,22} This study only took into account the 725 patients exhibiting a symptomatic isolated MCVT or a symptomatic isolated DCVT of lower limbs.

Study protocol. At inclusion, all demographic characteristics, clinical data, and diagnostic test results were prospectively collected by the vascular medicine physician. At 3 months, patients were asked by phone by clinical research associates to disclose all health-related events since inclusion. The general practitioner or the vascular medicine physician was contacted whenever a possible event was disclosed, and medical records were reviewed in case of hospitalization or a new visit to the vascular physician during this follow-up period. Routine follow-up US examinations were not performed. For practical reasons, patients enrolled in overseas territories, living outside of France, homeless, or for whom case report form completion was delayed were not eligible for follow-up.

Distal DVT. MCVT were classified in soleal or gastrocnemius DVT. DCVT were classified in tibial posterior (or anterior), peroneal, and calf trifurcation DVT. Because the reported rate of tibial anterior DVT is very low (<1% of all distal DVT), tibial anterior DVTs were classified among tibial posterior DVTs.^{3,5} To have the most homogeneous groups of distal DVTs as possible, the study excluded 208 combined MCVT and DCVT (22.3% of all isolated distal DVT).

Clinical symptoms at presentation. The clinical symptoms of screened DVT were swelling, dull or localized pain, and warmth of the lower limb. The Wells clinical pretest probability score was calculated for each patient.²³

Risk factors. The influence of the following potential risk factors for DVT was analyzed: age, sex, inpatient or outpatient status, and anticoagulant treatment at inclusion. Chronic risk factors for DVT studied were a personal or a family history of VTE of any kind, active cancer, varicose veins (CEAP ≥ 2), estrogen therapy within the last 2 months, and obesity (body mass index ≥ 30 kg/m²). Transient risk factors analyzed were bed confinement, recent plaster immobilization of the lower extremities, recent travel (ie, travel >3 hours in the last month), surgery within the previous 45 days, congestive heart failure (New York Heart Association class III or IV) or respiratory insufficiency (acute respiratory failure or exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease), infectious disease, and pregnancy or recent childbirth (ie, early postpartum, <6 weeks). For each kind of DVT, comorbidities of the patients were estimated according to their Charlson index score.²⁴

Study outcomes. The study outcomes were recurrent VTE (PE or DVT), major bleeding, and overall mortality at 3 months. If a recurrent DVT was suspected, a complete US examination of the lower limb was performed. The

diagnosis was confirmed in case of noncompressibility of a previously normal venous segment or of an enlargement of thrombus thickness ≥ 2 mm. Major bleeding episodes were fatal bleeding and overt bleeding within a critical organ (eg, intracranial, retroperitoneal, intraocular, pericardial, intraspinal, or in the adrenal glands) or associated with a fall in hemoglobin level ≥ 2 g/dL, or leading to a transfusion ≥ 2 units of packed red blood cells or whole blood. An independent expert committee adjudicated all the clinical outcomes.

Statistical analysis. Categorical variables are expressed as frequency and percentage; continuous variables are expressed as median and range. In univariate analyses, potential risk factors for VTE and 3-month outcomes were estimated using a χ^2 test for categorical variables or a Fisher test when the theoretic size of a group was <5, and the *t* test was used for continuous variables. A multivariate logistic regression was performed to estimate the adjusted odds ratios (OR) and corresponding 95% confidence interval (CI) associated with each risk factor for MCVT and DCVT. The independent covariates entered into the logistic regression models included age, sex, risk factors for VTE, inpatient vs outpatient status, and the use of anticoagulant therapies at the time of enrollment.

Cox models were performed to evaluate the influence of MCVT and DCVT on the occurrence of each 3-month clinical outcome. The independent covariates entered into the Cox models included age, sex, inpatient vs outpatient status, and anticoagulant therapy duration. In our multivariate analyses, we systematically assessed all first-order interactions involving the inpatient vs outpatient status. To account for patient clustering within enrolling physician practices, random intercept logistic regression models with the two levels defined by patient and physician were used. Two-sided values of $P \leq 0.05$ were considered statistically significant. Statistical analyses were performed using Stata 10.0 software (Stata Corp, College Station, Texas).

RESULTS

Population characteristics. Of 725 patients with an isolated distal DVT of the lower limbs, 268 (37.0%) presented with a DCVT and 457 (63.0%) with a MCVT (Fig, Table I). Patients were a median age of 61 years (full range, 18-97), 42.2% were men, and 25.4% were inpatients.

Characteristics of isolated distal DVT at diagnosis. Among the 268 DCVT, 40 (14.9%) affected the calf trifurcation, 115 (42.9%) the posterior tibial veins, and 113 (42.2%) the peroneal veins. Ten (3.7%) affected both legs. Among the 457 patients with isolated MCVT, 250 (54.7%) presented a soleal DVT and 207 (45.3%) a gastrocnemius DVT. In 29 (6.3%), MCVT were bilateral. MCVT and DCVT exhibited a similar diameter of clot under compression on US (6.4 vs 6.1 mm, respectively; $P = .16$ respectively).

Clinical presentation at diagnosis. Localized pain was significantly more frequent in case of MCVT (30.4% vs 22.4%, $P = .02$), whereas in case of DCVT, higher frequency was found for swelling (62.7% vs 47.9%, $P < .001$)

Table I. Patient characteristics at baseline and risk factors for isolated muscular calf vein thrombosis (MCVT) vs isolated deep calf vein thrombosis (DCVT) by univariate and multivariate analyses

Characteristics	DCVT	MCVT	DCVT vs MCVT OR 95% [CI]
Patients, No.	268	457	...
Age, median (IQR), y	61 (18-97)	62 (18-97)	...
Age class, No. (%)			Ref
≤50 years	83 (31.0)	137 (30.0)	
51-75 years	130 (48.5)	210 (46.0)	1.20 [0.78-1.87]
>75 years	55 (20.5)	110 (24.1)	1.19 [0.69-2.04]
Men, No. (%)	115 (42.9)	191 (41.8)	1.11 [0.78-1.58]
Inpatients, No. (%)	70 (26.1)	114 (24.9)	1.13 [0.70-1.84]
Anticoagulant treatment, No. (%)	62 (23.1)	103 (22.5)	0.82 [0.51-1.31]
Risk factors for venous thromboembolism			
Transient risk factors, No. (%)			
Bed confinement	40 (14.9)	85 (18.6)	0.76 [0.46-1.24]
Recent plaster immobilization of lower limb(s)	28 (10.4)	31 (6.8) ^a	1.86 [0.98-3.53]
Recent travel	18 (6.7)	27 (5.9)	1.36 [0.67-2.73]
Recent surgery (≤45 days)	61 (22.8)	78 (17.1) ^a	1.70 [1.06-2.75]
CHF or respiratory insufficiency	8 (3.0)	21 (4.6)	0.70 [0.28-1.75]
Acute infectious disease, n (%)	2 (0.7)	6 (1.3)	0.82 [0.14-4.75]
Pregnancy or postpartum <6 weeks	4 (1.5)	4 (0.9)	2.38 [0.48-11.74]
Chronic risk factors, No. (%)			
Personal history of DVT or PE	84 (31.3)	144 (31.5)	1.07 [0.73-1.57]
Family history of DVT or PE	55 (20.5)	86 (18.8)	1.13 [0.74-1.75]
Active cancer	32 (11.9)	49 (10.7)	1.16 [0.68-1.96]
Varicose veins	64 (23.9)	121 (26.5)	0.90 [0.60-1.36]
Oral contraception	18 (6.7)	26 (5.7)	1.13 [0.51-2.49]
Hormone replacement therapy	9 (3.4)	6 (1.3) ^a	2.82 [0.89-8.96]
Obesity (BMI >30 kg/m ²)	31 (11.6)	59 (12.9)	0.91 [0.54-1.52]

BMI, Body mass index; CHF, congestive heart failure; CI, confidence interval; DVT, deep vein thrombosis; IQR, interquartile; OR, odds ratio; PE, pulmonary embolism.

^a $P \leq .10$ in patients with deep calf DVT vs muscular calf DVT (no $P \leq .05$).

and a high pretest Wells probability score (ie, >2; (50.8% vs 41.2%, $P = .01$). There was no difference between MCVT and DCVT in warmth (16.2% vs 17.2%, $P = .7$) and dull pain (70.5% vs 67.9%, $P = .47$). There was no difference in time lag between the onset of symptoms and the realization of the complete US examination between MCVT and DCVT (5.8 vs 5.0 days, $P = .09$).

Risk factors for DVT at diagnosis. Risk factors are reported in Table I. Of the isolated DCVT, 7.5% were idiopathic, as were 11.2% of the isolated MCVT. Univariate analysis identified no significant difference in the risk factors profile between MCVT and DCVT. Multivariate analysis only evidenced that recent surgery was significantly more associated with DCVT (OR, 1.70; 95% CI, 1.06-2.75; $P = .03$). Compared to unilateral MCVT, bilateral MCVT were significantly and independently more associated with active cancer (OR, 4.6; 95% CI, 1.7-12.4) and age >75 years (OR, 25.3; 95% CI, 3.1-207.9). The number of bilateral DCVT was too small to perform a comparison of risk factor profile with unilateral DCVT.

Charlson index. There was no difference in comorbidities: 69.1% of MCVT patients and 70.5% of DCVT patients had no comorbidity (Charlson, 0), and 16% in both groups had two or more comorbidities.

Three-month outcomes. Among the 222 DCVT and 390 MCVT with follow-up data at 3 months, there was no

Table II. Clinical outcomes at 3 months in patients with isolated muscular calf deep vein thrombosis (MCVT) vs isolated deep calf vein thrombosis (DCVT) by univariate and multivariate analyses

Outcome	DCVT (n = 222) No. (%)	MCVT (n = 390) No. (%)	DCVT vs MCVT OR (95% CI)
Death	9 (4.1)	15 (3.8)	0.98 (0.24-4.11)
Recurrent VTE	3 (1.4)	6 (1.5)	0.98 (0.24-4.11)
Major bleeding	1 (0.5)	0 (0)	...

CI, Confidence interval; OR, odds ratio; VTE, venous thromboembolism.

difference in death, VTE recurrence, and major bleeding between MCVT and DCVT (Table II). Idiopathic MCVT and DCVT 3-month outcomes did not differ from that of MCVT and DCVT associated with a transient or a chronic risk factor for VTE (data not shown). The 29 bilateral MCVT patients exhibited a 17.4% risk of dying at 3 months vs 3.0% for unilateral MCVT patients ($P = .008$). The independent expert committee validated all declared deaths, 69% of declared VTE recurrence, and 33% of declared major bleedings.

Causes of death. The rate of death by PE, bleeding, and cancer was the same between MCVT and DCVT patients (Table III).

Table III. Causes of death at 3 months of patients with isolated distal deep vein thrombosis

Cause	DCVT (n = 222) No. (%)	MCVT (n = 390) No. (%)
Total death	9 (4.1)	15 (3.8)
Pulmonary embolism	2 (0.9)	2 (0.5)
Bleeding	0 (0)	0 (0)
Cancer	4 (1.8)	7 (1.8)
Other	3 (1.4)	6 (1.5)

DCVT, Deep calf vein thrombosis; MCVT, muscular calf deep vein thrombosis.

Table IV. Anticoagulant treatment received, according to the location of the distal deep vein thrombosis

Variable	DCVT No. (%)	MCVT No. (%)
No treatment	8 (3.6)	14 (3.6)
LMWH only	18 (8.4)	53 (14.1)
Prophylactic regimen	1 (5.6)	1 (1.9)
Full therapeutic dose	17 (94.4)	49 (92.5)
Unknown dose	...	3 (5.7)
LMWH + VKA	191 (89.3)	312 (83.0)
Unknown anticoagulant	5 (2.3)	11 (2.9)

DCVT, Deep calf vein thrombosis; LMWH, low-molecular-weight heparin; MCVT, muscular calf deep vein thrombosis; VKA, vitamin K antagonist.

Anticoagulant treatment. No anticoagulant therapy was administered to 3.6% of patients in both groups. DCVT patients were treated significantly longer, 86.5% of DCVT and 76.7% of MCVT were treated during the entire 3-month follow-up ($P = .0031$, Table IV).

DISCUSSION

This study's primary result is that MCVT and DCVT exhibit the same risk factors profile and Charlson index, suggesting that they affect the same patient population. Furthermore, under anticoagulant treatment, their prognosis was similar at 3 months.

In a previous analysis of the OPTIMEV study and in the Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica (RIETE) registry, we evidenced that according to their proximal or distal level, isolated symptomatic DVT of the lower limbs shared the same risk factors, but the weight of these risk factors was different.^{15,16} Indeed, isolated distal DVT was more strongly associated with transient risk factors, whereas proximal DVT was more associated with chronic states. This could suggest that the population profile might vary according to the level of the symptomatic isolated DVT. This may at least partly explain why if one assumes that most DVTs originate in the muscle calf veins, only a limited number will extend at a more proximal level.²⁵ Our results, however, demonstrate that these two populations of isolated distal DVT are strictly comparable in risk factors and comorbidities. In contrast to McDonald et al,¹³ who evidenced that active cancer was associated with a significant risk of extension of MCVT to DCVT, we

could not determine any clinical characteristics more associated with DCVT and thus acting as a potential provider for proximal extension of MCVT.¹³ Our short time lag of 5.3 days (equivalent between MCVT and DCVT) between the onset of symptoms and the realization of the CUS examination—and therefore the initiation of the anticoagulant treatment—may explain this absence of difference.

This similar population profile and the fact that most patients were treated with anticoagulant therapy probably explain why the 3-month clinical outcomes did not significantly differ between MCVT and DCVT, whatever the kind of outcome considered. The profile of causes of death was also equivalent, with similar rates of deaths by cancer (1.8% for both), PE (0.5% vs 0.9%, respectively), and bleeding (0% for both). However, 3 months is probably too short to evaluate difference in terms of mortality and VTE recurrence rates. Nevertheless, this time lag was sufficient to evidence a more severe prognosis for bilateral MCVT, with a 3-month patient fatality rate of 17.4% (relative risk, 5.8; 95% CI, 2.0–16.8), even greater than the 6.1% rate for unilateral proximal DVT (relative risk, 2.9; 95% CI, 1.1–7.4).¹⁵ This suggests that those DVT should probably at least be diagnosed to evidence a population at high risk, as previously described for bilateral proximal and distal DVT.^{15,26}

Finally, MCVT and DCVT differ in terms of clinical presentation. Indeed, MCVTs that were more superficial were more associated with local symptoms (local pain), whereas DCVT were more associated with general symptoms, with swelling, and with positive pretest probability.

Our study presents a number of strengths and limitations. Among the strengths, the large number of DVT included (725 distal DVT) should be pointed out. The proportion of isolated distal DVT (56.3% of all DVT),^{3,4,6,7,19} isolated MCVT (49% of all distal DVT),^{3,5,7} and soleal DVT (54.7% of MCVT)^{5,27} is consistent with that of previous studies. Our DVT populations were homogeneous because we restricted our analysis to isolated symptomatic MCVT and DCVT, excluding asymptomatic DVT, joint MCVT and DCVT, distal DVT with proximal extension, and PE.

Among the limitations of our study, we cannot exclude that some distal DVT were misclassified. Indeed, Schwarz et al²⁸ demonstrated that the interobserver agreement decreases the further distal one goes. However, our CUS examinations were all performed by well-trained vascular medicine physicians according to a rigorous protocol and all regularly attended Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV) continuous medical education programs.

In OPTIMEV, the 3-month thromboembolic risk in case of the first negative CUS examination was as low as 0.8% (15 of 1756), evidencing the safety of the procedure to exclude DVT.^{17,18} Finally, as stated by Schellong et al,^{2,19} after 200 supervised CUS examinations, such an exploration is not more error prone than other vascular ultrasound procedures. Furthermore, the protocol stipulated that only clots with a diameter under compression on US of 5-mm or more were considered as significant, which reduces the risk of false-positive examination results and the risk of misclassification. However, in 55 cases, clots with a

diameter under compression of 4 mm were classified as distal DVT (31 DCVT, 24 MCVT) by the vascular medicine physician who performed the US examination (protocol violation). Because their management and outcomes were equivalent to that of clots >5 mm and they represented <10% of all distal DVT, we kept them in the analysis. We do not have the information on the management and outcomes of smaller clots because the diameter under compression was reported in the case report form only in the event of a positive US examination result.

The reliability of the outcome data may have been impaired by the lack of medical visits, although every event suspected by phone screening was confirmed by a medical record. We may also have missed a significant difference in terms of VTE recurrence or of PE between those DVT, because most patients were receiving anticoagulant treatment during the entire follow-up, DCVT being treated slightly but significantly longer than MCVT. MCVT and DCVT natural history are not assessable in this context. Two recent observational studies reported higher rates of VTE recurrence, but the context was different, with a longer follow-up and either a high proportion of lost to follow-up (>50%) or a significantly higher proportion of history of DVT among DVT patients.^{27,29}

CONCLUSIONS

The present results showed that isolated symptomatic MCVT and DCVT populations exhibit different clinical symptoms at presentation but affect the same population, with the same early outcome. In this context we can hypothesize, that under anticoagulant treatment and in the short term, isolated distal DVT constitute a homogeneous entity. If bilateral MCVT prognosis was found to be severe, probably justifying the detection of MCVT, this leaves open the key question of up to which level of distality it is necessary to treat lower limbs DVT with anticoagulant drugs. The ongoing Contention alone versus Anticoagulation for symptomatic Calf vein Thrombosis diagnosed by UltraSonography (CACTUS) study (NCT00539058) may therefore provide important elements of clarification thanks to subgroups analyses according to the muscular or deep calf vein location of the thrombus.

We are indebted to Carole Rolland for data management; Catherine Blanc, Maryline Blanc, Marion Proust, Sandrine Massicot, Ludovic Delhomme, Cathy Maillard, and Caroline Bonnet for data monitoring and patient follow-up, and Dominique Brisot, for his careful critical revision of the manuscript.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: MS, JB, IQ
Analysis and interpretation: JG, CG, JB, IQ
Data collection: JG, MS, CG, JL, VZ, JB
Writing the article: JG
Critical revision of the article: JG, MS, CG, JL, VZ, JB, IQ
Final approval of the article: JG, MS, CG, JL, VZ, JB, IQ
Statistical analysis: JG, CG, JB

Obtained funding: MS, JL, JB, IQ
Overall responsibility: JG

REFERENCES

- Caggiati A, Bergan JJ, Glowiczki P, Eklof B, Allegra C, Partsch H; International Interdisciplinary Consensus Committee on Venous Anatomical Terminology. Nomenclature of the veins of the lower limb: extensions, refinements, and clinical application. *J Vasc Surg* 2005;41:719-24.
- Schellong SM. Distal DVT: worth diagnosing? Yes. *J Thromb Haemost* 2007;5:551-4.
- Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2009;7:406-12.
- Righini M. Is it worth diagnosing and treating distal deep vein thrombosis? No. *J Thromb Haemost* 2007;5:555-9.
- Labropoulos N, Webb KM, Kang SS, Mansour MA, Fillingim DR, Size GP, et al. Patterns and distribution of isolated calf deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1999;30:787-91.
- Righini M, Paris S, Le Gal G, Laroche JP, Perrier A, Bounameaux H. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. Review of literature data. *Thromb Haemost* 2006;95:56-64.
- Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, Beyer J, Siegert G, Oettler W, et al. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003;89:228-34.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota A. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. 8th Ed. *Chest* 2008;133:454-545.
- Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006;25:101-61.
- Masuda EM, Kessler DM, Kistner RL, Eklof B, Sato DT. The natural history of calf vein thrombosis: lysis of thrombi and development of reflux. *J Vasc Surg* 1998;28:67-73; discussion 73-4.
- Lohr JM, James KV, Deshmukh RM, Hasselfield KA, Allastair B, Karmody Award. Calf vein thrombi are not a benign finding. *Am J Surg* 1995;170:86-90.
- Lohr JM, Kerr TM, Lutter KS, Cranley RD, Spirtoff K, Cranley JJ. Lower extremity calf thrombosis: to treat or not to treat? *J Vasc Surg* 1991;14:618-23.
- MacDonald PS, Kahn SR, Miller N, Obrand D. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2003;37:523-7.
- Schwarz T, Schmidt B, Beyer J, Schellong SM. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:597-9.
- Galanaud JP, Sevestre MA, Rosson JL, Laroche JP, Righini M, Brisot D, et al. Comparative study on risk factors and early outcome of symptomatic distal versus proximal deep-vein thrombosis: results from the OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2009;102:493-500.
- Galanaud JP, Quenet S, Rivron-Guillot K, Quere I, Sanchez Muñoz-Torero JF, Tolosa C, et al. Comparison of the clinical history of symptomatic isolated distal deep-vein thrombosis versus proximal deep-vein thrombosis in 11086 patients (RIETE registry). *J Thromb Haemost* 2009;7:2028-34.
- Sevestre MA, Labarère J, Casez P, Bressollette L, Taïar M, Pernod G, et al. Accuracy of complete compression ultrasound in ruling out suspected deep venous thrombosis in the ambulatory setting. A prospective cohort study. *Thromb Haemost* 2009;102:166-72.
- Sevestre MA, Labarère J, Casez P, Bressollette L, Haddouche M, Pernod G, et al. Outcomes for Inpatients with Normal Findings on Whole-Leg Ultrasonography. A Multicenter Prospective Cohort Study. *Am J Med* 2010;123:158-65.
- Elias A, Mallard L, Elias M, Alquier C, Guidolin F, Gauthier B, et al. A single complete ultrasound investigation of the venous network for the diagnostic management of patients with a clinically suspected first

- episode of deep venous thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 2003;89:221-7.
20. Bosson JL, Riachi M, Pichot O, Michoud E, Carpentier PH, Franco A. Diameters of acute proximal and distal deep venous thrombosis of the lower limbs. *Int Angiol* 1998;17:260-7.
21. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. For the PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317-27.
22. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-9.
23. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350:1795-8.
24. D'Hoore W, Sicotte C, Tilquin C. Risk adjustment in outcome assessment: the Charlson comorbidity index. *Methods Inf Med* 1993;32:382-7.
25. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1969;2:230-2.
26. Seinturier C, Bosson JL, Colonna M, Imbert B, Carpentier PH. Site and clinical outcome of deep vein thrombosis of the lower limbs: an epidemiological study. *J Thromb Haemost* 2005;3:1362-7.
27. Gillet JL, Perrin MR, Allaert FA. Short-term and mid-term outcome of isolated symptomatic muscular calf vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2007;46:513-9.
28. Schwarz T, Schmidt B, Schmidt B, Schellong SM. Interobserver agreement of complete compression ultrasound for clinically suspected deep vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8:45-9.
29. Lautz TB, Abbas F, Walsh SJ, Chow C, Amaranto DJ, Wang E, et al. Isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis: should these patients receive therapeutic anticoagulation? *Ann Surg* 2010;251:735-42.

Submitted Jan 11, 2010; accepted May 12, 2010.

Additional material for this article may be found online at www.jvascsurg.org.

APPENDIX (online only)

Expert Event Committee: Muriel Salvat, Christophe Scinturier, Gilles Pernod, José Labarère, Sandra David-Tchouda, Jacqueline Yver, Bernadette Satger, Anna Arslanian, Michele Fontaine, Olivier Pichot, Sophie Blaise, Mario Maufus, Marie-Agnès Ningres, Pierre Casez and Elodie Sellier.

Study Coordinating Center: Clinical Research Center, University Hospital, Grenoble, France.

OPTimisation de l'Interrogatoire dans l'évaluation du risque thrombo-embolique Veineux (OPTIMEV) Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV) investigators: BRESSOLLETTE Luc; DIARD Antoine; LA-ROCHE Jean-Pierre; PARADIS Hélène; TAMBOSCO Anne; PAILLARD Odile; GRANGE Claire; LENOIR Florence; BOSSON Jean-Luc; GAILLARD Catherine; PICHOT Olivier; DUPAS Stéphane; ESCOFFIER Christian; MORZOL Bernard; BOSSELOT Jean-Louis; KUNTZ Paul Hervé; CAYMAN Richard; LELIMOUZIN Yann-Valéry; BAUD Jean-Michel; NEAUME Nicolas; KUBINA Jean-Manuel; FLAMBART Michèle; BETTAREL-BINON Catherine; HAROCHE Frédéric; HUGON Vincent; BERREMILI Toufek; SEINTURIER Christophe; DEHANT Véronique; COGET Philippe; DIAMAND Jean-Marc; MISEREY Gilles; BARRELLIER Marie Theresse; LE ROUX Philippe; LANOYE Patrick; GENRE Olivier; DEGEILH Maryse; CONSTANS Joel; ROSET-CACCIUTTOLO Marie-Anne; ELHARAR BERGO Corinne; LE FRANCO Véronique; DUCMAUGE Christophe; PETIT Alain; BEYSSIER WEBER Laurence; TRIBOUT Bruno; LAMOUREUX Jean-Philippe; SPRINGER Muriel; BAZZI Carole; CHAMU Pascale; LEBRUN Didier; MASSON-CALVAYRAC Dorothée; SCHENONE-WITMEYER Agnes; PONCHAUX-CREPIN Francine; THIEL Hélène; CARLO Christian; DURERO Sabine; TRAN VAN Stéphanie; BEQUEREL Christine; BUISSON-BRALY Sylvie; DARGAUD Yesim; NINET Jacques; VAUDAIN Myriam; MONSALLIER Jean-Michel; AUDIN Jean Pierre; TOFFIN Luc; ROGER Benoit; MARTIN Myriam; GINESTET AUGE Marie Christine; MARTIN-POULET Marie-Laure; LAUSECKER Michel; RAPONSKY Janelle; COLSON Didier; POIRAULT François; GROGNET-LENNE Bénédicte; PARES Georges; DUBOIS-PACQUE Nicole; PEAN Marie Françoise; GOY Pierre-François; MADEC-BOUGEARD Geneviève; FILALI Mounir; BRISOT Dominique; CANAPLE Mathias; ELBHAR Chantal; ROUSIN Yann; QUASHIE Constant; COUPE Marlène; PENET Bertrand; DADON Michel; BARRIERE Jean Louis; DE HEREDIA Marie-Pierre; BUCCI François; DE HEREDIA François xavier; DUPREY Alain; VIARD Alain; DELTOMBE Bertrand; ROUYER Olivier; SANNIER Béatrice; RASTEL Didier; CUENOT Anne Marie; LAFFONT Joelle Yvette; COUZAN Serge; COLONNA Anne; COPPE Gérard; HECQUET Annie; DECAMPS LE CHEVOIR Joelle; VAVASSEUR Isabelle; CAPOULADE Philippe; CAZAILLON Sophie; ZECH-GELB Alexandra; DELHOUME LAJOIE Dominique; TOURVIE-

ILLE Isabelle; BAILLY Philippe; SOULIER-SOTTO Virginie; SAUVET OLIVIERO Michelle; GANICHOT Françoise; JURUS Christine; NEDEY Charles; TISSOT anne; GARNIER Florence; BARBE-ROTTIER Geneviève; THIOUB Cheikhou; GASPARINI Philippe; GASPARINI Géraldine; OUVRY Pierre; BOISSIER Christian; FEASSON Séverine; GOSSELIN Antoine; DEFOUILLOY Isabelle; KNAUER Vincent; TERRIAT Béatrice; SATGER Bernadette; YVER Jacqueline; FONTAINE Michelle; MAHOUX Delphine; BRYON Dominique; AVILES Christine; GERARD Jean Luc; HOGUIN Philippe; VAGLIO Jean-Pierre; LEFTHERIOTIS Georges; PERRIER Bruno; PETETIN Fabienne; MEXME Monique; PULCI Stéphane; NAZEYROLLAS LUPORSI Roselyne; BAUDOIN Patrice; BOUTAMI Caroline; TACHOT Yves; DE SEZE GODEFROY Isabelle; MARCHAND Jean Marie; COUTURE-GERARDIN Dominique; CACAREIGT-BOURDENX Véronique; LECOQC Jean Michel; DELATTRE Sylvie; QUERE Isabelle; BRAVETTI Gérard; GAGNIERE-MARSOIN Marie Christine; RACZKA MOREAU Véronique; CAZANAVE Alain; JEUFRAX Anne; SABA Jean Claude; CAMUZAT Jean Patrice; DELHOUME Claudette; SASSIMARQUEZ Virginia; AIDANE Paul; FERAUD Brigitte; CHANTEREAU Philippe; HALLER Claude; THEBAUT Pascal; FESOLOVICZ Michel; GODILLON PRALORAN Odile; DESSIRIER Jean Bernard; TAIAR Mébarka; SADOUN Symon; MOLLET Sophie; MONNIN JACQUOT Anne; CHAMPION Olivier; DROUET Pascale; LEMOINE Jean François; VIARD Bertrand; RATTANI Samina; STIRNEMANN Christine; VINCENTI Marie Claude; PUGET Catherine; ZULTAK Bénédicte; UDON Pascal; HALLIGON Jean; TERVER Isabelle; ZAPULLA Christine; CUMIN Marie Charlotte; ANTOINE Claude; BRACHET Agnes; BALOUL Fatsah; MARCY Laurent; ROCCA Daniel; PAVEC Eric; MOIRANT Cyrille; BUREAU DU COLOMBIER Pascale; BOYADJIAN Marie; BOUCHET Jacques; TONTI Franco; RIOM Hervé; HAIMOVICI Joseph; BOUCHER Martine; POU-MAREDE Dominique; LOUIS Patrick; LOUIS-VERGER-HIARD Stéphanie; RENAUT HOVASSE Hélène; LAMPEL Marion; DOUCHE Mostafa; MORIN Isabelle; RONCERAY Philippe; VERHULSEL Irene; BRUNEL Catherine; MATELOT Nicolas; GENAY Patrick; RICHARD Sylvie; BANNIER Annie; JEANTEUR GONZALEZ Laurence; AMARA Hamid; HANRION-DUVAL Jacqueline; MORET Laurence; RENAUDIN Jean Marc; BRIANT LEGER Christine; BRUN Monique; KISZELNIK Richard; BOIS JANICOT Dominique; STEINBACH Jean-Cristophe; MOLLARD Jean Marc; LEGARCON Patrice; MOUILLOT Eric; PORCENE Jean André; MUFET Muriel; LETURCQ Gérard; DEHAUT Saveria; VONNET-FUASSET Michèle; LE GOFF Roger; LUREL Didier; CHANTREL Frédéric; JEANGEORGES Bernard; BOUTIN Jean Yves; BOSLER Frédéric; LAMAIZIERE Yves; WALTER Klaus; TARABAY Véronique; MERSEL Tahar; LUMINEAU GILBERT Valérie; QUEHE Philippe; LONG Anne; MEMETEAU Francois; CAILLARD

Philippe; LUCAS Joel; DANCHAUD Laurence; SCHMITT Cathie; LEGER Philippe; SICA Mario; LONDE Jean Francois; BALME Vincent; CAMINZULI Maryse; VILLEMUR Beatrice; IMBERT Bernard; CHEVRIER Elisabeth; PAOLI-CAZANAVERE Géraldine; CADENE Agnes; POGGI Jean Noël; DEFIVES Brigitte; REIGNIEZ Christel; SALAMA Corinne; GUILHEM CANTALA Nathalie; BALDASSINI-ESQUIS Anne laure; PHILIPPE Regis; ROULLET Jean-claude; LEGAGNEUX Annie; LEGAGNEUX Michel; LE BESCOND Danièle; TRAN BARBIER Claudine; DELANNOY Raynald; PIERRU Marie Christine; CARRIERE Philippe; CHARREYRON Christine; GARBIT Christine; LEMOUSSU Nicolas; VAUTARD VIGAN Danielle; DAUSIN Jean Luc; DE MIRMAN Christophe; DE LA LANCE Marie Noëlle; YVORRA Hubert; BRUCKERT Geneviève; CHASTAGNER Catherine; BLAISE Sophie; MAZLOUM Wassim; CAILLARD Philippe; SIMON MOMEGE Béatrice; SEVESTRE Marie Antoinette; BENSOUSSAN Léon Claude; MARTINOT Pierre; PERRIN Anne Marie; INVERNIZZI Claudine; ALAN Claude; BERNARD NUBER Alix; BAIETTO Marina; MEICLER Pascal; GILBERT Pascale; NGUYEN VAN Valérie; VALLECALLE SHINTU Annie; DEMIOT Bernard; PARPEIX Valérie; TOUCHARD Didier; HILTBRAND Bernard; JOUBIN Elisabeth; BAUVIN GOASGUEN Nathalie;

GAUTIER Hubert; AGACHE Aude; POULAIN VEYRE Corinne; BENOIT Hervé; AUGUSTE Ingrid; GARCIA SERRANO Adeline; FRECHINOS Christian; DUTARTRE Thierry; GIORDANA Pascal; DUMESNIL Didier; ZIZKA Violaine; WEIBEL SHAH Stephan; DUFRESNE DE VIREL Claire; ISCOVICI Xavier; DAMOUR Jean Francois; HUSSON Catherine; DUMONT Gerard; JOUEN Eric; WALLON Paul; LEHODEY Yves; CHABOD Christiane; SANTACREU Manuela; SEILLER Christian; ROCCHI Jean Paul; CUSTOZA Emmanuel; CUEFF Christine; FAVA Paul; CHOQUENET Clarisse; HELEINE Patrick; SAINT CYR Charles; BOULANGER WEILL Jean Charles; MARIE Didier; BEAUGRAND Pascale; ROUSSIN PIGNEROL Isabelle; BRACON Jean Francois; TOUATI Natacha; BIRO Christine; AMRI Khalid; KELLER Anne; QUELLIER MOULIS Marianne; PURSER Christine; GILLET Jean Luc; FAISSE Pascale; TAVEAU Jean Francois; SAADOUN Ange Marc; EID Antoine; KHARBOUTLI Laurence; SAIDANI Sandrine; FERRE BONET David; ALLART Jean Dominique; MULLER Sebastien; MURAT Sandrine; VASSEUR Claire; HERCEK Muriel; OLIVE Karine; GADENNE Christine; CAMBOU Jean Pierre; DAVINROY Michel; DARIE Christian; STEIDEL Marie; POULAIN Caroline; and VESIN Claire.

III-2.4 OPTIMEV : Différences entre TVP surale musculaire et surale profonde

A partir des patients porteurs d'une TVP surale isolée symptomatique (inclus dans l'étude Optimev), nous avons étudié le devenir des patients à 3 mois, les facteurs de risque selon que la thrombose était musculaire ou profonde. Les facteurs de risque visuels étaient restés et les co-morbidités du patient étaient estimées selon leur index de Charlson.

A 3 mois, les événements considérés étaient : récurrence de MTEV, saignement majeur, et mortalité à 3 mois.

Tous les événements indésirables ont été validés par un comité externe. Pour éviter les facteurs confondants, les patients porteurs de TVP surale profonde et musculaire ont été exclus de l'analyse.

Parmi les 725 patients avec TVP surale isolée, 268 (37%) avaient une TVP surale profonde et 457 (63%) avaient une TVP musculaire. Les patients avaient un âge moyen de 61 ans [18-97], 42.2% étaient des hommes et 25.4% étaient hospitalisés.

Il n'y avait pas de différence entre les répartitions du score de Wells chez les patients avec thrombose musculaire ou profonde. De même, le délai entre le début des symptômes et le diagnostic n'était pas différent.

Il n'y avait pas de différence entre les 2 populations pour les facteurs de risque sur l'analyse univariée.

L'analyse multivariée montrait seulement une différence sur la chirurgie récente, plus souvent associée aux thromboses profondes (OR, 1.70 ; 95% CI, 1.06 – 2.75 ; p=0.3).

Les thromboses bilatérales musculaires étaient plus souvent associées au cancer (OR, 4.6 ; 95% CI, 1.7-12.4) et à l'âge >75 ans (OR, 25.3 ; 95% CI, 3.1-207.9). Les

effectifs étaient trop faibles pour effectuer une comparaison entre thromboses profondes unilatérales et bilatérales.

Il n'y avait pas non plus de différence entre le calcul de l'index de Charlson dans les 2 groupes.

Les résultats à 3 mois sont présentés dans le tableau suivant :

<i>Outcome</i>	<i>DCVT</i> (<i>n</i> = 222) <i>No.</i> (%)	<i>MCVT</i> (<i>n</i> = 390) <i>No.</i> (%)	<i>DCVT vs MCVT</i> <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
Death	9 (4.1)	15 (3.8)	0.98 (0.24-4.11)
Recurrent VTE	3 (1.4)	6 (1.5)	0.98 (0.24-4.11)
Major bleeding	1 (0.5)	0 (0)	...

CI, Confidence interval; *OR*, odds ratio; *VTE*, venous thromboembolism.

Tableau 14 : Devenir à 3 mois des patients avec thrombose veineuse surale musculaire comparée aux patients avec thrombose surale profonde

Il n'y avait pas de différence entre les types d'événements causant le décès dans les 2 groupes.

En ce qui concerne le maintien des anticoagulants, les thromboses profondes étaient traitées plus longtemps que les thromboses musculaires (86.5% vs 76.7%) comme cela est montré dans le tableau suivant :

<i>Variable</i>	<i>DCVT</i> <i>No.</i> (%)	<i>MCVT</i> <i>No.</i> (%)
No treatment	8 (3.6)	14 (3.6)
LMWH only	18 (8.4)	53 (14.1)
Prophylactic regimen	1 (5.6)	1 (1.9)
Full therapeutic dose	17 (94.4)	49 (92.5)
Unknown dose	...	3 (5.7)
LMWH + VKA	191 (89.3)	312 (83.0)
Unknown anticoagulant	5 (2.3)	11 (2.9)

DCVT, Deep calf vein thrombosis; *LMWH*, low-molecular-weight heparin; *MCVT*, muscular calf deep vein thrombosis; *VKA*, vitamin K antagonist.

Tableau 15 : traitement anticoagulant instauré selon le type de TVP distale

Notre étude montre que les 2 populations présentent des facteurs de risque et un index de Charlson comparables.

Nous pouvions penser qu'il existerait des profils différents comme nous l'avions montré dans la comparaison entre TVP proximales et distales.

De même, comme les 2 types de thromboses surales ont été traités par anticoagulants pendant 3 mois, il est difficile de mettre en évidence une différence concernant les récurrences à 3 mois et 3 mois est probablement trop tôt pour montrer des différences. Néanmoins, nous confirmons que les TVP surales bilatérales sont souvent associées à un cancer⁸⁶.

Nos résultats constituent une avancée dans la connaissance des thromboses surales dont l'histoire naturelle est mal connue et dont les facteurs de risque sont mieux décrits à présent⁸⁷.

III.2.5. OPTIMEV : fiabilité de l'examen écho Doppler pour éliminer une thrombose veineuse profonde

Les objectifs de l'étude OPTIMEV portaient également sur la fiabilité et la qualité des explorations complémentaires permettant le diagnostic de maladie thrombo-embolique veineuse. En effet, dans les années 1970-1980, le diagnostic de thrombose veineuse profonde et/ou d'embolie pulmonaire était porté grâce à la phlébographie et l'angiographie pulmonaire. Plus tard, l'échographie Doppler a été utilisée pour le diagnostic de thrombose veineuse profonde, et les techniques de scintigraphie pulmonaire ventilation-perfusion et scanner avec injection pour le diagnostic de l'embolie pulmonaire. L'utilisation d'autres outils diagnostiques amène à considérer la prévalence, l'importance clinique d'une maladie de façon différente.

Il était donc logique, à partir de la cohorte OPTIMEV de se poser la question de la fiabilité de l'écho Doppler pour éliminer une thrombose veineuse profonde et d'avoir une approche non seulement sur la qualité de l'imagerie, mais surtout sur le suivi à court terme pour éliminer une récurrence de maladie thrombo-embolique veineuse lorsque cet examen était négatif.

La plupart des travaux réalisés jusqu'à présent se sont intéressés aux patients externes (ambulateurs) pour évaluer l'écho Doppler dans le diagnostic de thrombose veineuse profonde. En effet, les patients suspects de thrombose veineuse profonde sont plutôt des patients externes qui consultent leur médecin et repartent avec un diagnostic et un traitement généralement ambulatoire.

Il reste à démontrer que la prise en charge en routine était fiable.

Néanmoins, à l'hôpital, beaucoup de patients sont suspects de thromboses veineuses profondes et sont quotidiennement explorés avec des techniques écho Doppler. Pour cette dernière population, nous disposons de peu de données quant à la fiabilité de l'écho Doppler pour éliminer une thrombose veineuse profonde.

Nous distinguons donc dans cette analyse 2 populations issues de l'étude OPTIMEV, les patients externes et les patients hospitalisés pour tester l'écho Doppler comme outil diagnostique fiable pour éliminer une thrombose veineuse profonde.

Nous ne redétaillons pas le principe de l'étude OPTIMEV qui est posé plus haut. Chaque patient porteur d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire ou d'une thrombose veineuse superficielle a bénéficié d'un suivi téléphonique par des attachés de recherche clinique. Pour chacun de ces patients avec maladie thromboembolique veineuse confirmée, nous avons sélectionné au hasard un patient témoin. Dans cette analyse où la thrombose veineuse profonde nous intéressait plus particulièrement, nous avons exclu les patients porteurs d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse superficielle.

De même, les patients traités par anticoagulants à l'inclusion ou durant les 3 mois de suivi pour d'autres raisons qu'une maladie thrombo-embolique veineuse ont été exclus de l'analyse pour éviter des résultats confondants. Ceci explique pourquoi le nombre de patients négatifs sélectionnés pour le suivi est différent de celui des patients avec suspicion confirmée de thrombose veineuse profonde.

Pour chacun des patients, les données inclues dans le cahier d'observation électronique concernant les facteurs de risque et l'examen clinique ont été analysées et les données concernant le score de Wells⁸⁸ a été calculé de façon rétrospective pour l'analyse, puisque le calcul de la probabilité clinique n'était pas utilisé au moment du diagnostic dans cette étude mais faisait partie des données inclues dans le cahier d'observation électronique de façon prospective.

Méthodologie de l'examen écho Doppler

Chaque patient a bénéficié d'une échographie veineuse de compression de toutes les veines profondes et superficielles des membres inférieurs, ainsi que des veines iliaques, de la veine cave inférieure. Les médecins réalisant cet examen étaient tous diplômés en médecine vasculaire et avaient au moins 2 ans d'expérience avec cette technique. Le protocole de réalisation de l'examen était standardisé. Le critère diagnostique pour une thrombose veineuse profonde était la non compressibilité d'une veine dans le plan transverse. Pour les veines gastrocnémiennes et soléaires, on pouvait combiner le critère d'incompressibilité avec l'absence de flux Doppler après compression distale. De même, pour l'étude des veines iliaques, une étude Doppler était également utilisée.

Le critère de récurrence était la non compressibilité d'un segment veineux préalablement normal. Le traitement anticoagulant curatif était interrompu chez les patients qui avaient une échographie ou de compression veineuse normale. Pour les patients porteurs d'une thrombose veineuse profonde, celle-ci était traitée par héparine de bas poids moléculaire à dose curative avec relais par antivitamines K. Les thromboses veineuses superficielles ont été traitées selon les recommandations par des doses intermédiaires d'héparine de bas poids moléculaire pendant 4 semaines.

Sur la base de travaux précédents, nous avons estimé l'incidence à 3 mois de maladie thrombo-embolique veineuse une fois le traitement interrompu et après écho Doppler veineux de compression normal à 0.5% environ. Un échantillon de 1200 patients avec échographie de compression normale permettait un intervalle de confiance à 95% avec limite supérieure de 1%, taux qui était plus bas que celui observé chez les patients avec phlébographie normale.

Les résultats de l'écho Doppler de compression pour éliminer une TVP chez les patients ambulatoires sont présents dans l'article suivant :

New Technologies, Diagnostic Tools and Drugs

Accuracy of complete compression ultrasound in ruling out suspected deep venous thrombosis in the ambulatory setting

A prospective cohort study

Marie-Antoinette Sevestre^{1,2}; José Labarère^{1,3}; Pierre Casez¹; Luc Bressollette⁴; Mébarka Talar⁵; Gilles Pernod¹; Isabelle Quéré⁶; Jean-Luc Bosson¹

¹ThEMAS, TIMC UMR 5525 CNRS Université Joseph Fourier, Grenoble, France; ²Vascular Medicine Unit, Amiens University Hospital, France;

³Quality of Care Unit, Grenoble University Hospital, France; ⁴Department of Vascular Medicine, Brest University Hospital, France; ⁵Private Practice, Montluçon, France; ⁶Department of Vascular Medicine, Montpellier University Hospital, France

Summary

Evidence on the safety of complete compression ultrasound for ruling out deep venous thrombosis (DVT) is derived from studies conducted in tertiary care centers, although most patients with suspected DVT are managed in the ambulatory office setting. It was the objective of this study to estimate the rate of venous thromboembolism when anticoagulant therapy is withheld from ambulatory patients with normal findings on a single complete compression ultrasound. As part of a prospective cohort study, 3,871 ambulatory patients with clinically suspected DVT were enrolled by 255 board-certified vascular medicine physicians practicing in private offices in France. Compression ultrasound of the entire lower extremities was performed using a standardised examination protocol. Anticoagulant therapy was withheld from patients with negative findings on compression ultrasound, and 1,254 of them were randomly selected for fol-

low-up. The main outcome measure was the three-month incidence of symptomatic venous thromboembolic events confirmed by objective testing. DVT was detected in 1,023 patients (26.4%), including 454 (11.7%) and 569 (14.7%) cases of proximal and isolated distal DVT, respectively. Of the 1,254 patients with negative results sampled for follow-up, six received anticoagulant therapy during follow-up and five were lost to follow-up. Five of 1,243 patients (0.4%, 95% confidence interval [CI], 0.1–0.9) experienced non-fatal symptomatic venous thromboembolic events (pulmonary embolism in two patients and DVT in three patients) and eight of 1,254 patients (0.6%, 95% CI, 0.3–1.2) died during the three-month follow-up. In conclusion, anticoagulant therapy can be safely withheld after negative complete compression ultrasound without further testing in the ambulatory office setting.

Keywords

Venous thrombosis, veins/ ultrasonography, cohort studies

Thromb Haemost 2009; 101: 166–172

Introduction

Accurate diagnosis and appropriate treatment are essential for patients presenting with clinically suspected deep venous thrombosis (DVT) of the lower extremity (1). Patients with untreated DVT may develop potentially fatal pulmonary embolism (PE); whereas anticoagulant therapy exposes patients without DVT to an unnecessary risk of haemorrhage (1, 2).

Compression ultrasound limited to the femoral and popliteal veins (referred to as limited compression ultrasound) is a widely

available noninvasive diagnostic test for suspected DVT (3). Compression ultrasound has both high sensitivity (94.2%) and specificity (94.2%) for diagnosing proximal DVT in symptomatic patients, using venography as the reference (4). However, limited compression ultrasound cannot detect isolated calf thrombi that may eventually propagate into the proximal veins if left untreated. Therefore limited compression ultrasound needs to be repeated after an initial normal test result in all or selected higher-risk patients to safely rule out DVT (5). This management strategy is inconvenient in routine practice (6), causes anxiety

Correspondence to:

José Labarère, MD
Quality of Care Unit, Pavillon Taillefer
CHU BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9, France
Tel.: +33 476 768767, Fax: +33 476 768831
E-mail: jlabarere@chu-grenoble.fr

Financial support:

This study was supported by a grant from the French Ministry of Health (Programme Hospitalier de Recherche Clinique and Délégation Régionale à la Recherche Clinique, Grenoble University Hospital) and by Sanofi-Aventis, Paris, France.

Received: January 20, 2009

Accepted after minor revision: March 18, 2009

Prepublished online: May 11, 2009

doi:10.1160/TH09-01-0048

because of diagnostic uncertainty before repeated testing, and its cost-effectiveness varies markedly depending on the number of repeated compression ultrasound tests (4).

Compression ultrasound of the proximal and distal veins (referred to as complete compression ultrasound) may be a convenient alternative to established management strategies for clinically suspected DVT (3). Complete compression ultrasound can rule out DVT without further testing, but requires additional skills and experience than what is required for limited compression ultrasound (4). Because of the controversy over the relevance of isolated distal DVT (7–9), there is a potential for overdiagnosis and unnecessary anticoagulant treatment with complete compression ultrasound.

Several prospective studies, including the recently published ERASMUS trial (10), support the use of complete compression ultrasound in guiding the decision to use anticoagulant treatment in patients with clinically suspected DVT (11–14). Most of these studies were conducted at tertiary care centers, although a vast majority of patients with suspected DVT are managed in the ambulatory setting (15, 16). To our knowledge, only one study, which involved a limited number of ultrasonographers, has been conducted in the ambulatory office setting (11).

Using the original data from a large prospective cohort study, we aimed to determine the safety of withholding anticoagulant therapy from ambulatory patients with normal findings on a single complete compression ultrasound procedure. For this purpose, we estimated the 3-month incidence of symptomatic venous thromboembolic events (VTEs) in randomly selected patients who had a normal compression ultrasound test at baseline.

Materials and methods

Study design

As part of the OPTIMEV study (17), the present analysis focused on ambulatory patients with clinically suspected DVT who were referred to 255 board-certified vascular medicine physicians practicing in private practice offices evenly distributed throughout metropolitan France. Depending on the study site, the enrolment period consisted of one to several predefined days distributed between November 2004 and January 2006. This strategy was planned to avoid over-representation of patients referred to high-volume private practice offices and to limit the potential for seasonal bias (18). In the OPTIMEV study, we followed up all patients with objectively confirmed venous thromboembolism (i.e. pulmonary embolism, DVT, and superficial thrombophlebitis) and a subset of patients with unconfirmed venous thromboembolism. For each patient with confirmed venous thromboembolism, we randomly selected for follow-up one patient among those with unconfirmed suspicion of venous thromboembolism who were recruited at the same study site and enrolment period. Overall, the same numbers of patients with confirmed and unconfirmed venous thromboembolism were selected for follow-up. The OPTIMEV study was approved by the French National Data Agency Ethics Committee (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé).

Patients

For the purposes of this secondary analysis of the OPTIMEV study, we selected patients 18 years of age or older who were referred for clinically suspected DVT of the lower extremity. We excluded patients with concurrent signs or symptoms suggestive of PE at baseline because symptomatic PE was a study outcome. Additionally, patients treated with anticoagulation therapy at baseline or during the three-month follow-up period for reasons other than venous thromboembolism were excluded from the analysis to prevent confounding results. This explains why the number of negative patients selected for follow-up differed somewhat from the number of patients with confirmed suspicion of DVT.

Data collection

For each patient, the vascular medicine physicians prospectively collected baseline characteristics using an electronic case-report form. Standardised definitions were used for the assessment of comorbid conditions and clinical examination findings at presentation. The vascular medicine physicians documented the 10 clinical features comprising the simplified clinical model for assessment of DVT published by Wells et al. (19) but were not asked to compute the pretest probability estimate for DVT. The pretest probability estimate was not used for patient diagnostic management in this study.

Complete compression ultrasound

Each patient underwent complete compression ultrasound examination of the lower extremities, performed and interpreted by the vascular medicine physicians in their office using a standardised examination protocol. All participating vascular medicine physicians were board-certified and had at least two years of experience with compression ultrasound. High-resolution 5- to 7.5-MHz linear transducers were used. The proximal veins were examined from the common femoral vein in the groin area to the trifurcation of the popliteal vein, by moving the transducer distally and applying gentle compression along the deep venous system with the patient in the supine position. The calf veins were evaluated to the ankle level using compression ultrasound in a similar fashion to that of the proximal veins, with the patient in the sitting position with the legs hanging down. The calf veins studied were the posterior tibial and fibular veins as well as the gastrocnemius muscular and soleal veins. The great and small saphenous veins were also evaluated for superficial vein thrombosis.

The diagnostic criterion for a patient's first episode of DVT was the non-compressibility of the vein in the transverse plane. For gastrocnemius and soleal vein thrombosis only, the diagnostic criterion was incompressibility of the vein combined with the absence of venous flow after distal compression. Doppler analysis was used for the examination of iliac veins or the inferior caval vein in the case of clinically suspected iliac or caval vein thrombosis that was not visible in the common femoral vein. The diagnostic criterion for recurrent DVT was the non-compressibility of a previously normal venous segment in patients with a previous history of DVT.

Patients with DVT were recommended anticoagulant treatment in accordance with current guidelines (20, 21). Treatment

with intermediate doses of low-molecular-weight heparin (LMWH) for four weeks was suggested for patients with superficial vein thrombosis (20, 21). Anticoagulation was withheld in patients with a normal compression ultrasound result. All patients were instructed to return to the vascular medicine physician's office or to go to an Emergency Department if they experienced symptoms or signs of venous thromboembolism.

Follow-up

Follow-up of randomly selected patient with negative findings on baseline compression ultrasound consisted of a structured telephone interview with the patient, a relative, or the family physician three months after enrolment. Patients were asked about symptoms of venous thromboembolism, hospital admission, visit, anticoagulant use, and general health. Medical records were reviewed for all hospital admissions during the follow-up period. If follow-up data could not be obtained, the patient's living status was ascertained using his birthplace census record.

All deaths and clinically suspected VTEs during follow-up were reviewed by a central adjudication panel, using salient information obtained from the medical record, death certificate, and the patient, family, or attending physician interview. Patients were judged to have PE if they had a high-probability ventilation-perfusion lung scan, a positive finding on computerised tomographic pulmonary angiography, or a positive finding on pulmonary angiography. Suspicion of DVT was confirmed by complete compression ultrasound. The adjudication panel assigned the immediate and underlying causes of death and classified the death as certainly related to venous thromboembolism, possibly related to venous thromboembolism (if the cause of death could not be clearly established), or definitely not related to venous thromboembolism.

Statistical analysis

Based on the findings of previous studies (11, 12), we hypothesised that the three-month incidence of venous thromboembolism after withholding anticoagulant treatment on the basis of a negative complete compression ultrasound would be 0.5%. A sample size of 1,200 patients with negative complete compression ultrasound allowed a 95% confidence interval (CI) with an upper limit of 1%, a rate that was lower than that observed in patients with negative venography (22). Exact 95% CIs were calculated from the binomial distribution using Stata 9 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

Results

A total of 3,871 patients with a clinical suspicion of lower limb DVT were referred to the participating vascular medicine physicians and underwent bilateral complete compression ultrasound (Fig. 1). Women comprised 64.1% of all patients, the median age was 62 (interquartile range [IQR], 48–75), and 25.6% of patients had a likely pretest probability of DVT using the Wells clinical prediction rule (Table 1).

Complete compression ultrasound

DVT was detected in 1,023 patients (26.4%). The DVT involved the proximal veins in 454 cases (11.7%) and was limited to the

calf veins in 569 cases (14.7%) (Fig. 1). DVT was unilateral in 967 patients (25.0%) and bilateral in 56 patients (1.4%). The ultrasound examination was deemed incomplete or technically inadequate in 54 patients (1.4%).

Of the 2,848 patients with no evidence of DVT, 670 (23.6%) were found to have an alternative cause for symptoms during ultrasound examination, including superficial vein thrombosis ($n = 453$), popliteal cyst ($n = 112$), calf haematoma ($n = 57$), partial muscle rupture ($n = 40$), extrinsic deep vein compression ($n = 4$), arteriopathy ($n = 2$), and arterial aneurysm ($n = 2$).

Follow-up

The negative cohort consisted of 1,254 subjects, after exclusion of 453 patients with superficial vein thrombosis for whom treatment with intermediate doses of LMWH was suggested in accordance with current guidelines, 125 patients receiving anticoagulant treatment at baseline, and 1,016 patients who were not sampled for follow-up in accordance with the OPTIMEV study protocol (Fig. 1). Of these, 1,243 patients with negative results successfully completed three months of follow-up, five patients were lost to follow-up, and six patients were excluded because of the use of anticoagulant treatment during follow-up. None of the patients lost to follow-up died within three months of enrolment. The reasons for anticoagulant treatment during follow-up were superficial vein thrombosis in four patients (time range, 8–62 days after enrolment) and recurrent atrial fibrillation in two patients (31 and 59 days after enrolment).

During the three-month follow-up, five of 1,243 patients (0.4%, 95% CI, 0.1–0.9) experienced non-fatal symptomatic thromboembolic events confirmed by objective testing, including PE in two patients and DVT in three patients (Table 2). Two more patients were hospitalised for suspected PE one and 55 days after enrollment. PE was ruled out by objective diagnostic tests in these two patients and they completed 12 months of follow-up without further evidence of venous thromboembolism. Eight of 1,254 patients (0.6%, 95% CI, 0.3–1.2) died during follow-up, and the cause of death for one patient was possibly related to PE (Table 3).

Discussion

The findings of this prospective cohort study support the safety of withholding anticoagulant therapy from ambulatory patients with normal findings on a single complete compression ultrasound. Our estimate of VTEs over three months of follow-up is consistent with that observed in previous prospective studies (10–14). However, the setting, the sample size, and the large number of ultrasonographers distinguish our study from previous research.

Because of a probably outdated perception that ultrasound examination is inaccurate in detecting calf thrombi (23), the use of complete compression ultrasound remains controversial for the initial evaluation of suspected DVT. Out of 1,243 patients with negative ultrasound results who completed follow-up in our study, only five patients experienced non-fatal VTEs and the cause of death for one additional patient was possibly related to venous thromboembolism. The corresponding rate of VTEs during the three-month follow-up (0.5%) was lower than that ob-

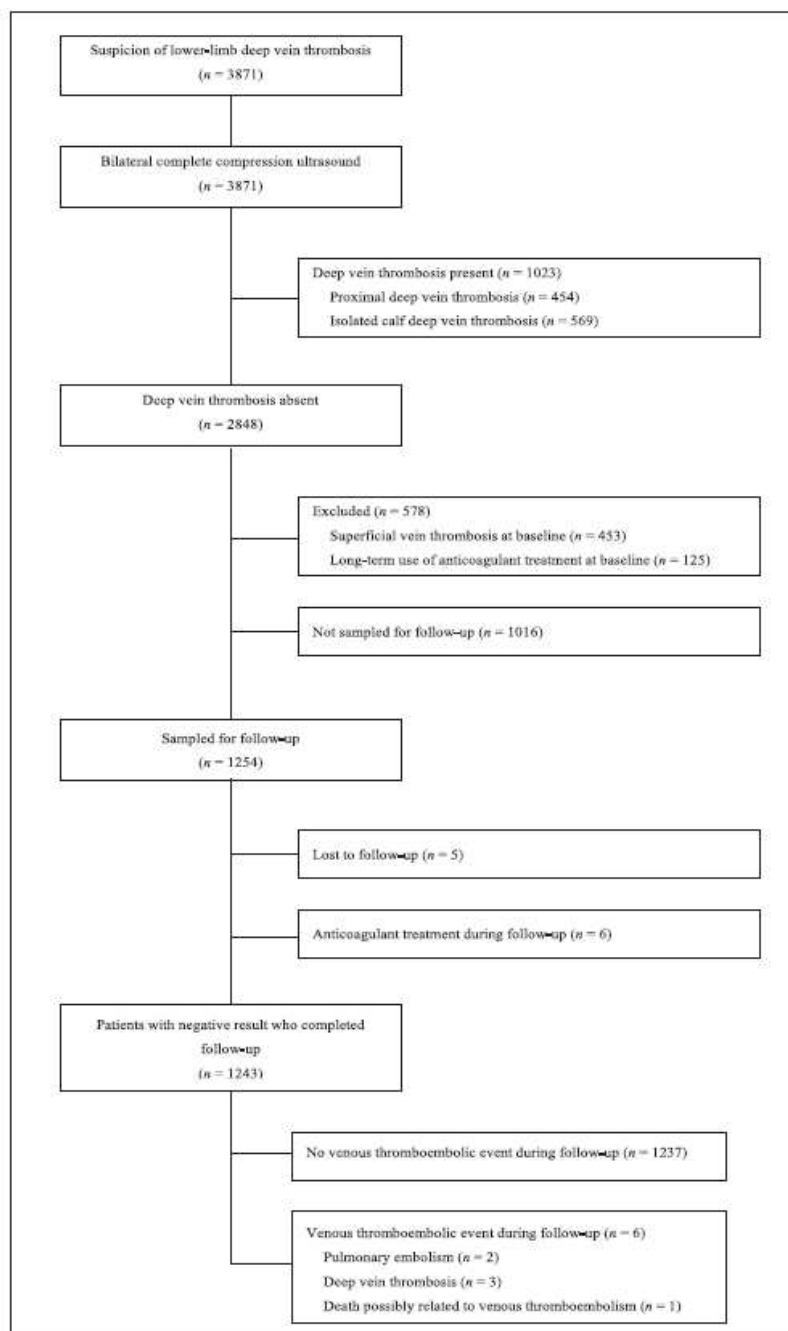


Figure 1: Flow-chart of patient enrolment and outcomes.

Characteristics	Patients with confirmed DVT (n = 1023)		Patients with no evidence of DVT			
			Sampled for follow-up (n = 1254)		Not sampled for follow-up (n = 1016)	
Median age (interquartile range), years	65	(49–75)	60	(47–74)	60	(46–74)
Women, n (%)	549	(53.7)	877	(69.9)	683	(67.2)
Clinical conditions, n (%)						
Active cancer	120	(11.7)	60	(4.8)	48	(4.7)
Paralysis, paresis, or recent plaster immobilisation	69	(6.7)	38	(3.0)	33	(3.2)
Recently bedridden for three days or more	41	(4.0)	22	(1.7)	18	(1.8)
Major surgery within the previous 12 weeks	77	(7.5)	53	(4.2)	50	(4.9)
Previously documented DVT	221	(21.6)	134	(10.7)	131	(12.9)
Pregnancy or postpartum period	9	(0.9)	22	(1.7)	26	(2.5)
Median duration of symptoms (interquartile range), d [†]	4	(2–8)	5	(3–10)	5	(3–10)
Clinical signs at presentation, n (%)	215	(21.0)	187	(14.9)	127	(12.5)
Localized tenderness along the deep venous system	150	(14.7)	58	(4.6)	47	(4.6)
Entire leg swelling	682	(66.7)	644	(51.4)	515	(50.7)
Calf swelling ≥ 3 cm	270	(26.4)	250	(19.9)	200	(19.7)
Pitting edema	28	(2.7)	3	(0.2)	5	(0.5)
Collateral superficial veins (nonvaricose)						
Alternative diagnosis at least as likely as DVT, n (%)	159	(15.5)	831	(66.3)	597	(58.9)
Likely pretest probability of DVT (score ≥ 2), n (%) [‡]	514	(50.2)	182	(14.5)	147	(14.5)

DVT, deep vein thrombosis. [†] Information on duration of symptoms was missing for 91 patients. [‡] The pretest probability of DVT was computed retrospectively using the simplified clinical model published by Wells et al. (19). The pretest probability estimate was not used for patient management in this study.

Table 1: Baseline characteristics.

Sex	Age, years	Baseline		Follow-up period	
		Clinical conditions	Pretest probability	Time after enrollment, days	Diagnosis [‡]
Female	54	Erysipelas of the leg	Unlikely	11	PE confirmed by detection of proximal DVT on compression ultrasound without pulmonary imaging
Female	45	Lower-limb immobilisation	Likely	13	Popliteal DVT
Female	69	Gynecologic cancer surgery	Likely	19	Isolated calf DVT
Female	84	Chronic immobilisation	Unlikely	48	Proximal DVT
Male	77	Prostatic neoplasm	Likely	60	PE confirmed by multidetector computed tomography

DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism. [‡] All cases of deep vein thrombosis were confirmed by complete compression ultrasound.

Table 2: Characteristics of the patients with nonfatal symptomatic venous thromboembolic events during follow-up.

served after a negative finding at venography (1.3% [22]), which is considered the reference standard for the diagnosis of both proximal and distal DVT.

The published estimates of VTEs after a negative complete compression ultrasound finding (range, 0.2%–1.2%) are similar to those reported by prospective studies that used serial limited compression ultrasound (range, 0.6%–0.7%) (24, 25), limited compression ultrasound combined with assessment of pretest clinical probability (1.4%) (19), or D-dimer testing (range, 0.4%–1.3%) (26, 27). Using a randomised controlled trial study design, Bernardi et al. found an equivalent rate of three-month thromboembolic events after negative results of complete com-

pression ultrasound and limited compression ultrasound combined with D-dimer testing (10).

The 14% prevalence of isolated distal DVT was consistent with previous studies (11, 14). DVT limited to the calf is considered to be the early stage of venous thromboembolic disease, but only one-quarter to one-third of isolated distal DVTs eventually extend to proximal veins in the absence of treatment (2, 28). Although recommended by current guidelines (21), the efficacy and safety of anticoagulant therapy for isolated distal DVT are currently being debated (8).

In contrast to limited compression ultrasound, which requires repeated testing in 9%–84% of patients (24, 26), complete com-

pression ultrasound must be repeated in only 0.9%-1.4% of patients with an incomplete or technically inadequate initial examination (11, 12). Complete compression ultrasound also has the advantage of providing an explanation for calf symptoms. The positive diagnosis of isolated distal DVT, even if left untreated, may obviate the need for further testing in these patients (9). Additionally, 23% of the patients without evidence of DVT were found to have an alternative cause of symptoms in our study.

The limitations of our study should be acknowledged. First, not all patients with negative findings enrolled in the OPTIMEV study were prospectively followed up. However, this was unlikely to affect our estimates of thromboembolic events since the patients with negative findings who were followed up were randomly selected and therefore had comparable baseline characteristics to the patients who were not followed up.

Second, concerns may exist regarding the homogeneity of the diagnostic procedure in our study. All compression ultrasound tests were performed by board-certified vascular medicine physicians using a standardised examination protocol. Previous studies have shown that complete compression ultrasound yields satisfactory inter-rater agreement (29). In fact, it can be argued that the large number of participating vascular medicine physicians is a strength of our study and supports the generalizability of our findings.

Third, although our study population was unselected, our findings may not apply to specific subgroups of patients, such as pregnant women (30). Further study is needed to assess the safety of withholding anticoagulant therapy after a negative complete compression ultrasound for these specific subgroups of patients.

Fourth, although patients with superficial vein thrombosis were followed up in the OPTIMEV study, they were excluded from the present analysis to prevent confounding by anticoagulant therapy. Indeed, treatment with intermediate doses of LMWH for four weeks is suggested by current guidelines for these patients (20, 21). Patients with symptomatic superficial vein thrombosis accounted for 11% of all patients and might have contributed to the underestimation of VTEs during follow-up, although their exclusion from the analysis was consistent with a previous study (12).

Fifth, the rate of fatal PE might have been underestimated in our study. All causes of death were ascertained by a central adjudication panel independent of the physicians in charge of patients, but no autopsies were performed. Although we cannot exclude that some cases of fatal PE were missed (31), this was unlikely to modify our conclusions given the low mortality rate (0.6%) in our study.

Sixth, complete compression ultrasound was used for the diagnostic management of suspected DVT during follow-up, with the potential for incorporation bias. As noted by others (13), this was unlikely to occur given the high sensitivity of repeated compression ultrasound for detecting DVT missed on initial evaluation.

In summary, complete compression ultrasound appears to be a convenient strategy for managing clinically suspected DVT in the ambulatory office setting. This study provides additional evi-

Table 3: Circumstances of death during follow-up.

Sex	Age, years	Time after enrolment, days	Comments
Male	69	16	Death due to metastatic urological cancer while receiving hospital palliative care
Male	59	22	Death due to metastatic colorectal cancer while receiving home palliative care
Female	42	36	Suicide
Male	89	49	Death related to documented acute myocardial infarction
Female	81	78	Insidious death at hospital while being treated for myelodysplastic syndrome
Female	79	80	Sudden cardiac death complicating newly diagnosed atrial fibrillation in the setting of subclinical hyperthyroidism; negative complete compression ultrasound results on day 75
Female	68	81	Death possibly related to pulmonary embolism while hospitalized for community-acquired pneumonia
Female	92	90	Insidious death within seven days of hospital admission for geriatric cachexia.

What is known about this topic?

– Evidence on the safety of complete compression ultrasound for ruling out deep venous thrombosis (DVT) is derived from studies conducted in tertiary care centers. However, most patients with suspected DVT are managed in the ambulatory office setting.

What does this paper add?

– The three-month incidence of non-fatal symptomatic venous thromboembolic events was 0.4% (95% confidence interval, 0.1–0.9) for ambulatory patients with negative findings on baseline complete compression ultrasound of the lower limbs.
– Anticoagulant therapy can be safely withheld after a single negative complete compression ultrasound performed in the ambulatory office setting.

dence on the safety of complete compression ultrasound performed by vascular medicine physicians using a standardised examination protocol for ruling out DVT. We conclude that anticoagulant therapy can be safely withheld, without further testing, from ambulatory patients with normal findings on compression ultrasound of the whole leg.

Acknowledgements

A list of the investigators who participated to the OPTIMEV study is available on <http://recherche-clinique.ujf-grenoble.fr/OPTIMEV/index.htm>. The authors are indebted to Carole Rolland and Céline Genty for data management; Catherine Blanic, Maryline Blanc, Marion Proust, Sandrine Massicot, Ludovic Delhomme, Catherine Maillard, Caroline Bonnet for

data monitoring and patient follow-up. Manuscript preparation. Ms Linda Northrup from English Solutions (Voiron, France) provided assistance in preparing and editing the manuscript.

Potential conflicts of interest

Drs. Sevestre, Quéré, and Bosson served as consultants for Sanofi-Aventis.

References

1. Wells PS, Owen C, Doucette S, et al. Does this patient have deep vein thrombosis? *J Am Med Assoc* 2006; 295: 199–207.
2. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 122–30.
3. Schellong SM. Venous ultrasonography in symptomatic and asymptomatic patients: an updated review. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 374–380.
4. Goodacre S, Sampson F, Stevenson M, et al. Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1–168.
5. El Kheir D, Buller H. One-time comprehensive ultrasonography to diagnose deep venous thrombosis: is that the solution? *Ann Intern Med* 2004; 140: 1052–1053.
6. McIlrath ST, Blaivas M, Lyon M. Patient follow-up after negative lower extremity bedside ultrasound for deep venous thrombosis in the ED. *Am J Emerg Med* 2006; 24: 325–328.
7. Palareti G, Agnelli G, Imberti D, et al. A commentary: to screen for calf DVT or not to screen? The highly variable practice among Italian centers highlights this important and still unresolved clinical option. Results from the Italian MASTER registry. *Thromb Haemost* 2008; 99: 241–244.
8. Righini M, Paris S, Le Gal G, et al. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. Review of literature data. *Thromb Haemost* 2006; 95: 56–64.
9. Schellong SM. Distal DVT: worth diagnosing? *Yes. J Thromb Haemost* 2007; 5: 51–54.
10. Bernardi E, Camporese G, Buller HR, et al. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2008; 300: 1653–1659.
11. Elias A, Mallard L, Elias M, et al. A single complete ultrasound investigation of the venous network for the diagnostic management of patients with a clinically suspected first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 2003; 89: 221–227.
12. Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, et al. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003; 89: 228–234.
13. Stevens SM, Elliott CG, Chan KI, et al. Withholding anticoagulation after a negative result on duplex ultrasonography for suspected symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2004; 140: 985–991.
14. Subramaniam RM, Heath R, Chou T, et al. Deep venous thrombosis: withholding anticoagulation therapy after negative complete lower limb US findings. *Radiology* 2005; 237: 348–352.
15. Qaseem A, Snow V, Barry P, et al. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007; 146: 454–458.
16. Squizzato A, Ageno W. The 8(th) American College of Chest Physicians Guidelines – a perspective on venous thromboembolism guidelines. *Thromb Haemost* 2009; 101: 31–35.
17. Constans J, Salmi LR, Sevestre-Pietri MA, et al. A clinical prediction score for upper extremity deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2008; 99: 202–207.
18. Boulay F, Berthier F, Schoukroun G, et al. Seasonal variations in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: analysis of discharge data. *Br Med J* 2001; 323: 601–602.
19. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227–1235.
20. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 401S–428S.
21. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 454S–545S.
22. Hull R, Hirsh J, Sackett DL, et al. Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis. *Circulation* 1981; 64: 622–625.
23. Zierler BK. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation* 2004; 109: 19–14.
24. Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128: 1–7.
25. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J* 1998; 316: 17–20.
26. Bernardi E, Prandoni P, Lensing AW, et al. D-dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. The Multicentre Italian D-dimer Ultrasound Study Investigators Group. *Br Med J* 1998; 317: 1037–1040.
27. Kraaijenhagen RA, Piovella F, Bernardi E, et al. Simplification of the diagnostic management of suspected deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 907–911.
28. Lagerstedt C, Olsson CG, Fagher B, et al. Oral anti-coagulants in calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985; 2: 1311–1312.
29. Schwarz T, Schmidt B, Schmidt B, et al. Inter-observer agreement of complete compression ultrasound for clinically suspected deep vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002; 8: 45–49.
30. Chumilal SD, Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost* 2009; 101: 428–438.
31. Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJ. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest* 2001; 120: 791–795.

Résultats pour les patients ambulatoires⁸⁹

3871 patients avec suspicion de thrombose veineuse profonde ont été adressés dans les centres participant et ont bénéficié d'une échographie de compression complète. 64.1% des patients étaient des femmes d'âge moyen 62 (48-75) et 25.6% des patients avaient une probabilité pré-test en faveur d'un haut risque de thrombose veineuse profonde, selon Wells.

26.4% des patients (1023) présentaient une thrombose veineuse profonde à l'écho Doppler, dont 11.7% (454) étaient des thromboses proximales et 14.7% distales (569 cas). 25% de ces thromboses étaient unilatérales et 1.4% bilatérales. Dans 1.4% des cas, l'examen était considéré comme incomplet ou techniquement difficile.

Parmi les 2848 patients sans thrombose veineuse profonde, 23.6% (670) avaient un diagnostic alternatif porté au cours de l'exploration écho Doppler, à savoir : thrombose veineuse superficielle (453), kyste poplité (12), hématome du mollet (57), rupture musculaire (40), compression extrinsèque (4), artériopathie (2) et anévrisme artériel (2).

La cohorte de patients négatifs était constituée de 1254 patients sujets, parmi ces patients, 1243 ont bénéficié d'un suivi complet à 3 mois, 5 patients ont été perdus de vue et 6 patients exclus du fait de l'utilisation d'un traitement anticoagulant curatif durant le suivi. Aucun des patients perdus de vue n'est décédé pendant les 3 mois de suivi et les raisons de la mise en route d'un traitement anticoagulant étaient une thrombose veineuse superficielle pour 4 patients et une récurrence de fibrillation auriculaire pour 2 patients.

Durant les 3 mois de suivi, 5 des 1243 patients (0.4% ; 95% CI, 0.1-0.9) ont eu un événement thrombo-embolique veineux non fatal confirmé par des tests objectifs (embolie pulmonaire chez 2 patients, et thrombose veineuse profonde chez 3 patients comme montrés dans le tableau 11 ci-dessous) :

Sex	Age, years	Baseline		Follow-up period	
		Clinical conditions	Pretest probability	Time after enrollment, days	Diagnosis [†]
Female	54	Erysipelas of the leg	Unlikely	11	PE confirmed by detection of proximal DVT on compression ultrasound without pulmonary imaging
Female	45	Lower-limb immobilisation	Likely	13	Popliteal DVT
Female	69	Gynecologic cancer surgery	Likely	19	Isolated calf DVT
Female	84	Chronic immobilisation	Unlikely	48	Proximal DVT
Male	77	Prostatic neoplasm	Likely	60	PE confirmed by multidetector computed tomography

DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism. [†] All cases of deep vein thrombosis were confirmed by complete compression ultrasound.

Tableau 16 : Événements thrombo-emboliques non fatals dans la population avec écho Doppler négatif

Deux autres patients ont été hospitalisés pour suspicion d'embolie pulmonaire sans que ce diagnostic soit confirmé par des tests objectifs et ces 2 patients ont pu compléter le suivi à 1 an sans autre événement suspect de récurrence de maladie thrombo-embolique veineuse. 8 des 1254 patients (0.6%, 95% CI, 0.3-1.2) sont décédés durant la suivie et la cause du décès pour 1 patient était probablement une embolie pulmonaire comme le montre le tableau 12 ci-dessous.

Sex	Age, years	Time after enrolment, days	Comments
Male	69	16	Death due to metastatic urological cancer while receiving hospital palliative care
Male	59	22	Death due to metastatic colorectal cancer while receiving home palliative care
Female	42	36	Suicide
Male	89	49	Death related to documented acute myocardial infarction
Female	81	78	Insidious death at hospital while being treated for myelodysplastic syndrome
Female	79	80	Sudden cardiac death complicating newly diagnosed atrial fibrillation in the setting of subclinical hyperthyroidism; negative complete compression ultrasound results on day 75
Female	68	81	Death possibly related to pulmonary embolism while hospitalized for community-acquired pneumonia
Female	92	90	Insidious death within seven days of hospital admission for geriatric cachexia.

Tableau 17 : Causes de décès des patients de la cohorte « externe » avec écho Doppler négatif

Les résultats de cette cohorte prospective montrent donc que l'utilisation d'une échographie de compression veineuse complète est suffisante pour éliminer une thrombose veineuse profonde en cas suspicion de thrombose veineuse puisque le taux de maladie thrombo-embolique veineuse durant le suivi à 3 mois (0.5%) est plus bas que celui observé après une phlébographie négative (1.3%); alors même que la phlébographie est considérée comme l'examen de référence. Pour le diagnostic des thromboses veineuses proximales et distales, l'avantage d'une telle stratégie est d'éviter des échographies de compression répétées qui sont potentiellement coûteuses, difficiles à organiser puisque cette seulement 1.4% des patients de notre série avaient un examen incomplet ou techniquement impossible. L'examen complet de compression

veineuse a également l'avantage de produire la preuve d'une explication aux symptômes présentés par le patient.

Nous pensons que ces données participent à clore le débat sur l'utilité de l'écho Doppler veineux en cas de suspicion clinique de thrombose veineuse profonde. En effet, dès 1989, Lensing⁹⁰ publiait une comparaison entre écho Doppler et phlébographie pour suspicion clinique de thrombose veineuse profonde et montrait une sensibilité, spécificité de 91% en faveur de l'échographie de compression. De même, il notait une très bonne reproductibilité interobservateur. Par la suite, Cogo⁹¹ et d'autres auteurs arrivèrent aux mêmes conclusions.

Cependant, la question restait posée de savoir s'il était possible après un écho Doppler veineux négatif d'interrompre le traitement anticoagulant sans risque pour le patient. Cette approche a été testée de nouveau par Cogo parmi les 1702 patients inclus, 1300 patients ont eu besoin d'échographies de compression répétées, ce qui est difficile à organiser coûteux. De plus, certains patients avec écho Doppler initial normal avaient reçu un traitement anticoagulant et/ou une phlébographie, ce qui démontrait un manque de confiance dans le résultat de l'examen initial.

Dans ces conditions, on peut suggérer un examen unique complet étudiant toutes les veines profondes des membres inférieurs, les vaisseaux iliaques et la veine cave inférieure. Un tel protocole a été suggéré par Schellong⁹² en 2001 avec une incidence de 0.9% de thrombose veineuse symptomatique et embolie pulmonaire dans le suivi, après un écho Doppler négatif.

Peu de temps après, 2 groupes différents ont publiés des essais prospectifs, monocentriques, utilisant un écho Doppler de compression pour éliminer une thrombose veineuse profonde.

En 2003, Schellong et Elias ont respectivement trouvé un taux d'incidence de MTEV symptomatique à 3 mois de 0.3% et 0.5%^{74, 93}. Par la suite, des essais cliniques similaires publiés en 2004 par Stevens⁹⁴ et en 2005 par Subramaniam⁹⁵ ont montré respectivement des taux 0.8% et 0.24%.

Le concept d'écho de compression est donc un outil clinique intéressant pour diagnostiquer ou éliminer de façon sûre une thrombose veineuse profonde dans un grand nombre de situations cliniques : par exemple Le Gal⁹⁶ a étudié la sensibilité et spécificité de l'écho de compression sur une série de 756 patients avec suspicion d'embolie pulmonaire et montre une sensibilité de 99% pour l'écho de compression positive pour prédire une EP alors que la sensibilité n'est que de 39%. Ils concluent donc, qu'en présence d'une thrombose veineuse profonde proximale avec symptômes d'embolie pulmonaire une échographie de compression est suffisante pour évoquer fortement le diagnostic sans autre examen complémentaire.

La limite de ces publications est liée aux conditions de réalisation de ces examens qui ont été effectués dans des centres universitaires reconnus éventuellement dans le cadre d'essais cliniques et réalisés par des échographistes spécialement entraînés pour ces examens.

C'est tout l'intérêt de notre travail de montrer que même réalisé par des médecins vasculaires en routine quotidienne permettent, lorsqu'ils réalisent un examen dans des conditions standards d'exclure de façon sûre un diagnostic de thrombose veineuse profonde lorsque l'examen écho Doppler est négatif. Bien sûr, ces données s'adressent uniquement aux thromboses symptomatiques pour le moment car le débat persiste quant à la qualité des examens réalisés pour exclure une thrombose veineuse profonde asymptomatique.

L'article suivant présente l'analyse effectuée sur
le groupe des patients hospitalisés :

Outcomes for Inpatients with Normal Findings on Whole-leg Ultrasonography: A Prospective Study

Marie-Antoinette Sevestre, MD, MSc,^{a,c} José Labarère, MD,^b Pierre Casez, MSc,^a Luc Bressollette, MD,^d Myriam Haddouche, RN,^a Gilles Pernod, MD, PhD,^a Isabelle Quéré, MD, PhD,^e Jean-Luc Bosson, MD, PhD^{a,f}

^aTechniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité, Unité Mixte de Recherche 5525, Centre National de la Recherche Scientifique, Université Joseph Fourier, Grenoble, France; ^bQuality of Care Unit, Grenoble University Hospital, France; ^cVascular Medicine Unit, Amiens University Hospital, Amiens, France; ^dDepartment of Vascular Medicine, Brest University Hospital, Brest, France; ^eDepartment of Vascular Medicine, Montpellier University Hospital, Montpellier, France; ^fCenter for Clinical Research, Grenoble University Hospital, Grenoble, France.

ABSTRACT

BACKGROUND: Ultrasonography is used routinely for ruling out suspected deep vein thrombosis in hospitalized patients, although most evidence supporting this strategy is derived from the outpatient setting. This study aimed to estimate the rate of venous thromboembolism when anticoagulant therapy was withheld from inpatients with normal findings on whole-leg ultrasonography.

METHODS: As part of a prospective multicenter cohort study, 1926 medical and surgical inpatients with clinically suspected deep vein thrombosis during their stay were enrolled. Ultrasonography of all lower extremities was performed by board-certified vascular medicine physicians using a standardized examination protocol. Deep vein thrombosis was detected in 395 patients (20%). Anticoagulant therapy was withheld from patients with normal findings, and 523 of them were randomly selected for follow-up. The main outcome measure was 3-month incidence of symptomatic venous thromboembolism.

RESULTS: A total of 513 patients with normal findings on ultrasonography successfully completed 3 months of follow-up, 9 patients were lost to follow-up, and 1 patient received anticoagulant therapy during follow-up. Three patients (0.6%) experienced nonfatal symptomatic venous thromboembolic events confirmed by objective testing. The cause of death was judged to be possibly related to pulmonary embolism for 7 other patients (1.3%). Overall, the 3-month rate of venous thromboembolism was 1.9% (10/513; 95% confidence interval, 0.9-3.5).

CONCLUSION: Although withholding anticoagulant therapy after a single negative whole-leg ultrasonography seems to be safe, up to 3.5% of inpatients may nevertheless develop venous thromboembolism in the next 3 months. Further study is warranted to determine whether this strategy is equivalent to serial compression ultrasonography limited to proximal veins.

© 2010 Elsevier Inc. All rights reserved. • *The American Journal of Medicine* (2010) 123, 158-165

KEYWORDS: Cohort studies; Inpatients; Veins/ultrasonography; Venous thrombosis

Funding: This study was supported by a grant from the French Ministry of Health (Programme Hospitalier de Recherche Clinique), by Grenoble University Hospital (Programme de Recherche Clinique), and by Sanofi-Aventis, Paris, France. The funding sources had no role in the design and conduct of the study; the collection, management, analysis, and interpretation of the data; or the preparation, review, and approval of the manuscript.

Conflicts of Interest: Drs Sevestre, Bosson, and Quéré served as consultants for Sanofi-Aventis.

Authorship: M.A. Sevestre and J. Labarère had full access to all the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the

accuracy of the data analysis. All the authors have made substantive contributions to the study, have participated in the concept and design, analysis and interpretation of data, drafting or revising the manuscript, and have approved the manuscript as submitted.

Reprint requests should be addressed to José Labarère, MD, Quality of Care Unit, Pavillon Taillefer, CHU BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9, France. E-mail address: jose.labarere@laposte.net/jlabarere@chu-grenoble.fr

Deep vein thrombosis of the lower extremity is a common complication among patients hospitalized for acute medical illness or surgery.^{1,2} Accurate diagnosis and appropriate

treatment of this disease are essential because of the risk for potentially fatal pulmonary embolism in untreated patients, whereas anticoagulant therapy exposes patients without deep vein thrombosis to an unnecessary risk of hemorrhage.^{4,5}

Ultrasonography of the lower extremity is routinely used for guiding the anticoagulant therapy decision in hospitalized patients with suspected deep vein thrombosis.^{6,7} Several prospective studies have shown the safety of whole-leg ultrasonography for ruling out deep vein thrombosis in symptomatic outpatients without further testing.⁸⁻¹² Although requiring additional skills and experience, whole-leg ultrasonography is a convenient alternative to compression ultrasonography limited to proximal veins, which needs to be repeated 1 week after an initial normal test result in all or selected higher-risk patients.¹³ However, the diagnostic performance of whole-leg ultrasonography in outpatients might not necessarily apply to inpatients because of different referral patterns and higher prevalence of risk factors.

By using the original data from a multicenter prospective cohort study, we estimated the 3-month incidence of symptomatic venous thromboembolic events after withholding anticoagulant therapy from inpatients with normal findings on a single whole-leg ultrasonography performed for suspected deep vein thrombosis.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

As part of a prospective cohort study, the present analysis focused on inpatients with clinically suspected deep vein thrombosis during their stay in 55 hospitals (including 17 university-affiliated hospitals, 22 general hospitals, and 16 private hospitals) evenly distributed throughout metropolitan France. Depending on the site, the enrollment period consisted of 1 to several predefined days distributed between November 2004 and January 2006. This strategy was planned to avoid overrepresentation of patients enrolled in larger hospitals and to limit the potential for seasonal bias.¹⁴ In the original study, we followed up all patients with objectively confirmed venous thromboembolism (ie, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, and superficial thrombophlebitis) and a subset of patients with unconfirmed venous thromboembolism. We generated lists of patients with unconfirmed venous thromboembolism and stratified them according to hospital and enrollment period. A random starting point within each stratified list was used to

generate random numbers to select for follow-up a number of patients with unconfirmed venous thromboembolism equal to the number of patients with confirmed venous thromboembolism from each stratum. This study was approved by the Ethics Committee of the French Data Agency.

CLINICAL SIGNIFICANCE

- Withholding anticoagulant therapy from patients with normal findings on whole-leg ultrasonography is safe in the inpatient setting.
- Because of chronic risk factors and severe underlying diseases, up to 3.5% of inpatients might, however, develop venous thromboembolism within 3 months of negative whole-leg ultrasonography.
- The detection of isolated distal deep vein thrombosis by whole-leg ultrasonography might expose patients to the risk of unnecessary anticoagulation.

Patients

For the purposes of the present analysis, we selected all patients 18 years of age or older who were inpatients at the time ultrasonography was performed and who had been hospitalized for surgical or medical conditions other than suspected venous thromboembolism. We excluded patients with concurrent signs or symptoms suggestive of pulmonary embolism because symptomatic pulmonary embolism was a study outcome. Patients receiving anticoagulant therapy at baseline or during the 3-month follow-up period for reasons other than venous thromboembolism were excluded from the analysis to prevent confounding results.

Data Collection

For each patient, baseline characteristics were prospectively collected by vascular medicine physicians using an electronic case-report form. Standardized definitions were used for the assessment of comorbid conditions and clinical examination findings at presentation. The vascular medicine physicians documented the 10 clinical features comprising the simplified clinical model for assessment of deep vein thrombosis published by Wells et al.¹⁵ but they were not asked to compute the pretest probability estimate for deep vein thrombosis. The pretest probability estimate was not used for patient diagnostic management in this study.

Whole-leg Ultrasonography

All enrolled patients underwent bilateral ultrasonography of the lower extremities performed by vascular medicine physicians using a standardized examination protocol. All participating vascular medicine physicians were board-certified and had at least 2 years of experience with ultrasonography. High-resolution 5- to 7.5-MHz linear transducers were used. The proximal veins were examined from the common femoral vein in the groin area to the trifurcation of the popliteal vein by moving the transducer distally and applying gentle compression along the deep venous system with the patient in the supine position. The calf veins were evaluated to the ankle level using ultrasonography in a similar fashion to that of the proximal veins, with the patient in the sitting position with the legs hanging down. The great and small saphenous veins also were evaluated for superficial vein thrombosis.

The diagnostic criterion for a patient's first episode of deep vein thrombosis was the incompressibility of the vein in the transverse plane. For gastrocnemius and soleal vein thrombosis only, the diagnostic criterion was incompressibility of the vein combined with the absence of venous flow after distal compression.¹⁶ The diagnostic criterion for recurrent deep vein thrombosis was the incompressibility of a previously normal venous segment in patients with a history of deep vein thrombosis.

Patients with deep vein thrombosis were recommended anticoagulant therapy in accordance with current guidelines.^{17,18} Anticoagulant therapy with intermediate doses of low-molecular-weight heparin for 4 weeks was suggested for patients with superficial vein thrombosis.^{17,18} Anticoagulant therapy was withheld from patients with normal findings on ultrasonography. All patients were instructed to return to the hospital if they experienced symptoms or signs of venous thromboembolism after discharge.

Follow-up

Follow-up of randomly selected patients with normal findings on baseline ultrasonography consisted of a structured chart review and telephone interviews with the patients, their relative, or their family physician 3 months after enrollment. Patients were asked for symptoms of venous thromboembolism, hospital readmission, visit, anticoagulant use, and general health. Medical records were reviewed for all hospital readmissions during the follow-up period. If follow-up data could not be obtained, the patient's living status was ascertained using his birthplace census record.

All deaths and clinically suspected venous thromboembolic events during follow-up were reviewed by a central adjudication panel using salient information obtained from the medical record, death certificate, and attending physician interview. Patients were judged to have pulmonary embolism if they had a high-probability ventilation-perfusion lung scan, a positive computed tomographic pulmonary angiography, or a positive pulmonary angiography. Suspicion of deep vein thrombosis was confirmed by whole-leg ultrasonography. The adjudication panel assigned the immediate and underlying causes of death and classified the death as certainly related to venous thromboembolism, possibly related to venous thromboembolism (if the cause of death could not be clearly established), or definitely not related to venous thromboembolism.

Analysis

Descriptive statistics are presented as numbers and percentages for categorical variables or median and 25th and 75th percentiles for continuous variables. A sample size of 500 untreated inpatients with normal ultrasonography allowed a 95% confidence interval (CI) with an upper limit of 5%, assuming a 3-month incidence of venous thromboembolism point estimate lower than 3%. Exact 95% CIs were calculated from the binomial distribution using Stata 9 (Stata Corp, College Station, Tex).

RESULTS

A total of 1926 inpatients with a clinical suspicion of deep vein thrombosis were enrolled and underwent whole-leg ultrasonography (Figure). Women comprised 59% of all patients, the median age was 68 years (interquartile range, 52-78 years), and 28% of the patients had a likely pretest probability of deep vein thrombosis using the Wells clinical prediction rule (Table 1).

Deep vein thrombosis was detected by ultrasonography in 395 patients (20%). The deep vein thrombosis involved the proximal veins in 155 cases (8%) and was limited to the calf veins in 240 cases (12%) (Figure 1). Isolated gastrocnemius and soleal vein thromboses accounted for 107 of 240 cases of calf deep vein thrombosis. The deep vein thrombosis was unilateral in 312 patients (16%) and bilateral in 83 patients (4%). The prevalence of all and proximal deep vein thrombosis was 38% (207/538) and 20% (109/538) for patients with likely pretest probability and 13% (188/1388) and 3.3% (46/1388) for patients with unlikely pretest probability, respectively. Of the 1531 patients with no evidence of deep vein thrombosis, 95 (6%) were found to have an alternative cause of symptoms during ultrasonography, including superficial vein thrombosis ($n = 63$), calf hematoma ($n = 12$), popliteal cyst ($n = 9$), extrinsic deep vein compression ($n = 4$), arteriopathy ($n = 4$), and partial muscle rupture ($n = 3$).

The negative cohort consisted of 523 patients after exclusion of 63 patients with superficial vein thrombosis for whom treatment with intermediate doses of low-molecular-weight heparin was advocated in accordance with current guidelines, 163 patients receiving long-term anticoagulant treatment at baseline, and 782 patients who were not sampled for follow-up in accordance with the study protocol (Figure 1). Of these, 513 patients successfully completed 3 months of follow-up, 9 patients were lost to follow-up, and 1 patient was excluded because of the use of anticoagulant therapy for recurrent atrial fibrillation during follow-up. None of the 9 patients lost to follow-up died within 3 months of enrollment. A total of 327 patients (63%) used prophylaxis against venous thromboembolism during follow-up with a median duration of 15 days; 61 patients used mechanical prophylaxis, 131 patients used pharmacologic prophylaxis, and 135 patients used both modalities.

During the 3-month follow-up, 3 untreated patients (0.6%, 95% CI, 0.1-1.7) experienced nonfatal symptomatic venous thromboembolism confirmed by objective testing, including pulmonary embolism in 1 patient and deep vein thrombosis in 2 patients (Table 2). Forty-one patients (8%) died during follow-up (Table 3). The immediate cause of death was judged to be possibly related to pulmonary embolism in 7 patients (1.3%) (Table 2). Forty-eight additional patients were rehospitalized within 90 days of enrollment. None of these hospital readmissions were motivated by clinically suspected venous thromboembolism. Overall, the 3-month rate of fatal and nonfatal venous thromboembolism was 1.9% (10/513, 95% CI, 0.9-3.5).

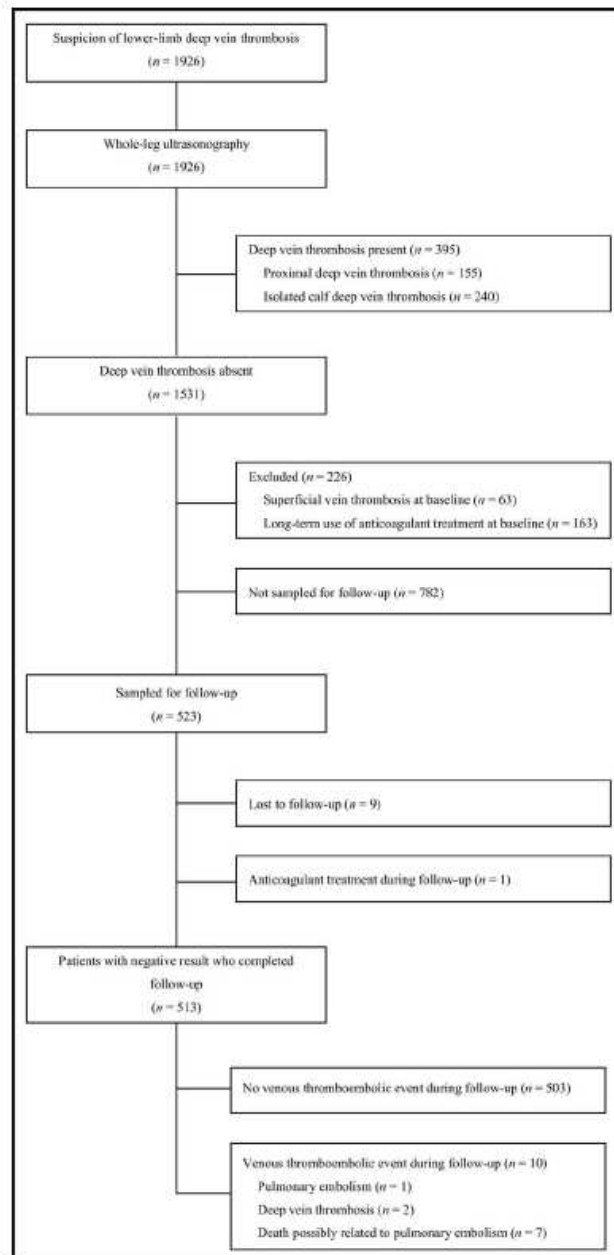


Figure Patient enrollment flow-chart.

Table 1 Baseline Characteristics

Characteristics	Patients with Confirmed Deep Vein Thrombosis (n = 395)	Patients with No Evidence of Deep Vein Thrombosis	
		Sampled for Follow-up (n = 523)	Not Sampled for Follow-up (n = 782)
Median age (interquartile range), y	70 (55-80)	67 (52-78)	67 (50-78)
Women, n (%)	235 (59.5)	320 (61.2)	453 (57.9)
Clinical conditions, n (%)			
Active cancer	100 (25.3)	81 (15.5)	131 (16.7)
Paralysis, paresis, or recent plaster immobilization of the lower extremities	32 (8.1)	30 (5.7)	44 (5.6)
Recently bedridden for ≥ 3 d	110 (27.8)	106 (20.3)	195 (24.9)
Major surgery within the previous 12 wk	114 (28.9)	119 (22.7)	199 (25.4)
Previously documented deep vein thrombosis	61 (15.4)	34 (6.5)	48 (6.1)
Median duration of symptoms (interquartile range), d ^a	3 (2-5)	3 (2-8)	4 (2-8)
Clinical signs at presentation, n (%)			
Localized tenderness along the deep venous system	59 (14.9)	41 (7.8)	36 (4.6)
Entire leg swelling	68 (17.2)	62 (11.8)	96 (12.3)
Calf swelling ≥ 3 cm	184 (46.6)	202 (38.6)	303 (38.7)
Pitting edema	83 (21.0)	99 (18.9)	160 (20.4)
Collateral superficial veins (nonvaricose)	7 (1.8)	4 (0.8)	3 (0.4)
Alternative diagnosis at least as likely as deep vein thrombosis, n (%)	49 (12.4)	292 (55.8)	433 (55.4)
Likely pretest probability of deep vein thrombosis (score ≥ 2), n (%) ^b	207 (52.4)	111 (21.2)	160 (20.5)

^aInformation on duration of symptoms was missing for 231 patients.

^bThe pretest probability of deep vein thrombosis was computed retrospectively using the simplified clinical model published by Wells et al.¹⁵ The pretest probability estimate was not used for patient management in this study.

DISCUSSION

Ultrasonography is routinely used for guiding the anticoagulant therapy decision in inpatients with suspected deep vein thrombosis, although most evidence supporting this diagnostic strategy is derived from the outpatient setting. In this study, which is the largest outcome study conducted to date in inpatients, the rate of symptomatic venous thromboembolism was 1.9% (95% CI, 0.9-3.5) among untreated patients with normal findings on a single whole-leg ultrasonography.

The evaluation of deep vein thrombosis using whole-leg ultrasonography instead of repeated compression ultrasonography of proximal veins distinguishes our study from previous research.^{19,20} Although convenient in routine practice, whole-leg ultrasonography remains controversial because of a probably outdated perception that ultrasonography is inaccurate in detecting calf thrombi.^{21,22} Actually, our estimate of 3-month venous thromboembolism in untreated inpatients was consistent with those observed in studies using repeated compression ultrasonography of proximal veins (1.8% [95% CI, 0.2-6.4]²⁰ and 10% [95% CI, 1.2-31]¹⁹). There also is growing evidence that whole-leg ultrasonography is equivalent to repeated compression ultrasonography of proximal veins for excluding deep vein thrombosis in the outpatient setting.⁸

Another issue with whole-leg ultrasonography is the consistently high reported prevalence of isolated distal deep vein thrombosis detected with this procedure.^{13,23} The prev-

alence of isolated distal deep vein thrombosis (12%) in our study was consistent with the rates reported by studies using contrast venography (8%²⁴ and 13%²¹). Consistent with previous reports,^{8,25} isolated gastrocnemius and soleal vein thromboses accounted for 44% (107/240) of distal deep vein thromboses in our study. Although current guidelines recommend anticoagulant therapy for patients with distal deep vein thrombosis,¹⁸ the management of isolated gastrocnemius or soleal vein thrombosis remains controversial. Published data suggest that the risk of gastrocnemius or soleal thrombi propagating to popliteal veins is as low as 3%,²⁶ emphasizing the potential for unnecessary anticoagulant therapy with whole-leg ultrasonography.^{13,23}

Our estimate of 3-month venous thromboembolism in untreated inpatients was higher than that observed in outpatients or mixed populations (range, 0.2%-1.4%).^{8,23} There are several potential explanations for this finding. First, false-negative cases of ultrasonography might be more frequent in inpatients than outpatients. However, this was unlikely because comparable estimates of sensitivity and specificity have been reported for ultrasonography in inpatients^{21,22,27} and outpatients.²⁸

Second, venous thromboembolism may develop secondarily during follow-up in patients with true-negative results on ultrasonography. This is more likely to occur among inpatients than outpatients because of more severe underlying diseases and higher prevalence of risk factors.²⁰ Moreover, hospital

Table 2 Characteristics of Patients with Fatal and Nonfatal Symptomatic Venous Thromboembolic Events during Follow-up^a

Sex	Baseline			Follow-up Period	
	Age, y	Clinical Conditions	Pretest Probability ^a	Time after Enrollment, d	Diagnosis ^b
Nonfatal Symptomatic Venous Thromboembolic Events					
Female	66	Locally advanced breast cancer	Unlikely	6	PE confirmed by computed tomographic pulmonary angiography.
Male	60	Posterior spinal osteosynthesis for cervical fracture 14 d before enrollment	Likely	27	Isolated calf deep vein thrombosis.
Female	68	Elective hip replacement surgery 6 d before enrollment	Unlikely	86	Isolated calf deep vein thrombosis.
Death possibly related to PE					
Female	84	Metastatic endometrial cancer	Likely	31	Insidious death at home.
Female	58	Regionally invasive cervical cancer	Likely	40	Insidious death at hospital.
Female	48	Locally advanced hypopharyngeal cancer	Unlikely	50	Admitted to hospital on day 42 for clinically suspected pulmonary embolism. Negative computed tomographic pulmonary angiography.
Male	82	Pleural mesothelioma	Unlikely	54	Admitted to hospital for acute respiratory failure with hypotension. Death within a few hours.
Female	60	Locally advanced breast cancer, coronary artery disease	Unlikely	69	Unexpected sudden death at home.
Female	80	Hemiplegic stroke	Likely	86	Admitted to hospital on day 83 for dyspnea with clinical sign and symptoms of deep vein thrombosis.
Male	91	Colon cancer with liver metastasis, COPD	Likely	89	Progressive cardiorespiratory worsening.

PE = pulmonary embolism; COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

^aThe pretest probability of deep vein thrombosis was computed retrospectively using the simplified clinical model published by Wells et al.¹⁵ The pretest probability estimate was not used for patient management in this study.

^bAll cases of deep vein thrombosis were confirmed by whole-leg compression ultrasonography.

admission has been shown to be an independent risk factor for venous thromboembolism in epidemiologic studies.² This emphasizes the importance of appropriate prophylaxis against venous thromboembolism after normal findings on whole-leg ultrasonography for at-risk patients.²⁹

Third, the rate of venous thromboembolism might be overestimated in our study. Only 3 of the 10 events were objectively confirmed; the 7 others were deaths judged to be possibly related to pulmonary embolism by our central adjudication panel. The rate of nonfatal symptomatic venous thromboembolism in our study (0.6%) was comparable to that reported for outpatients.⁸⁻¹² Consistent with previous studies of inpatients,²⁰ the overall mortality rate was higher in our study (8%) than that reported for outpatients (range, 0%-2.4%).^{8-12,15,30}

Limitations

Our study has several potential limitations. First, not all patients with negative results who were enrolled in the study

were prospectively followed up. However, this was unlikely to affect our estimates of venous thromboembolism because the patients with negative results who were followed up were randomly selected and therefore had baseline characteristics comparable to the patients with negative results who were not followed up.

Second, concerns may exist regarding the homogeneity of the diagnostic procedure in our study. All ultrasonography tests were performed by board-certified vascular medicine physicians using a standardized examination protocol. Previous studies have shown that complete compression ultrasonography yields satisfactory interrater agreement.³¹ Actually, it can be argued that the large number of vascular medicine physicians is a strength of our study and supports the generalizability of our findings.

Third, although patients with superficial vein thrombosis were followed up in the original study, they were excluded from the present analysis to prevent confounding by anticoagulant therapy. Indeed, treatment with intermediate

Table 3 Causes of Death During Follow-up (n = 41)

	Patients, n	Time to Death after Enrollment, d
Cancer	13	21-89
Death possibly related to pulmonary embolism	7	31-89
Congestive heart failure	5	4-86
Cerebrovascular disease	3	3-38
Severe sepsis	3	3-26
Cirrhosis	2	6, 22
Myocardial infarction	2	6, 38
Pulmonary fibrosis	1	4
Aortic aneurysm rupture	1	16
Geriatric cachexia	1	18
Pulmonary aspiration	1	37
Hyperkalemia	1	44
Generalized convulsive epilepticus status	1	86

doses of low-molecular-weight heparin for 4 weeks is advocated by current guidelines for these patients.^{17,18} Patients with symptomatic superficial vein thrombosis accounted for 3.3% (63/1926) of all patients and may have contributed to underestimating venous thromboembolism during follow-up, although their exclusion from the analysis was consistent with a previous study.¹⁰

Fourth, whole-leg ultrasonography was used for the diagnostic management of suspected deep vein thrombosis during follow-up, with the potential for incorporation bias. As noted by others,¹¹ this was unlikely to occur given the high sensitivity of repeated compression ultrasonography for detecting deep vein thrombosis missed on initial evaluation.

CONCLUSIONS

Although withholding anticoagulant therapy from inpatients with normal findings on a single whole-leg ultrasonography seems to be safe, up to 3.5% of them might develop venous thromboembolism in the next 3 months. Randomized controlled trials are warranted to determine whether serial compression ultrasonography of proximal veins and whole-leg ultrasonography are equivalent strategies for ruling out suspected deep vein thrombosis in inpatients.

ACKNOWLEDGMENTS

A list of the investigators who participated to the study is available at <http://recherche-clinique.ujf-grenoble.fr/OPTIMEV/index.htm>. The authors are indebted to Carole Rolland and Céline Genty for data management and to Catherine Blanie, Maryline Blanc, Marion Proust, Sandrine Massicot, Ludovic Delhomme, Catherine Maillard, and Caroline Bonnet for data monitoring and patient follow-up. Linda Northrup

from English Solutions (Voiron, France) provided assistance in preparing and editing the article.

References

1. Alikhan R, Spyropoulos AC. Epidemiology of venous thromboembolism in cardiorespiratory and infectious disease. *Am J Med.* 2008;121:935-942.
2. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160:809-815.
3. Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ. Double trouble for 2,609 hospitalized medical patients who developed deep vein thrombosis: prophylaxis omitted more often and pulmonary embolism more frequent. *Chest.* 2007;132:554-561.
4. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107:122-30.
5. Wells PS, Owen C, Doucette S, et al. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA.* 2006;295:199-207.
6. Merli G. Diagnostic assessment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Med.* 2005;118:3S-12S.
7. Stein PD, Hull RD, Ghali WA, et al. Tracking the uptake of evidence: two decades of hospital practice trends for diagnosing deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2003;163:1213-1219.
8. Bernardi E, Camporese G, Buller HR, et al. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300:1653-1659.
9. Elias A, Mallard L, Elias M, et al. A single complete ultrasound investigation of the venous network for the diagnostic management of patients with a clinically suspected first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost.* 2003;89:221-227.
10. Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, et al. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2003;89:228-234.
11. Stevens SM, Elliott CG, Chan KJ, et al. Withholding anticoagulation after a negative result on duplex ultrasonography for suspected symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2004;140:985-991.
12. Subramaniam RM, Heath R, Chou T, et al. Deep venous thrombosis: withholding anticoagulation therapy after negative complete lower limb US findings. *Radiology.* 2005;237:348-352.
13. El Kheir D, Buller H. One-time comprehensive ultrasonography to diagnose deep venous thrombosis: is that the solution? *Ann Intern Med.* 2004;140:1052-1053.
14. Boulay F, Berthier F, Schoukroun G, et al. Seasonal variations in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: analysis of discharge data. *BMJ.* 2001;323:601-602.
15. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1227-1235.
16. Gillet JL, Perrin MR, Allaert FA. Short-term and mid-term outcome of isolated symptomatic muscular calf vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2007;46:513-519.
17. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:401S-428S.
18. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133:454S-545S.
19. Shuzewski M, Koopman MM, Schuur KH, et al. Influence of negative ultrasound findings on the management of in- and outpatients with suspected deep-vein thrombosis. *Eur J Radiol.* 1991;13:174-177.
20. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Application of a diagnostic clinical model for the management of hospitalized patients with suspected deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1999;81:493-497.

21. Pedersen OM, Aslaksen A, Vik-Mo H, et al. Compression ultrasonography in hospitalized patients with suspected deep venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 1991;151:2217-2220.
22. Quintavalla R, Larini P, Miselli A, et al. Duplex ultrasound diagnosis of symptomatic proximal deep vein thrombosis of lower limbs. *Eur J Radiol.* 1992;15:32-36.
23. Bounameaux H, Righini M, Perrier A. Diagnosing deep vein thrombosis: the case for compression ultrasonography limited to the proximal veins. *J Thromb Haemost.* 2004;2:2260-2261.
24. Aronen HJ, Svedstrom E, Yrjana J, et al. Compression sonography in the diagnosis of deep venous thrombosis of the leg. *Ann Med.* 1994; 26:377-380.
25. Labropoulos N, Webb KM, Kang SS, et al. Patterns and distribution of isolated calf deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 1999;30:787-791.
26. Macdonald PS, Kahn SR, Miller N, et al. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2003; 37:523-527.
27. Heijboer H, Cogo A, Buller HR, et al. Detection of deep vein thrombosis with impedance plethysmography and real-time compression ultrasonography in hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 1992;152: 1901-1903.
28. Goodacre S, Sampson F, Stevenson M, et al. Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. *Health Technol Assess.* 2006; 10:1-168.
29. Piazza G, Goldhaber SZ. Improving clinical effectiveness in thromboprophylaxis for hospitalized medical patients. *Am J Med.* 2009;122: 230-232.
30. Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1998;128:1-7.
31. Schwarz T, Schmidt B, Schmidt B, et al. Interobserver agreement of complete compression ultrasound for clinically suspected deep vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2002;8:45-49.

III.2.6. OPTIMEV : Différences entre patients ambulatoires et hospitalisés : évaluation des performances de l'écho Doppler⁹⁷

Nous avons présenté les données concernant les patients ambulatoires et présentons ci dessous les données concernant les patients hospitalisés avec écho Doppler normal pour lesquels un suivi à 3 mois a été réalisé.

Comme nous l'avons montré plus haut, l'écho Doppler est sûr pour éliminer une thrombose veineuse profonde chez des patients se présentant en ambulatoire puisque le suivi à 3 mois montre un taux d'événements thrombo-emboliques symptomatiques d'environ 0.5%.

Résultats des patients hospitalisés

Un total de 1926 patients hospitalisés avec suspicion clinique de thrombose veineuse profonde ont été inclus, 59% d'entre eux étaient des femmes d'âge moyen 68 ans [52-78] et 28% des patients avaient une probabilité clinique forte de thrombose veineuse profonde selon les critères de Wells.

20% des patients avaient un écho Doppler positif, démontrant une thrombose veineuse profonde qui était proximale dans 8% des cas, et limitée aux veines surales dans 12% des cas.

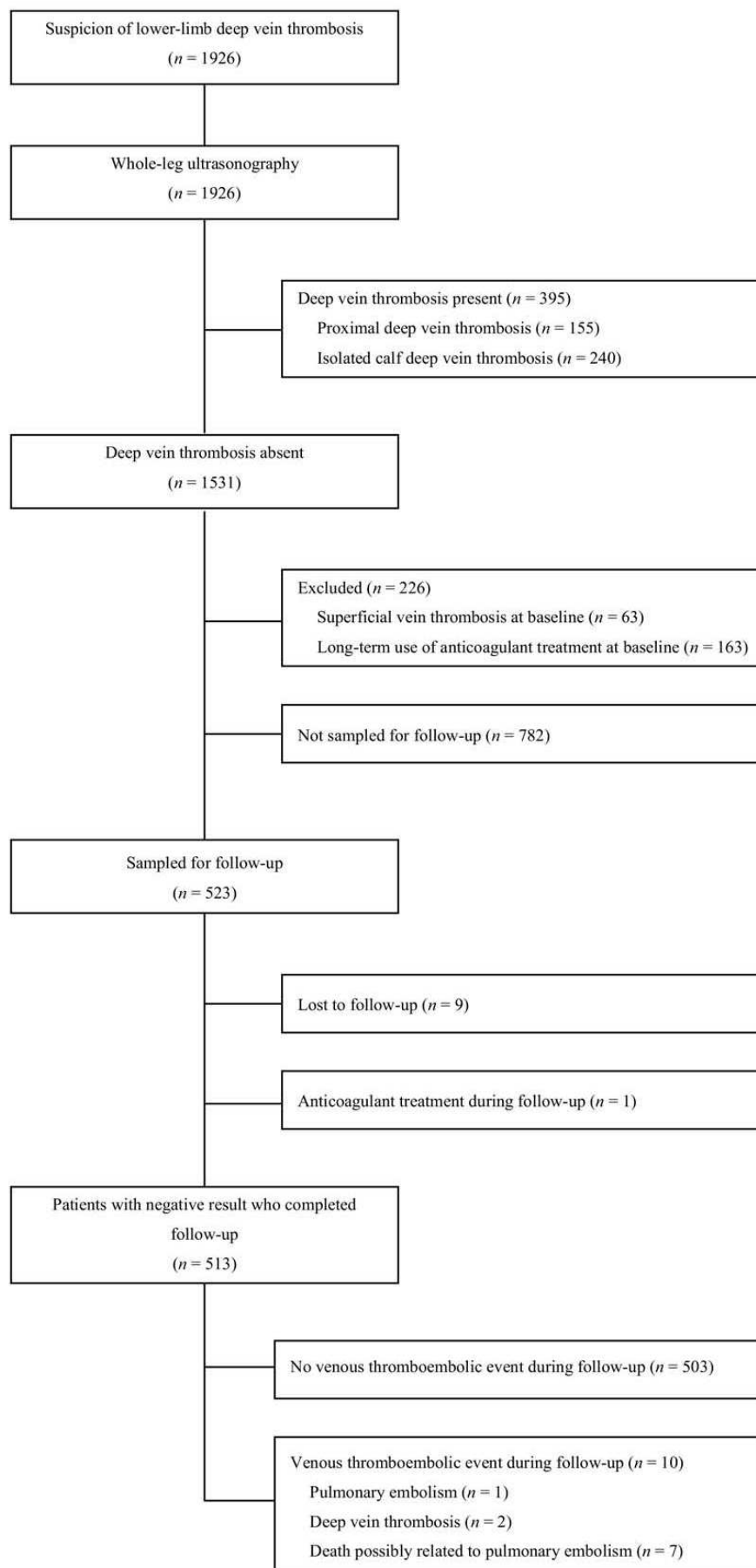


Figure 10 : Flow chart des patients hospitalisés avec suspicion de TVP

Des thromboses musculaires isolées des veines gastrocnémiennes et soléaires représentées 107 des 240 cas de thrombose veineuse profonde du mollet. Les thromboses étaient unilatérales dans 16% des cas et bilatérales dans 4% des cas.

Parmi les 1531 patients sans thrombose veineuse profonde (95 patients soit 6%) présentaient une autre cause diagnostique responsable de la symptomatologie comme une thrombose veineuse superficielle (n=63), un hématome du mollet (n=12), un kyste poplité (n=9), une compression extrinsèque (n=4), une artériopathie (n=4) et une rupture musculaire partielle (n=3). La cohorte négative de 523 patients après exclusion des patients avec thrombose veineuse superficielle pour lequel un traitement a été mis en route. 513 patients ont complété le suivi à 3 mois, 9 patients ont été perdus de vue et 1 patient exclu du fait de l'utilisation d'un traitement anticoagulant pour récurrence d'arythmie complète par fibrillation auriculaire. Aucun des 9 patients perdus de vue n'est décédé durant les 3 mois de suivi. 63% des patients (327) ont bénéficié d'un traitement anticoagulant à titre préventif durant le suivi avec une médiane de 15 jours. 61 patients ont bénéficié d'une compression mécanique, 131 ont utilisé une prévention pharmacologique et 135 patients utilisaient les 2 modalités.

Pendant le suivi, 3 patients non traités (0.6%, 95% CI, 0.1-1.7) ont présenté un événement thrombo-embolique non fatal confirmé par des tests objectifs comprenant une embolie pulmonaire et une thrombose veineuse profonde chez 2 patients.

Sex	Age, y	Baseline		Follow-up Period	
		Clinical Conditions	Pretest Probability ^a	Time after Enrollment, d	Diagnosis ^b
Nonfatal	Symptomatic	Venous Thromboembolic Events			
Female	66	Locally advanced breast cancer	Unlikely	6	PE confirmed by computed tomographic pulmonary angiography.
Male	60	Posterior spinal osteosynthesis for cervical fracture 14 d before enrollment	Likely	27	Isolated calf deep vein thrombosis.
Female	68	Elective hip replacement surgery 6 d before enrollment	Unlikely	86	Isolated calf deep vein thrombosis.
Death possibly related to PE					
Female	84	Metastatic endometrial cancer	Likely	31	Insidious death at home.
Female	58	Regionally invasive cervical cancer	Likely	40	Insidious death at hospital.
Female	48	Locally advanced hypopharyngeal cancer	Unlikely	50	Admitted to hospital on day 42 for clinically suspected pulmonary embolism. Negative computed tomographic pulmonary angiography.
Male	82	Pleural mesothelioma	Unlikely	54	Admitted to hospital for acute respiratory failure with hypotension. Death within a few hours.
Female	60	Locally advanced breast cancer, coronary artery disease	Unlikely	69	Unexpected sudden death at home.
Female	80	Hemiplegic stroke	Likely	86	Admitted to hospital on day 83 for dyspnea with clinical sign and symptoms of deep vein thrombosis.
Male	91	Colon cancer with liver metastasis, COPD	Likely	89	Progressive cardiorespiratory worsening.

PE = pulmonary embolism; COPD = chronic obstructive pulmonary disease.
^aThe pretest probability of deep vein thrombosis was computed retrospectively using the simplified clinical model published by Wells et al.¹⁵ The pretest probability estimate was not used for patient management in this study.
^bAll cases of deep vein thrombosis were confirmed by whole-leg compression ultrasonography.

Tableau 18 : Événements thrombo-emboliques à 3 mois des patients hospitalisés avec suspicion de TVP et écho Doppler normal

	Patients, n	Time to Death after Enrollment, d
Cancer	13	21-89
Death possibly related to pulmonary embolism	7	31-89
Congestive heart failure	5	4-86
Cerebrovascular disease	3	3-38
Severe sepsis	3	3-26
Cirrhosis	2	6, 22
Myocardial infarction	2	6, 38
Pulmonary fibrosis	1	4
Aortic aneurysm rupture	1	16
Geriatric cachexia	1	18
Pulmonary aspiration	1	37
Hyperkalemia	1	44
Generalized convulsive epilepticus status	1	86

Tableau 19 : Causes de décès à 3 mois des patients hospitalisés avec suspicion de TVP et Echo Doppler normal

41 patients (8%) sont décédés pendant le suivi.

La cause immédiate du décès était possiblement en rapport avec une embolie pulmonaire chez 7 patients (1.3%) (Tableau 14).

48 autres patients ont été réhospitalisés au cours des 90 jours, aucune de ces réadmissions n'était motivée par une suspicion clinique d'embolie pulmonaire.

Au total, le taux de décès à 3 mois lié à une embolie pulmonaire et d'événement thrombo-embolique non fatal était de 1.9% (10/513, 95% CI, 0.9-3.5).

Cette étude est la plus importante conduite chez les patients hospitalisés et le taux d'événements symptomatiques de maladie thrombo-embolique était de 1.9% chez les patients non traités avec écho Doppler normal à la recherche d'une thrombose veineuse profonde.

Nous montrons également l'importance clinique que revêt la présence d'une thrombose veineuse du mollet chez les patients suspects de thrombose veineuse des membres inférieurs puisque elle représente dans notre série 44% des thromboses veineuses distales chez les patients hospitalisés (107/240). La question de savoir si ces thromboses peuvent être traitées est toujours posée car le risque d'extension aux veines poplitées est donc aux troncs veineux proximaux est assez faible pour ces thromboses.

Notre taux de maladie thrombo-embolique veineuse à 3 mois, chez les patients non traités, était plus élevé que chez les patients dans des conditions externes [0.2%-1.4%]. Nous avons plusieurs explications à ces données :

1°) Des cas de faux négatifs d'écho Doppler peuvent être plus fréquents que chez les patients externes mais ceci était peu probable du fait d'une sensibilité et spécificité comparable retrouvées à la fois chez les patients hospitalisés et les patients externes^{98,99}.

2°) Une maladie thrombo-embolique peut se développer secondairement durant le suivi notamment chez les patients porteurs de plusieurs facteurs de risque. Ceci souligne l'importance d'une prophylaxie adaptée chez les patients à risque, même après un écho Doppler veineux normal.

3°) Le taux de thrombose veineuse peut être surestimé dans notre étude. Seulement 3 des 10 événements ont été objectivement confirmés et les 7 autres étaient des décès possiblement reliés à une embolie pulmonaire par le comité d'adjudication. De même, le taux d'événements thrombo-emboliques non fatals dans notre étude est de 0.6%, ce qui est comparable aux données rapportées chez les patients externes.

De façon identique avec d'autres études des patients hospitalisés, la mortalité totale était beaucoup plus haute dans notre étude (8%) que celle rapportée chez des patients externes où elle varie entre 0 et 2.4%¹⁰⁰.

En conclusion, interrompre un traitement anticoagulant entre un écho Doppler veineux normal réalisés pour suspicion de thrombose veineuse profonde chez un patient hospitalisé est sûr même si 3.5% de ces patients peuvent développer un événement thrombo-embolique au cours des 3 mois de suivi.

Les données de ces 2 études ont été reprises lors d'une méta-analyse publiée récemment dans le JAMA ¹⁰¹.

Dans cette méta-analyse, on remarque que les données de l'étude Optimev représentent 30% de l'effectif global.

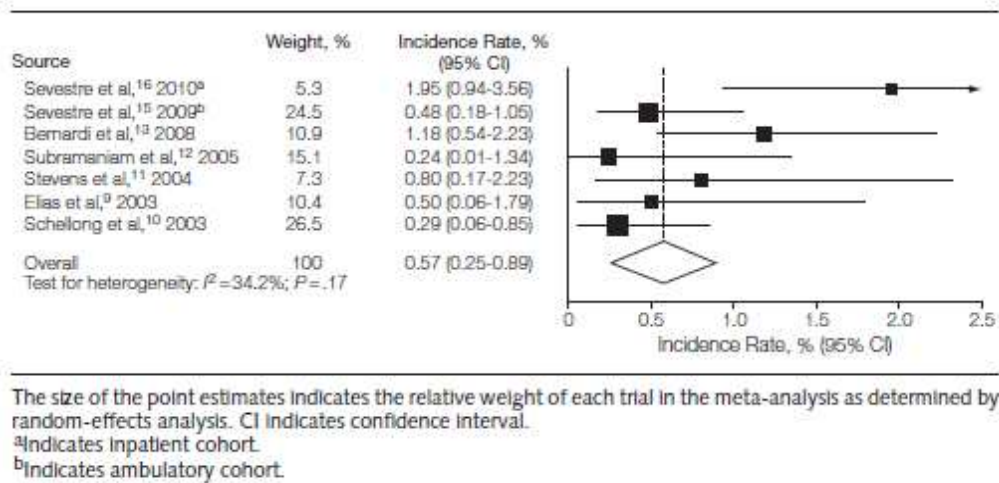


Tableau 20 : Incidences de MTEV examinées dans la méta-analyse

Cette méta-analyse montre que globalement l'écho Doppler présente plusieurs avantages pour le diagnostic de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs puisqu'il est sensible et spécifique, indolore, facile à répéter, peu coûteux et que la méta-analyse nous montre que le taux de thrombose à 3 mois est faible, même si les patients hospitalisés, du fait des facteurs de risque, des comorbidités des patients présentent un taux de thrombose à 3 mois plus élevé.

L'article suivant présente comment nous avons établi un score de
prédiction d'une TVP du membre supérieur à partir
(entre autres) des données Optimev

A clinical prediction score for upper extremity deep venous thrombosis

Joel Constans¹, Louis-Rachid Salmi², Marie-Antoinette Sevestre-Pietri³, Sophie Perusat¹, Monika Nguon¹, Maryse Degellh³, Jose Labarere⁴, Olivier Gattollat³, Carine Boulon¹, Jean-Pierre Laroche³, Philippe Le Roux³, Olivier Pichot³, Isabelle Quéré³, Claude Conri¹, Jean-Luc Bosson⁴

¹CHU Bordeaux and Bordeaux II University, Vascular and Internal Medicine Unit, Bordeaux, France; ²CHU de Bordeaux, Service d'information médicale, and Université Segalen Bordeaux 2, Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement, Bordeaux, France; ³OPTIMEV Study Scientific Council, Grenoble, France; ⁴CHU Grenoble, Clinical Investigation Center, Grenoble, France

Summary

It was the objective of this study to design a clinical prediction score for the diagnosis of upper extremity deep venous thrombosis (UEDVT). A score was built by multivariate logistic regression in a sample of patients hospitalized for suspicion of UEDVT (derivation sample). It was validated in a second sample in the same university hospital, then in a sample from the multicenter OPTIMEV study that included both outpatients and inpatients. In these three samples, UEDVT diagnosis was objectively confirmed by ultrasound. The derivation sample included 140 patients among whom 50 had confirmed UEDVT, the validation sample included 103 patients among whom 46 had UEDVT, and the OPTIMEV sample included 214 patients among whom 65 had UEDVT. The clinical score identified a combination of four items

(venous material, localized pain, unilateral pitting edema and other diagnosis as plausible). One point was attributed to each item (positive for the first 3 and negative for the other diagnosis). A score of -1 or 0 characterized low probability patients, a score of 1 identified intermediate probability patients, and a score of 2 or 3 identified patients with high probability. Low probability score identified a prevalence of UEDVT of 12, 9 and 13%, respectively, in the derivation, validation and OPTIMEV samples. High probability score identified a prevalence of UEDVT of 70, 64 and 69% respectively. In conclusion we propose a simple score to calculate clinical probability of UEDVT. This score might be a useful test in clinical trials as well as in clinical practice.

Keywords

Venous thrombosis, upper extremity deep vein thrombosis, clinical prediction

Thromb Haemost 2008; 99: 202–207

Introduction

Upper extremity deep venous thrombosis (UEDVT) is far less frequent than lower extremity deep venous thrombosis (LEDVT) but accounts for as much as 10% of DVT (1). However, this condition may well become more frequent because of the increasing utilization of indwelling central venous catheters, its most powerful risk factor (1). Cancer is also found in as many as 40% patients with UEDVT (2, 3). UEDVT may be complicated by pulmonary embolism (PE) in up to 20% patients (4–6). Mortal-

ity is frequent in patients with UEDVT, not associated with PE but with characteristics of the underlying patient's disease. Other significant complications of UEDVT include post-thrombotic syndrome, occurring in 25% patients with UEDVT (7, 8). UEDVT is usually suspected in case of upper limb discomfort, pain or swelling. Little is known about the importance of clinical signs or symptoms from prospective studies. Moreover, less than 50% symptomatic subjects have objectively confirmed UEDVT (9), so that calculation of clinical probability might be useful in the diagnosis strategy. This approach has been validated in

Correspondence to:
Joël Constans
Service de médecine interne et médecine vasculaire
Hôpital Saint-André, 1 rue Jean Burguet
Hôpital Saint-André, 33075 Bordeaux, France
Tel.: +33 556795716, Fax: +33 556795803
E-mail: joel.constans@chu-bordeaux.fr

Financial support:
This study was supported both from public resources (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) and private resources (Sanofi-Aventis).

Received August 2, 2007
Accepted after major revision October 7, 2007

Prepublished online December 5, 2007
doi:10.1160/TH07-08-0485

LEDVT where clinical scores have proved to be useful, either alone or in combination with the measurement of D-dimers (10–13). For UEDVT, the calculation of clinical probability would even be more useful since D-dimers are not as sensitive in UEDVT as in LEDVT (14). Therefore we decided to develop a score for the calculation of clinical probability in patients suspected of DVT and referred to a University Hospital vascular exploration unit. Then, a validation of this score was conducted in the same hospital and in another sample from OPTIMEV, a multicenter study including both outpatients and inpatients.

Patients and methods

Study design

Standardized clinical information was reported for the patients from the derivation sample, and a clinical prediction score was built in this derivation sample. Then this score was validated in a new sample from the same hospital (validation sample). Finally the score was tested in the OPTIMEV sample that included both outpatients and hospitalized patients in a multicenter prospective study and was our external validation cohort according to the criteria from Laupacis et al. (15).

Samples

Three groups of patients were investigated. The derivation (2000–2003) and internal validation (2003–2005) groups were made up of patients hospitalized in St. André Hospital who were referred to the vascular exploration unit for suspicion of UEDVT. St. André hospital is an university hospital with medicine, reanimation, oncology, digestive and gynaecological surgery (17% cancer patients) (11). The external validation sample was obtained from the OPTIMEV study. OPTIMEV methods have been described previously (16). Briefly, this was a multicenter prospective study carried out by both hospital-based or registered vascular physicians in 2004 and 2005. The investigators recorded all the patients examined for suspicion of DVT in a limited time. Suspicions of DVT of lower and upper limbs were included in this study.

Clinical chart record

Standardized clinical information included the following: sex, bed rest for more than three days, upper limb paralysis or immobilization, surgery in the last three weeks, previous venous thromboembolism, thrombophilia, cancer, venous material (presence of central venous catheter or pacemaker), unilateral enlargement of upper limb, pitting edema of upper limb, superficial vein dilation of upper limb, localized pain along deep veins, unilateral warmth, other diagnosis at least as plausible as UEDVT. The other diagnoses were considered to be haematoma, erysipela, cellulites, lymphangitis, upper limb superficial venous thrombosis. The clinical chart was completed by the physician who asked for the ultrasound exploration, often a junior one, in the derivation and validation studies, and by the vascular physician who performed ultrasound in the OPTIMEV study.

Ultrasound

UEDVT was diagnosed after ultrasound using B-mode compression ultrasound and colour Doppler. Both limbs were systemati-

cally examined, and the radial, ulnar, brachial, axillary, subclavian and internal jugular veins were evaluated. The gold standard for the diagnosis of UEDVT has been considered for a long time to be contrast venography. However, this type of exploration is now rarely performed because it is invasive, expensive and can result in morbidity. The standard approach to diagnosis of UEDVT is now ultrasonography (3, 5, 17). This is the only method used in the recent large series of patients with UEDVT (1, 6). Limited validation of ultrasound has been performed by Prandoni et al. who found a 96.3% sensitivity and a 93.5% specificity in 58 patients (5).

Follow up was not available from derivation and internal validation study, but in the external validation study, for each patient and two controls for one patient, a research assistant gathered follow-up information at three months, one year and then yearly for five years. At this time, inclusions have been stopped in OPTIMEV. The sonographer was blinded from clinical evaluation in the derivation and internal validation samples, but not in the external validation sample where the sonographer made the clinical evaluation. A standardised case report was used for clinical chart and for ultrasound in all samples.

Ethics

The development of our score in the derivation sample was a retrospective study using our routine standardized clinical chart, the internal validation sample was a prospective study using the same routine clinical chart. In our hospital, patients are routinely informed at entry that clinical information might be anonymously used for research purposes. According to French law, no written informed consent is required since no specific examination was performed in these studies. For the external validation sample, a positive advice was obtained from the Commission Consultative du Traitement de l'Information en Recherche dans le domaine de la Santé de la CNIL (CCTIR).

Statistical analysis

The frequency of clinical items was compared between the patients with or without thrombosis in the derivation sample (Fisher's exact test when expected values were below 5, or Chi²-test otherwise). All items which were statistically associated to the risk of DVT ($p < 0.10$) were entered in a logistic regression model. Using a downward modelling approach, we removed all the items which were not independently associated with the risk of DVT ($p < 0.05$) to obtain the final model. The score was calculated by giving one point to each item that proved to be associated to UEDVT in the multivariate model to keep the score as simple as possible. This score was validated prospectively in a sample from the same institution (validation sample) and in a large multicenter sample including outpatients and inpatients. ROC curves were built from the three samples (Fig. 1). SAS 8.2 software was used for statistical analysis.

Results

Derivation sample

One hundred seventy-one patients were referred to the St. André hospital vascular exploration unit between 2000 and 2003 for UEDVT suspicion. Data were completed for 140 patients who

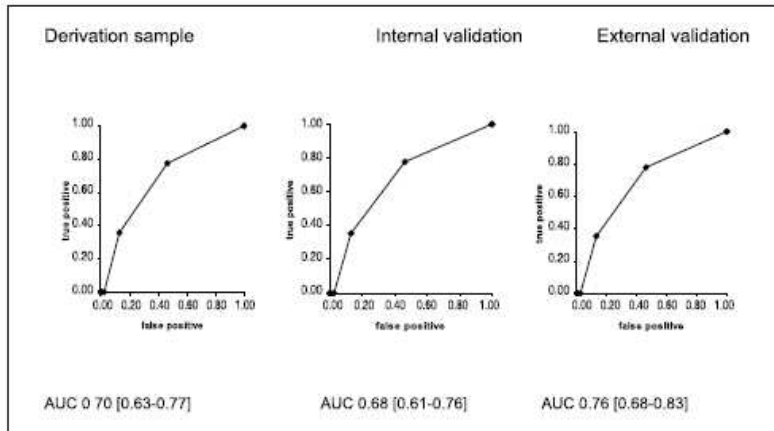


Figure 1: ROC for the clinical score in the three study samples.

constituted the derivation sample (Table 1). The 31 patients excluded from the derivation sample did not have completion of the standardized clinical chart so that we were unable to evaluate them. UEDVT was diagnosed in 50 (36%) of them, above the elbow in all cases. Those patients with a confirmed diagnosis of UEDVT more often had venous material, pitting edema or localized pain of the upper limb, and less often had alternate plausible diagnosis (Table 2). The score was developed by logistic regression with these four items by giving one point to venous material, edema or pain and by lessening one point when another diagnosis was at least as plausible as UEDVT (Table 3). None of the items in the initial model was collinear. A score of -1 or 0 gave a 12% probability of confirmed UEDVT, whereas a score of 1 found a 20% UEDVT probability, and a score of 2 or 3 gave a 70% UEDVT probability (Table 4). We considered that a score at

-1 or 0 gave a low clinical probability, a score of 1 gave an intermediate probability and a score of 2 or 3 gave a high probability.

Internal validation sample

Between 2003 and 2005, 100 patients were included in the study and constituted the validation sample. UEDVT was diagnosed by ultrasound in 46% of them. The upper location of UEDVT was the subclavian vein in 38 patients (associated to internal jugular vein in 17), the internal jugular vein in two, the axillary veins in two and the brachial veins in four patients. A thoracic outlet syndrome was found in one patient.

When all the clinical items are analyzed, pain and edema were not more frequent in the patients with UEDVT while venous material was more frequent as were previous venous thromboembolism and superficial vein dilation (Table 2). However, the clinical score developed in the derivation sample predicted UEDVT in 9% of those with a clinical score of -1 or 0, 37% of those with a score of 1 and 64% of those with a score of 2 or 3.

External validation sample

The OPTIMEV study included 8,256 patients of whom 2,898 (35%) had DVT. Of these, 67% were outpatients and 33% were hospitalized. Of the 8,256 patients, 214 (2.6%) had a suspicion of UEDVT. In these 214 patients, UEDVT was confirmed by ultrasound in 65 (30%). The upper limit of thrombosis was the innominate vein in six patients, internal jugular vein in 13, subclavian in 35, axillary or brachial veins in 11 patients. Our clinical score predicted UEDVT in 13% of those classified as low probability, 38% of those classified as intermediate probability, and 69% of those classified as high probability. When we separately analysed the results of the score in the 114 inpatients (31 UEDVT) and the 100 outpatients (34 UEDVT), our score gave the following frequency of UEDVT: low probability (10% and 17%, respectively) in the in- and outpatients, intermediate probability (34% and 42%, respectively) in the in- and outpatients,

Table 1: Description of the three study samples.

	Derivation sample	Internal validation	External validation
Number of patients	140	103	214
number with DVT(%)	50 (36%)	46 (45%)	65 (30%)
Male/ female (number)	73/67	49/54	85/129
Mean age years (SD)	59 (18)	60 (18)	59 (19)
outpatients	3*	3*	100
Cancerology unit	44	6	0
Reanimation unit	9	8	4
Surgery unit	9	8	11
Medicine unit	75	78	88
Liberal clinics	0	0	7

* outpatients admitted in the emergency department.

Table 2: Characteristics of the patients with or without DVT in the derivation and validation samples.

Characteristics (%)	Derivation sample			Internal validation sample		
	Thrombosis (N=50)	No thrombosis (N=90)	P	Thrombosis (N=46)	No thrombosis (N=57)	P
Male sex	52	52	0.82	41	56	0.16
Bed rest >3 days	36	40	0.45	47	33	0.16
Paralysis or immobilization	8	7	0.27	10	7	0.51
Surgery < 4 weeks	18	8	0.14	17	5	0.059
Previous VTE	14	20	0.23	26	8	0.032
Thrombophilia	4	7	0.09	8	5	0.7
Cancer	62	56	0.96	56	47	0.43
Venous material*	66	43	0.0056	69	38	0.003
Localized pain	58	34	0.03	50	43	0.55
Unilateral enlargement	78	42	0.55	87	72	0.09
Unilateral pitting edema	70	32	0.02	80	70	0.26
Superficial vein dilation	20	20	0.96	30	10	0.013
Warmth	52	38	0.99	36	37	1
Other diagnosis	14	34	0.015	17	54	0.0002

VTE= venous thromboembolism. *venous material including catheter or access device in a subclavian or jugular vein or pacemaker.

and high probability (70% and 69%, respectively) in the in- and outpatients.

Venous material always was a CVC in the derivation and internal validation samples. In the external validation sample, there were 25 CVCs and one pacemaker. Follow-up data were available at three months in 119 (56%) out of the 214 patients. Of the 54 patients with positive ultrasound who were followed up, three recurrences were recorded (1 PE, 1 UEDVT, 1 UEDVT associated with superficial vein thrombosis of the upper limb). Of the 65 patients with negative ultrasound, no UEDVT was diagnosed in the three-month follow-up but one experienced superficial vein thrombosis. These follow-up data are useful to assess ultrasound as a good diagnosis standard in our study.

The ROC for the clinical score showed a good discriminative power in the three samples (area under the curve [AUC] between 0.68 and 0.76).

Discussion

We propose a simple four-item score for calculating the clinical probability of UEDVT. This score improved the probability of UEDVT in each sample. The prevalence of UEDVT was 36, 45 and 30% in the derivation, internal validation and external validation samples, respectively. The patients classified by our score as high probability had a prevalence of 70, 64 and 69%, respectively. The low probability patients had a prevalence of 12, 9 and 13% respectively. Then we provide a potentially useful clinical tool to help clinicians to suspect a diagnosis of UEDVT.

While clinical characteristics and risk factors for DVT have been reported in several large series, no combination of risk factors and clinical signs or symptoms has been tested so far for the diagnosis of UEDVT. While unilateral arm swelling was the

strongest variable associated with thrombosis, CVC was the strongest predictor among risk factors (1, 3). Then it was not surprising that it was the only risk factor present in our model. Interestingly, most CVC-associated UEDVT are diagnosed in inpatients (68% in Joffes' prospective registry) (1). This may explain that our score seems to be somewhat less efficient in the OP-

Table 3: Independent predictors of DVT in the derivation sample.

	Regression coefficient	Odds ratio [95% CI]	P
Venous material*	1.589	4.9 [1.9-12.5]	0.0009
Localized pain	0.993	2.7 [1.2-6.3]	0.017
Unilateral pitting edema	2.163	8.7 [3.4-22.2]	<0.0001
Other diagnosis at least as plausible	-1.204	0.3 [0.1-0.8]	0.016

* venous material including catheter or access device in a subclavian or jugular vein or pacemaker.

Table 4: Prediction of DVT in the three study samples.

Score	Derivation sample (N= 140)	Internal validation (N=103)	External validation (N=214)
	% [95% CI] (number with thrombosis /number in level)		
≤0	12% [10-23] (4/34)	9% [0-20] (2/23)	13 % [6-19] (14/110)
1	20% [9-30] (11/56)	37% [19-55] (10/27)	38% [27-50] (26/68)
≥2	70% [57-83] (35/50)	64% [51-77] (34/53)	69% [54-85] (25/36)

TIMEV outpatients. A clinical score is most efficient in the sample where it was designed, and outpatients have less frequent CVC and probably more frequent primary UEDVT. Then a specific score for outpatients might be further developed. Cancer is a well known risk factor for UEDVT (1, 3), but most cancer patients have a CVC, so that the multivariate analysis only found CVC and not cancer to be predictive of DVT. Among clinical signs, pain and swelling are among the most common symptoms or signs. Schmittling et al. identified by multivariate analysis limb tenderness as well as CVC and malignancy as independent predictors in their retrospective study (18). As in LEDVT, another diagnosis as plausible as UEDVT was negatively associated with confirmed UEDVT. This is in accordance with Schmittling et al. who found erythema to be negatively associated with DVT (odds ratio [OR] 0.12) (18). We were surprised not to find superficial vein dilation as a predictor. Many experienced physicians consider this sign as a good clinical predictor. However, this sign was found to be associated with UEDVT in our validation sample although it was not present in the model we developed from the derivation sample. Perhaps the variability of clinical experience among the physicians who filled out the clinical chart may be an explanation, but this emphasizes reproducibility of our score among all kinds of physicians, experienced or not.

One can criticize the use of ultrasound for the diagnosis of DVT but this technique has been largely accepted and is now used in most vascular exploration centers, although ultrasound has not been as widely validated in upper as in LEDVT. It is remarkable that all the large series reporting UEDVT in recent years also used ultrasound as a gold standard (1, 6, 18). Moreover we verified the sensitivity of ultrasound in the OPTIMEV sample where 95 ultrasound-negative patients were followed-up for three months with no further diagnosis of UEDVT. Our clinical score might be especially useful in defining patients with high clinical probability of UEDVT and negative ultrasound who should be further investigated by computed tomography scan.

As for LEDVT, a low clinical probability does not exclude the diagnosis of UEDVT. This score is useful for the physician to better evaluate the situation and to decide whether or not to go on explorations. A low probability score does not mean that ultrasound must not be done. Exploration may be considered as not urgent in this case and may also help the physician to decide not to do ultrasound.

The practical usefulness of scores is sometimes questioned since they may be considered difficult to remember. However, they may be used in two ways:

The first one is to improve clinical evaluation, the basis of any clinical strategy. A physician only refers patients clinically suspected to have UEDVT. The efficacy of grouping physical signs as well as risk factors and alternate diagnosis should be greater as demonstrated for LEDVT, but had not been tested so far in UEDVT. In LEDVT, scores proved to be major tools that provide help to rational evidence-based clinical thinking, integrates risk factors and differential diagnosis as well as clinical signs and symptoms. They are a good mean to teach junior physicians clinical reflection leading to the use of the score or to its assimilation for later use as implicit clinical probability. The same usefulness can be expected in UEDVT. A limitation in the external validation sample is the use of our score in patients referred by their physician. A further validation might be useful among patients seen by primary care physicians.

The second way to use the score is to include clinical probability in diagnostic strategies using D-dimer for example. Before including it in such a strategy, we had to validate our score. However, it is not certain that the combination of a clinical score with D-dimers will be as useful in UEDVT as in LEDVT, since D-dimers are less sensitive in UEDVT than in LEDVT (14). D-dimers are not useful in cancer patients who made up 50% of patients in the derivation and internal validation samples. When clinical probability is high, a therapeutic recommendation might be to start heparin treatment before the assessment of diagnosis, as now recommended for LEDVT.

Most of Laupacis' criteria for clinical rules were assessed: mathematical development of the rule, description of results, clinical sensibility, clear definition of outcomes and predictive variables, prospective validation, easy-to-use rule. Limitations of our study are methodological differences between studies in derivation and internal validation samples on the one hand, and the external validation sample where the sonographer was not blinded from the score. Another limitation is the lack of reproducibility study for the score and for its physical examination items. This limitation also exists for the LEDVT scores but should be further investigated. The effect of the use of our clinical rule on clinical outcomes should also be measured.

Conclusion

We propose a simple clinical model to predict UEDVT. This score can be used in routine but might also be included in studies on UEDVT diagnosis. Current strategies should evaluate the efficiency of magnetic resonance imaging or computed tomography to explore ultrasound-negative patients with high clinical suspicion as proposed elsewhere (3). Then such a score would be useful to identify such patients.

References

- Joffe HV, et al. Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients. *Circulation* 2004; 110: 1605-1611.
- Blom JW, et al. Old and new risk factors for upper extremity deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2471-2478.
- Bernardi E, et al. Upper extremity deep venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 729-736.
- Monreal M, et al. Upper-extremity deep venous thrombosis and pulmonary embolism. A prospective study. *Chest* 1991; 99: 280-283.
- Prandoni P, et al. Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 1997; 157: 57-62.
- Hingorani A, et al. Upper extremity deep venous thrombosis and its impact on morbidity and mortality rates in a hospital-based population. *J Vasc Surg* 1997; 26: 853-860.
- Prandoni P, et al. The long term clinical course of acute deep vein thrombosis of the arm: prospective cohort study. *Br Med J* 2004; 329: 484-485.
- Baarslag HJ, et al. Prospective study of color duplex ultrasonography compared with contrast venography in patients suspected of having deep venous thrombosis of the upper extremities. *Ann Intern Med* 2002; 136: 865-872.

9. Horattas MC, et al. Changing concepts of deep venous thrombosis of the upper extremity—report of a series and review of the literature. *Surgery* 1988; 104: 561–567.
10. Constans J, et al. Comparison of four clinical prediction scores for the diagnosis of lower limb deep venous thrombosis in outpatients. *Am J Med* 2003; 115: 436–440.
11. Constans J, et al. Clinical prediction of lower limb deep vein thrombosis in symptomatic hospitalized patients. *Thromb Haemost* 2001; 86: 985–990.
12. Wells PS, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795–1798.
13. Wells PS, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227–1235.
14. Merminod T, et al. Limited usefulness of D-dimer in suspected deep vein thrombosis of the upper extremities. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17: 225–226.
15. Laupacis A, et al. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *J Am Med Assoc* 1997; 277: 488–494.
16. Sevestre MA, et al. Optimizing history taking for evaluating the risk of venous thromboembolism: the OPTIMEV study. *J Mal Vasc* 2005; 30: 217–227.
17. Baxter GM. The role of ultrasound in deep venous thrombosis. *Clin Radiol* 1997; 52: 1–3.
18. Schmittling ZC, et al. Characterization and probability of upper extremity deep venous thrombosis. *Ann Vasc Surg* 2004; 18: 552–557.

III.2.7. OPTIMEV : Le cas des thromboses veineuses des membres supérieurs¹⁰²

Classiquement, les thromboses veineuses surviennent surtout et sont diagnostiquées aux membres inférieurs, même si d'autres localisations (viscérales, cérébrales, membres supérieurs) ont une signification clinique importante. Durant les 20 dernières années, en raison de la faible sensibilité et spécificité des signes cliniques pour prédire une thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire, des scores de probabilité clinique ont été imaginés puis développés⁸⁸.

Les thromboses veineuses profondes des membres supérieurs sont beaucoup moins fréquentes que celles des membres inférieurs, mais correspondent, malgré tout, à 10% des phlébites¹⁰³. Néanmoins, l'utilisation de plus en plus fréquente de cathéters endoveineux chez des patients de plus en plus âgés avec un réseau veineux périphérique de plus en plus précaire amènera probablement à l'apparition d'un nombre de TVP du membre supérieur plus important. De ce fait, la mortalité liée à une embolie pulmonaire sur thrombose veineuse des membres supérieurs, notamment en présence de cathéter, est probablement sous estimée¹⁰⁴.

Peu de choses sont connues sur l'utilité des signes cliniques en présence de suspicion de thrombose veineuse du membre supérieur. Comme les D-dimères n'ont pas de signification clinique pour le diagnostic des thromboses veineuses du membre supérieur, nous avons souhaité valider un score de probabilité clinique pour les patients suspects de TVP du membre supérieur. Il s'agissait d'un score utilisé chez les patients adressés dans un Centre Hospitalier Universitaire pour explorations vasculaires. Par la suite, la validation de ce score a été réalisée dans le même hôpital, ainsi que dans un autre échantillon à propos des patients de l'étude OPTIMEV. L'échantillon de dérivation est issu d'une étude rétrospective utilisant le dossier clinique à l'hôpital Saint André (Bordeaux). L'échantillon de validation interne provient d'une étude prospective utilisant les mêmes données cliniques et l'échantillon de validation externe est obtenu à partir des données OPTIMEV. Le diagnostic écho Doppler est réalisé en utilisant l'écho Doppler en mode B et le Doppler couleur. Tous

les membres supérieurs ont été examinés. La fréquence des items cliniques a été comparée entre les patients porteurs d'une thrombose et des patients sans thrombose dans l'échantillon de dérivation, grâce à un test de Fischer lorsque les valeurs étaient en dessous de 5 ou un test du χ^2 dans les autres cas. Tous les items qui étaient statistiquement associés à un risque de TVP, c'est-à-dire avec un $p < 0.10$ ont été entrés dans le modèle de régression logistique. En utilisant une approche décroissante, nous avons éliminé tous les items qui n'étaient pas indépendamment associés avec le risque de TVP ($p < 0.05$) pour obtenir le modèle final. Ce score a été calculé en attribuant 1 point à chacun des items qui étaient associés à la thrombose veineuse du membre supérieur, dans le modèle multivarié afin de rendre le score aussi simple que possible. Ce score a été secondairement validé de façon prospective dans l'échantillon bordelais et dans l'essai OPTIMEV. Des courbes ROC ont été construites à partir des 3 échantillons.

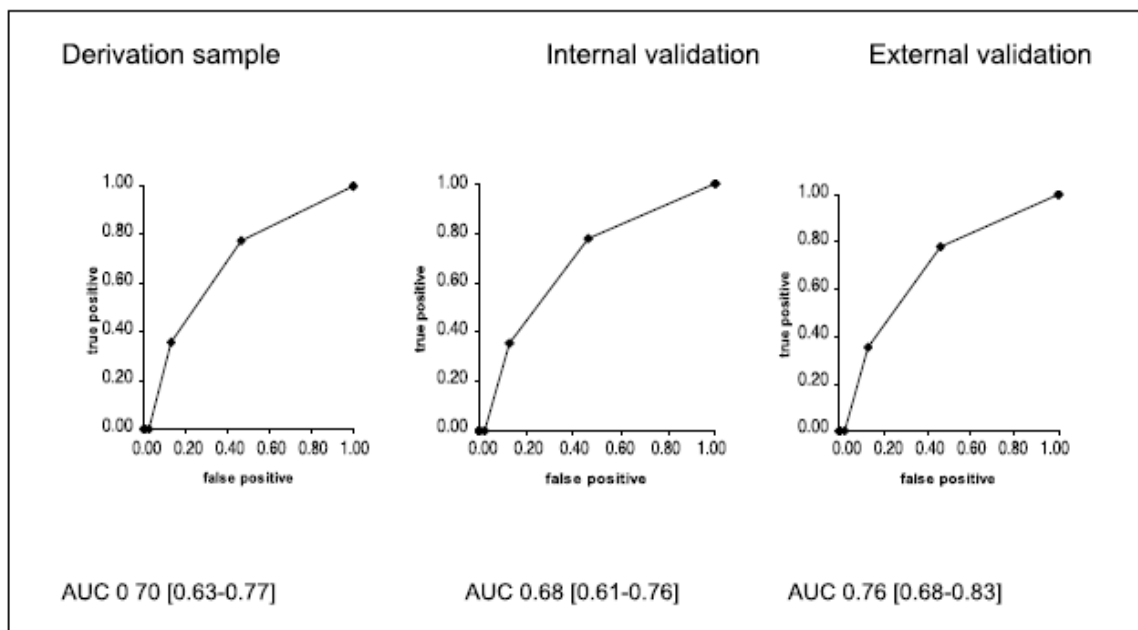


Tableau 21 : Courbes ROC des 3 échantillons

	Regression coefficient	Odds ratio [95% CI]	P
Venous material*	1.589	4.9 [1.9–12.5]	0.0009
Localized pain	0.993	2.7 [1.2–6.3]	0.017
Unilateral pitting edema	2.163	8.7 [3.4–22.2]	<0.0001
Other diagnosis at least as plausible	-1.204	0.3 [0.1–0.8]	0.016

* venous material including catheter or access device in a subclavian or jugular vein or pacemaker.

Tableau 22 : Séjours cliniques et odds ratio correspondants

Score	Derivation sample (N= 140)	Internal validation (N=103)	External validation (N=214)
% [95% CI] (number with thrombosis /number in level)			
≤0	12% [10–23] (4/34)	9% [0–20] (2/23)	13 % [6–19] (14/110)
1	20% [9–30] (11/56)	37% [19–55] (10/27)	38% [27–50] (26/68)
≥2	70% [57–83] (35/50)	64% [51–77] (34/53)	69% [54–85] (25/36)

Tableau 23 : Pourcentages de thrombose correspondants au score clinique dans les trois échantillons

Pour le diagnostic de thrombose veineuse du membre supérieur, nous proposons une règle de probabilité clinique constituée de 4 items pour le calcul d'un score aidant au diagnostic de thrombose du membre supérieur. Alors que des caractéristiques cliniques et des facteurs de risque de thrombose veineuse ont déjà été diagnostiqués, aucune combinaison de ces facteurs de risque et signes cliniques ou symptôme n'a été testée pour le diagnostic de TVP du membre supérieur.

Alors que l'œdème unilatéral du bras était la variable la plus associée à la thrombose la plus robuste, l'existence d'un cathéter endoveineux était le prédicteur de thrombose le plus fort parmi les facteurs de risque.

Par ailleurs, et de façon intéressante, ni la rougeur du bras, ni les dilatations veineuses superficielles n'étaient de bons prédicteurs de thrombose veineuse du membre supérieur. Une des limites de notre étude est le diagnostic de la thrombose veineuse du membre supérieur par écho Doppler qui est souvent incomplète avec une sensibilité qui peut être médiocre, notamment pour la partie distale des troncs veineux proches de la veine cave supérieure. Cependant, tous les essais actuels utilisent l'écho

Doppler comme le gold Standard, du fait de la difficulté de réalisation de la phlébographie aux membres supérieurs (examen douloureux, faible compétence des radiologues pour réaliser cet examen depuis l'avènement de l'échographie). De plus, dans l'essai OPTIMEV, nous avons suivi les patients négatifs pour cet examen, et aucun diagnostic ultérieur dans les 3 mois de thrombose de membres supérieurs n'a été effectué. Nous suggérons que l'IRM avec injection de produit de contraste ou l'angioscanner puissent également être évalués de façon prospective comme outil diagnostique. En attendant, nous proposons un score clinique simple pour prédire une thrombose veineuse du membre supérieur. Ce score peut être utilisé en routine quotidiennement, mais également inclus dans les essais sur le diagnostic de TVP du membre supérieur.

III.2.8. OPTIMEV : perspectives

Il est souvent fait reproche aux études épidémiologiques de ne pouvoir permettre l'élaboration de recommandations robustes, notamment de grade I pour des situations cliniques précises comme par exemple le traitement d'une thrombose veineuse dans une circonstance clinique particulière. Néanmoins, elles présentent des avantages indéniables : elles permettent d'appréhender de façon véritable des situations cliniques courantes issues de la « vraie vie », et lorsque le recueil de données le prévoit à l'origine, elles permettent un suivi à long terme, longitudinal, permettant des observations fines concernant les facteurs de risque, l'évolution de certaines maladies, et le comportement des populations s'y rapportant. C'est le champ des perspectives qu'offre OPTIMEV à ce jour : nous souhaitons étudier cette cohorte sous plusieurs aspects. D'ailleurs, la déclaration de l'étude sur le site clinicaltrials.gov et la définition des objectifs a priori est un gage de qualité scientifique.

1- La place de l'antécédent de MTEV est à préciser. Il s'agit d'un facteur de risque majeur⁸ mais son importance mérite d'être précisée : elle est majeure dans certaines conditions comme la grossesse ou lorsqu'il existe des antécédents familiaux surajoutés. Dans les autres cas, l'analyse est plus difficile à préciser cet antécédent est important : a-t-il été prouvé ? A-t-il nécessité un traitement anticoagulant. Quel était le siège de la thrombose ? Les récurrences étaient-elles situées au même niveau ? Nous disposons de ces données dans l'étude Optimev et pouvons mieux analyser l'importance de ce facteur de risque.

2- Le but initial de ces travaux était de mieux définir la MTEV. En progressant, l'idée d'une classification vient naturellement à l'esprit. Nous présentons ici la réflexion sur une classification de la MTEV basée sur le siège lésionnel (T) la présence d'une embolie pulmonaire (E) et les facteurs de risque associés (D). Les premiers tests de concordance sont présentés ici et la population Optimev pourra servir de base pour valider cette classification.

Proposition de classification de la MTEV par TED à partir des données cliniques d'Optimev.

Nous présentons ici les premiers résultats qui ont testé cette classification à partir des données d'Optimev. Par la suite, il faudra simplifier cette classification et la valider de façon prospective.

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est donc une entité complexe, de présentation clinique peu sensible, et comprend plusieurs aspects cliniques différents selon la localisation du thrombus (T), la présence d'une embolie pulmonaire (E) et enfin les circonstances favorisant ayant conduit au diagnostic (D). En fonction de ces différents types on peut dégager des prises en charge homogènes correspondant aux résultats des essais cliniques. Aussi, des formes cliniques différentes sont associées à une évolution clinique différente, le pronostic des patients peut varier. Il est donc tentant d'essayer de trouver un modèle théorique sémantique de classification élaboré à partir de ces trois types de données (TED) et de les combiner pour obtenir un nombre de classes suffisant pour décrire la maladie. Ensuite, l'hypothèse pourrait être testée sur une cohorte importante de patients comme les patients de l'étude Optimev.

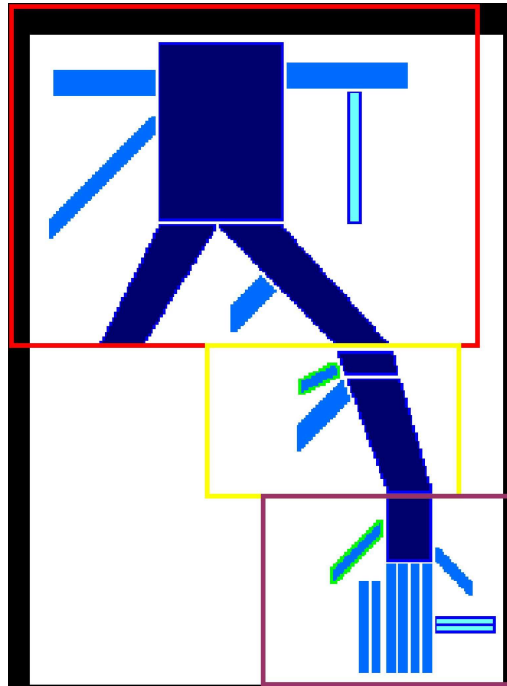
Il s'agit d'une classification tridimensionnelle

T pour Thrombose
E pour Embolie
D pour Disease

Classification T Diagnostique distinguera les Absence de thrombose T0, les thromboses asymptomatiques (dépistage systématique, TVP controlatérale aux signes cliniques, TVP découverte devant une suspicion clinique d'EP) Ta et les thromboses symptomatiques (symptômes locaux compatibles avec le diagnostic) Ts.

Classification T anatomique et physiopathologique

Elle repose sur le schéma suivant pour le réseau cave inférieur en intégrant la notion de collecteur veineux selon le tableau ci-dessous :



	<i>Jambe</i>	<i>Cuisse</i>	<i>Abdomino-pelvien</i>	
☐ Troncs collecteurs	-V poplitée	-V fémorale	-V iliaque	-VCI
☐ Veines collatérales directes	-V tibiales -V fibulaires -V jumelles -VPS (term)	-V fémorale profonde - VGS (term)	-V iliaque int.	-V rénales -V ovarienne droite
☐ Veines collatérales indirectes	-V soléaires			-V ovarienne gauche

En utilisant la nomenclature suivante :

Trois territoires

Abdomino-pelvien	I
Cuisse	II
Jambe	III

Trois niveaux

Tronc collecteur	1
Collatérale directe	2
Collatérale indirecte	3

Un tiret (–) sépare le niveau distal et proximal du thrombus.

Une virgule (,) sépare deux foyers thrombotiques différents.

D / G signale la latéralité

Ainsi un patient présentant une thrombose symptomatique complète du membre inférieur gauche (des veines musculaires jusqu'à la veine iliaque incluant les veines jambières, poplitée et fémorale) avec une thrombose musculaire droite associée sera :

Ts G III3-II , DIII3

Classification E anatomique

E0 pas d'embolie pulmonaire

Ea Embolie pulmonaire asymptomatique (examen pulmonaire chez un patient présentant une TVP symptomatique, examen d'imagerie pour autre cause Ex découverte d'une EP lors d'un bilan d'extension de cancer)

Es embolie pulmonaire symptomatique

Esg embolie pulmonaire symptomatique grave

Avec la nomenclature suivante :

1 thrombus proximal (dans le tronc de l'artère pulmonaire ou artère lobaire)

2 thrombus segmentaire

3 thrombus sous segmentaire

Ainsi un patient présentant une embolie pulmonaire droite (artère pulmonaire droite) avec un thrombus segmentaire à gauche sera Es D1, G2

Classification D physiopathologique et étiologique

D_0 MTE idiopathique (absence de facteur de risque majeur et de facteur déclenchant majeur).

$D_{th(n)}$ MTE survenant en présence d'un facteur de risque permanent ou au long cours type thrombophilie biologique majeure, cancer et/ou MTE récidivante ($n = \text{Nb d'épisode de MTE}$) ou en cas d'antécédent familial avéré.

D_{ti} MTE survenant en présence d'un facteur déclenchant majeur sans facteur de risque permanent.

Principe d'une version simplifiée :

Cette version simplifiée a pour objectif d'être un outil de communication en terme de recherche épidémiologique ou clinique dans le domaine de la MTE.

Elle ne conserve que le niveau topographique (I II ou III) et le niveau de collecteur (1, 2 ou 3) du thrombus le plus proximal associé avec la présence ou non d'une embolie pulmonaire symptomatique E0 ou Es et le contexte D_0 $D_{th(n)}$ ou D_{ti}

Cette classification simplifiée comporte théoriquement 3 fois 3 fois 2 fois 3 classes soit 54 classes différentes. En pratique une dizaine de classes devraient représenter plus de 90 % des situations.

Ce travail a été retenu pour financement via le PHRC 2004 sous le titre : Validation d'une proposition de classification standardisée de la maladie thrombo-embolique veineuse.

A propos de l'étude OPTIMtEV

150 dossiers issus de l'étude Optimev de la Région Picardie ont été tirés au sort parmi les cas positifs d'un médecin libéral et deux hospitaliers participants à l'étude. L'étude de reproductibilité portera sur 150 cas MTE + issus de la région Picardie (2 hôpitaux, 1 angiologue libéral). Les dossiers sources seront remis à 4 lecteurs (2 hospitaliers et 2 libéraux) pour proposer une classification TED complète et simplifiée pour chaque cas. Une deuxième lecture pour deux lecteurs (un hospitalier et un libéral) sera organisée à un mois d'intervalle pour évaluer la reproductibilité intra observateur. Sous l'hypothèse d'un coefficient KAPPA supérieur à 90 %, le nombre de 150 dossiers permet une estimation de la concordance avec un intervalle de confiance de $\pm 5 \%$).

Une première analyse des dossiers Optimev classés en utilisant TED simplifié seulement sur l'aspect anatomique (T) montre un nombre important de classes (fig 1) avec 121 classes avec seulement 29 classes d'effectif supérieur à 10, ce qui ne permet pas de dégager des groupes de patients homogènes utilisables en pratique clinique courante. le niveau supérieur du thrombus à droite comme à gauche était alors choisi comme déterminant et on notait en exposant le nombre de troncs veineux touchés.

Annexe 1

Classification des patients Optimev en utilisant TED seulement sur l'aspect anatomique en simplifiant par le codage du pôle supérieur du thrombus et en utilisant le nombre de troncs atteints en exposant. Les simplifications ultérieures ne sont pas détaillées ici.

Les secteurs anatomiques proximaux (I et II) ayant peu de collatérales, on a testé le nombre de classes en supprimant le nombre d'exposant pour ces classes. (fig 2). On arrive alors à 112 possibilités (fig 2).

Annexe 2

Ensuite on estime que le distinguer entre thrombose symptomatique et asymptomatique est artificiel puisque tous les patients Optimev sont symptomatiques et que c'est juste la présentation de départ entre symptôme d'EP et/ou de TVP qui diffère ; En parallèle, on simplifie pour les thromboses bilatérales : on ne garde pas l'exposant et on choisit par convention le côté droit pour le pôle supérieur du thrombus. On obtient alors 47 possibilités (fig3).

Annexe 3

Enfin, On décide de conserver T0 ou T , en cas de thrombose unilatérale, on désigne par U le plus haut niveau correspondant et on indique « s » ou « m » s'il y a respectivement un ou plusieurs thrombi. En cas de thrombose bilatérale, on indique « B » le plus haut niveau à droite ou à gauche et on indique pas le nombre de thrombi (Fig 4)

Annexe 4

La même classification est appliquée aux patients positifs uniquement (Fig 5)

Afin de pouvoir utiliser une classification utile en pratique clinique courante, il fallait obtenir un nombre de classes suffisamment grand pour permettre un grand nombre de descriptions, sans redondance. Distinguer le côté droit ou gauche multiplie les possibilités de codage (et donc d'erreurs) par 2 sans apporter de différence sur la mortalité et la prise en charge thérapeutique. Ce qui compte c'est plutôt le caractère bilatéral ou pas. De même, la représentation du thrombus (tronc collecteur, collatérales, nombre de thrombi) semble difficile à représenter pour un intérêt clinique qui reste à démontrer. Le choix s'est donc porté sur le caractère bilatéral, l'étage lésionnel et la « charge thrombotique » supérieure ou égale à un.

Evaluons maintenant la reproductibilité de la version simplifiée et complète de la TED.

• **Classification TED complète**

		accord		
		kappa	n	%
INTRA	1	0,40	60	40,0%
	2	0,56	84	56,0%
	3	0,57	85	56,7%
	4	0,54	82	54,7%
	5	0,43	65	43,3%

		kappa
INTER	classification 1	0,39

Tableau 24 : Reproductibilité intra et inter observateur pour la classification TED complète entre les 5 médecins participants à TED

• **Classification TED simplifiée**

		accord		
		kappa	n	%
INTRA	1	0,67	103	68,7%
	2	0,75	115	76,7%
	3	0,71	108	72,0%
	4	0,75	115	76,7%
	5	0,76	116	77,3%

		kappa
INTER	classification 1	0,64

Tableau 25 : Reproductibilité intra et inter observateur pour la classification TED simplifiée

• **Classification T complète**

		accord		
		kappa	n	%
INTRA	1	0,55	85	56,7%
	2	0,69	105	70,0%
	3	0,78	118	78,7%
	4	0,68	103	68,7%
	5	0,53	82	54,7%

		kappa
INTER	classification 1	0,55

Tableau 26 : reproductibilité intra et inter observateur pour la partie T complète de la classification

• **Classification T simplifiée**

		accord		
		kappa	n	%
INTRA	1	0,87	134	89,3%
	2	0,89	137	91,3%
	3	0,86	132	88,0%
	4	0,89	136	90,7%
	5	0,89	137	91,3%

		kappa
INTER	classification 1	0,84

Tableau 27 : Reproductibilité intra et inter observateur pour la partie T simplifiée de la classification

• **Classification E complète**

		accord		
		kappa	n	%
INTRA	1	0,87	141	94,0%
	2	0,90	143	95,3%
	3	0,87	134	89,3%
	4	0,99	149	99,3%
	5	0,97	148	98,7%

		kappa
INTER	classification 1	0,89

Tableau 28 : Reproductibilité intra et inter observateur pour la partie E complète

• **Classification E simplifiée**

		accord		
		kappa	n	%
INTRA	1	0,95	147	98,0%
	2	0,97	148	98,7%
	3	0,94	139	92,7%
	4	1,00	150	100%
	5	0,98	149	99,3%

		kappa
INTER	classification 1	0,95

Tableau 29 : Reproductibilité intra et inter observateur pour le E simplifié

• **Classification D complète**

		accord		
		kappa	n	%
INTRA	1	0,69	112	74,7%
	2	0,79	125	83,3%
	3	0,70	110	73,3%
	4	0,82	128	85,3%
	5	0,78	124	82,7%

		kappa
INTER	classification 1	0,66

Tableau 30 : reproductibilité intra et inter observateur pour le D complet

• **Classification D simplifiée**

		accord		
		kappa	n	%
INTRA	1	0,67	119	79,3%
	2	0,75	127	84,7%
	3	0,78	128	85,3%
	4	0,77	128	85,3%
	5	0,78	129	86,0%

		kappa
INTER	classification 1	0,65

Tableau 31 : reproductibilité intra et inter observateur pour le D simplifié

Voici le détail des simplifications de la classification TED simplifiée :

On conserve T0 ou T (sans différencier Ta et Ts)

Dans le cas unilatéral, on indique "U" + le plus haut niveau correspondant

Dans le cas unilatéral, on indique "s" si un seul caillot et "m" si plusieurs caillots

Dans le cas bilatéral, on indique "B" + le plus haut niveau à droite ou à gauche

Dans le cas bilatéral, on n'indique pas le nombre de caillots

On conserve E0, Ea, Es ou Esg

On conserve D0, Dti, Dth ou Dti-Dth.

Ces descriptions méritent plusieurs commentaires. Nous analyserons en premier les modifications apportées à la classification en justifiant nos choix :

Modifications concernant le territoire lésionnel (T) :

Le niveau lésionnel conditionne actuellement la durée de traitement et aussi le pronostic du patient traité. On distingue les thromboses distales des thromboses proximales dont le pronostic est associé à une mortalité plus importante. La justification du traitement des thromboses distales est encore en discussion. L'existence ou non d'une embolie pulmonaire modifie encore le pronostic. Le caractère bilatéral d'une thrombose est aussi associé à une fréquence de cancer plus importante. A l'heure actuelle des connaissances, il est important de distinguer :

- le caractère proximal (sus poplité) des thromboses
- le caractère bilatéral
- la présence ou non d'une embolie pulmonaire

Les autres notions descriptives proposées dans le schéma de départ (notion de collecteur atteint, de distinction de la droite ou de la gauche, « schéma de progression du thrombus » grâce aux tirets et aux virgules, sont trop précises pour être codées simplement et devront faire l'objet d'études spécifiques dédiées si l'on veut savoir si elles sont véritablement à l'origine de différences de pronostic et/ou d'évolutivité. De plus comme le montrent nos données, la reproductibilité de cette classification entre les observateurs est mauvaise lorsqu'elle n'est pas simplifiée puisque pour le T, la reproductibilité en version standard est de 64.6 % en moyenne en intra observateur (variant entre 53 et 78%) avec un kappa inter observateur de 0.55 alors que pour la version simplifiée, on a une valeur moyenne de reproductibilité intra observateur de 88% [86-89] .

Ces premiers résultats nous montrent qu'une version simplifiée de localisation de la thrombose est nécessaire afin d'avoir une bonne reproductibilité. Les données sont de meilleure qualité. Enfin pour les facteurs de risque, la notion de thrombose idiopathique mérite d'être développée. Ensuite cette classification pourra être validée en la comparant avec le suivi des patients Optimev auxquels elle sera appliquée.

3- Le suivi longitudinal permettra de connaître le pronostic de la population Optimev en terme de récurrence de survenue de cancer, d'hémorragie, d'accidents artériels et de mortalité.

Pour tous ces items quel seront les résultats du suivi à 3 ans ?

OPTIMEV
extraction du 1/04/2010

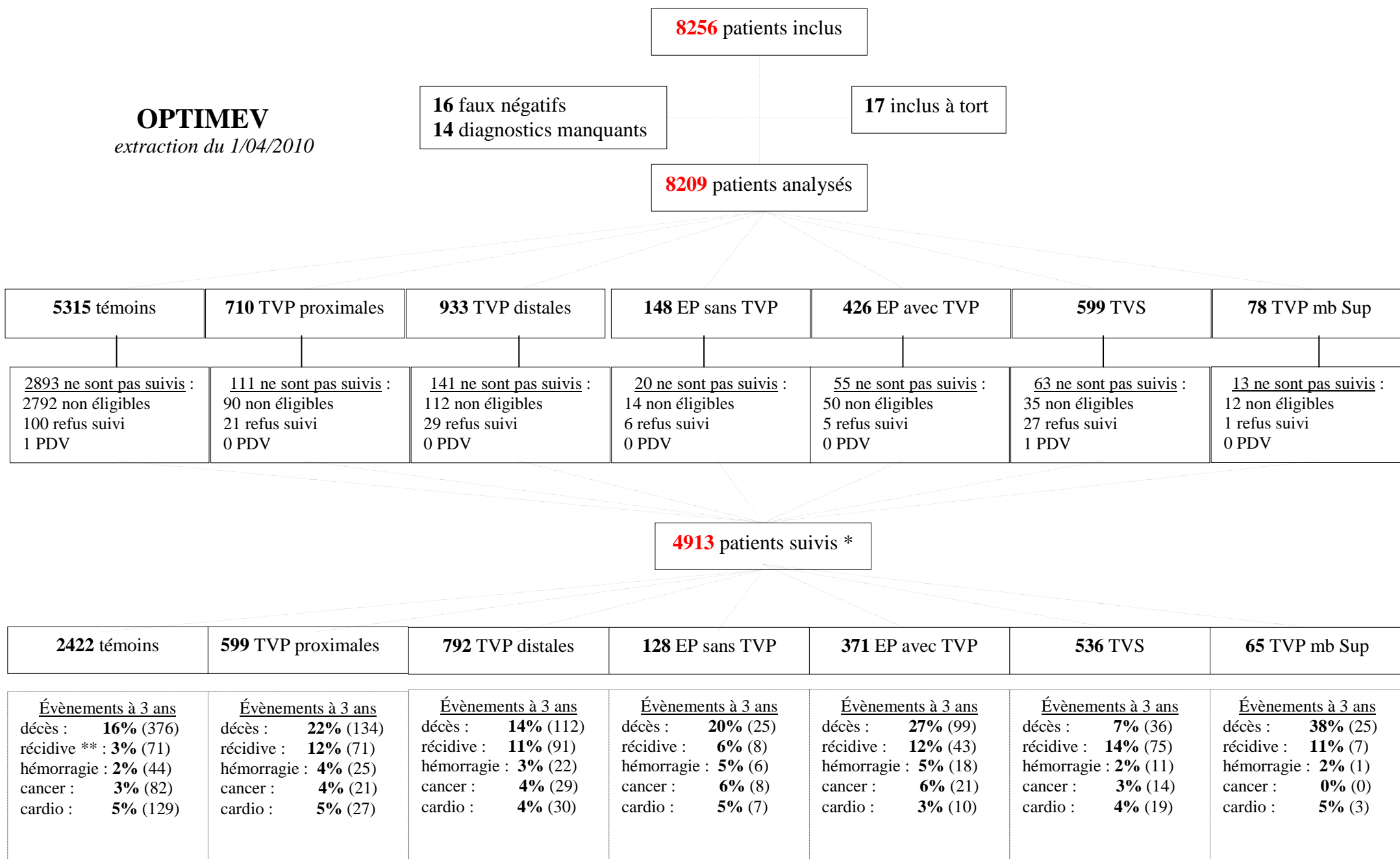


Figure 11 : Pour les 4913 patients, nous avons au moins une information au cours du suivi, que ce soit à 3 mois, 1 an, 2 ans ou 3 ans.

Parmi ceux-ci, 139 ne sont pas suivis jusqu'à 3 ans (27 refus de suivi et 112 PDV)

**** Récidives de MTE (EP, TVP, TVS...)**

Ces résultats montrent que la MTEV est associée à une morbidité importante, que le siège de la thrombose est un facteur à prendre en compte d'autre part que l'incidence des accidents artériels dans le suivi des patients consultant pour suspicion de MTEV est non négligeable. Des travaux futurs sur ces thèmes ainsi que sur les récurrences et les accidents hémorragiques seront mis en route.

Ainsi que la réponse à 3 ans pour les questions suivantes :

- Quel sera le risque de récurrence de MTE en présence d'une TVS ?
- TVP distales versus TVP proximales ?
- EP avec et sans TVP ?

En utilisant les résultats des patients avec MTEV, une étude prospective de survenue d'athérosclérose compliquée pourra être lancée¹⁰⁵.

Nous souhaitons également évaluer à long terme (7 ou 8 ans) l'apparition d'une insuffisance veineuse chronique chez les patients de la cohorte Optimev. Ce thème sera un des thèmes majeurs de la SFMV dans les prochaines années.

De même, des travaux futurs devront préciser le risque de la survenue d'une HTAP après EP, les données des patients de la cohorte Optimev pourront aider à la création d'une cohorte française plus importante.

IV- SYNTHÈSE ET CONCLUSION

La question posée est de savoir comment approcher la MTEV afin d'actualiser les données la concernant.

Plusieurs approches sont possibles :

- une approche sémantique explicative des procédés créant la thrombose. Cette approche s'intéresse aux phénomènes à l'origine de la création de la thrombose et porte notamment sur les mécanismes thrombotiques qu'ils soient d'origine génétique (facteur V Leiden) ou encore inflammatoires comme par exemple le syndrome des antiphospholipides. Cette approche concerne également les populations de patients prédéfinis comme par exemple les femmes enceintes, les patients cancéreux, le contexte post-chirurgical. L'avantage de cette approche est de faire progresser la connaissance des mécanismes biologiques à l'origine de la thrombose et également de pouvoir individualiser des « facteurs de risque simples » dont la responsabilité peut être assez facile à étudier notamment dans le cadre d'études cas-témoin. Cette approche a également l'avantage d'une meilleure connaissance des mécanismes de la thrombose et peut correspondre à une démarche expérimentale. Les inconvénients de cette approche sont la difficulté d'intégrer ce système dans un système plus complexe comprenant plusieurs variables, de la très probable interdépendance des facteurs entre eux qui n'est pas prise en compte dans cette approche.

- une 2^{ème} approche est une approche stochastique des différents facteurs modifiant l'apparition d'une thrombose. Cette approche statistique peut présenter la MTEV comme un modèle mathématique où chaque facteur de risque est associé à un poids statistique particulier responsable de la thrombose. Les avantages de cette approche sont une approche globale de la maladie et une prise en compte de tous les facteurs identifiés à la fois. Cette approche permet aussi probablement la mise en évidence de facteurs non soupçonnés jusque là dans la mesure où ils sont pris en compte dans le modèle. C'est finalement le meilleur modèle permettant de mettre en évidence l'évolutivité du modèle MTEV. L'inconvénient principal est de ne pas autoriser de théorie explicative de l'ensemble du phénomène.

- une autre approche de type pragmatique est représentée par les « avis experts » sur tel ou tel aspect de la maladie qui sont remis à jour régulièrement en fonction des données publiées de la littérature. Cet aspect de la prise en compte du modèle qui peut paraître grossière à première vue, à l'avantage de permettre une bonne adéquation à la pratique clinique des médecins, puisque les procédés par lesquels ces décisions sont suggérées par les médecins eux-mêmes et faciles à comprendre. Le principal écueil de ces avis d'experts est le caractère très partial de ces décisions qui souvent ne reposent sur aucune preuve scientifique.

Afin de prendre en compte chacun des aspects précédents, nous avons mis en place des études épidémiologiques qui permettaient de répondre à une partie de ces questions. Il s'agit de l'étude OPTIMEV⁶⁴ qui a commencé en 2004 et s'est achevée en 2006. L'étude OPTIMEV est une étude épidémiologique de mesures des facteurs de risque et d'analyse des cas de MTEV avec suivi longitudinal des patients positifs et des patients négatifs, considérés comme témoins. Cette étude a été déclarée comme l'étude principale de la Société Française de Médecine Vasculaire concernant la maladie thromboembolique veineuse afin de permettre une actualisation des connaissances sur ce thème.

Les autres études sont les études de Lanevah qui sont des études transversales de type « enquête un jour donné » sur les pratiques et la prévalence de la MTEV en soins de suite et réadaptation chez le patient âgé⁷⁶.

La 1^{ère} remarque que l'on peut faire est que dans l'étude OPTIMEV, en dehors des patients se présentant avec EP grave qui ont été exclus de l'étude, l'analyse de la population recrutée montre que l'examen écho Doppler veineux, en particulier, sert le plus souvent à exclure une maladie thrombo-embolique veineuse. C'est l'intérêt des scores de probabilité clinique qui combinés à des examens complémentaires permet d'exclure ou d'affirmer une maladie thrombo-embolique veineuse. La plupart du temps, en moyenne 1 fois sur 4, l'écho Doppler veineux sera négatif.

Si l'on reste sur le chapitre des tests diagnostiques permettant d'affirmer ou d'éliminer la MTEV, l'étude OPTIMEV permet de clore le débat sur l'utilité de l'écho

Doppler comme test diagnostic positif d'une thrombose veineuse profonde^{76, 89}. Sur 2 cohortes importantes de patients positifs et 2 cohortes de patients négatifs, avec suivi à 3 mois, à la fois pour des patients hospitalisés et des patients externes, les données de l'écho Doppler permettent d'éliminer de façon fiable une thrombose veineuse profonde, et bien sûr ne font pas courir un risque trop important aux patients pour lesquels on arrête le traitement anticoagulant.

Ces données sont très importantes puisque de grandes disparités existent quant à l'utilisation d'écho Doppler répétés pour faire le diagnostic de thrombose veineuse profonde. Cette approche est coûteuse et s'avère inutile puis dans la « vraie vie », un médecin pratiquant l'écho Doppler de façon régulière élimine de façon fiable l'existence d'une thrombose veineuse profonde ainsi qu'une récurrence à 3 mois.

Les données que nous présentons sont originales, dans la mesure où ce travail n'avait pas été réalisé de façon aussi importante notamment chez les patients hospitalisés. Ces données doivent ouvrir la voie largement à l'utilisation de l'écho Doppler dans les essais thérapeutiques pour rechercher des événements thromboemboliques symptomatiques, notamment des thromboses veineuses profondes et justifie la poursuite de l'enseignement et de la réalisation des techniques écho Doppler à la recherche d'une thrombose veineuse profonde, telles qu'elles sont réalisées actuellement dans notre pays.

Il est à noter que chez les patients hospitalisés, le risque de thrombose veineuse profonde dans le suivi à 3 mois peut être aussi élevé que 3.5% et se pose donc la question légitime de savoir s'il faut traiter ou non certaines thromboses veineuses profondes surales (thrombose distale) puisque le traitement anticoagulant expose à un risque de complications hémorragiques non négligeables et que par ailleurs les thromboses veineuses distales possèdent en elles-mêmes un risque évolutif embolique moindre que les thromboses proximales. OPTIMEV ne permet pas de répondre à cette question et un essai français actuellement en cours (essai CACTUS) qui randomise les thromboses veineuses surales les patients porteurs d'une thrombose veineuse profonde

surale entre un traitement anticoagulant et un placebo permettra d'avoir des données sur ce problème.

La description de la population d'OPTIMEV met d'ailleurs en évidence que plus de la moitié des thromboses actuellement dépistées en cas de suspicion de MTEV sont des thromboses veineuses surales. Il s'agit donc d'un problème de santé publique important pour lequel peu d'études existent et donc pour lequel les questions posées sur le dépistage et le traitement restent sans réponse.

Il apparaît, d'une part, que les thromboses veineuses profondes distales partagent un certain nombre de facteurs de risque avec les thromboses veineuses proximales et que de ce fait il s'agit bien de la même maladie et non d'une forme « collatérale » de la MTEV. Néanmoins, les patients porteurs d'une MTEV surale sont plus jeunes, dans un contexte de facteurs de risque transitoires et on peut se demander si l'évolution du diagnostic, de la prévention et du traitement de la maladie thromboembolique n'a pas fait évoluer une partie des formes anciennes proximales chez les patients non mobilisés, ne recevant pas de prévention vers une population plus jeune, plus ambulatoire, dépistée plus tôt donc traitée plus tôt avec moins d'extensions proximales. Les formes distales ou au moins une partie d'entre elles seraient donc probablement « l'évolution » de la MTEV proximale plus ancienne, forme aggravée étendue de la maladie^{85, 106}.

La description de la MTEV dans la population d'OPTIMEV met en évidence une autre découverte qui est la description d'une nouvelle forme clinique d'embolie pulmonaire : l'embolie pulmonaire sans thrombose veineuse profonde dépistée. Les données dont nous disposons sur l'embolie pulmonaire montrent qu'il s'agit d'une maladie sévère potentiellement fatale, associée à une morbi-mortalité non négligeable, en particulier à un taux de récurrence important, surtout en cas de forme idiopathique. L'embolie pulmonaire sans TVP est une forme qui présente des caractéristiques différentes en terme de courbe de survie à 3 mois, puisque ces patients ont une survie à 3 mois qui est proche des contrôles. Il s'agit de patients plutôt jeunes, hospitalisés pour la réalisation d'examen complémentaires, plutôt ambulatoires, qui présentent des

symptômes et chez lesquels on découvre une embolie pulmonaire. Cette forme clinique est à différencier de l'embolie pulmonaire avec thrombose veineuse profonde proximale qui survient dans le cadre d'une maladie prothrombotique évoluant depuis plus longtemps avec des comorbidités sévères (cancer, âge, insuffisance cardiaque ou respiratoire).

Le suivi des patients OPTIMEV à plus long terme nous permettra de savoir si ces différences en terme de mortalité se confirment mais de fait nous arrivons à la conclusion que la recherche d'une thrombose veineuse profonde proximale chez un patient présentant une embolie pulmonaire est utile au moment du diagnostic afin de connaître le pronostic à court terme du patient et doit peser dans la balance bénéfice-risque lorsqu'il existe un risque lié au traitement anticoagulant⁷⁷.

D'autres types de population méritent d'être individualisées dans la cohorte OPTIMEV, en particulier les patients avec thrombose veineuse superficielle pour lesquels une analyse est en cours, mais aussi les patients porteurs d'une thrombose veineuse du membre supérieur qui ont été exclus des études pré-citées, mais pour lesquels nous avons proposé un score clinique de risque de thrombose veineuse du membre supérieur grâce aux données OPTIMEV mais aussi aux données de 2 échantillons réalisés dans un hôpital bordelais. La présence d'une chambre implantable ou d'un cathéter endoveineux associé à un œdème et une douleur du membre supérieur sont fortement évocatrices d'une thrombose³³.

Au total, l'exploitation des données d'une étude épidémiologique permet une analyse portant sur plusieurs facteurs : prise en compte de facteurs de risque pour l'élaboration d'un score de probabilité clinique, fiabilité d'un examen pour éliminer une complication ultérieure, analyse des facteurs de risque concernant tel type de population. Ceci est possible car la MTEV revêt plusieurs formes cliniques avec des facteurs de risque qui sont nombreux et fréquents.

En ce qui concerne l'analyse des données chez la personne âgée, les 2 études de type coupe transversale montrent des chiffres de prévalence élevés même pour des formes asymptomatiques. L'analyse des facteurs de risque grâce à l'analyse

multivariée mais aussi à la mise en jeu de score de propension permet d'attirer l'attention sur des pratiques potentiellement dangereuses chez ces patients comme la prescription systématique d'une compression élastique dont le bénéfice n'est pas prouvé, elle montre également l'importance de l'immobilisation et de la dépendance chez ces patients comme facteur de risque spécifique de MTEV alors que d'autres facteurs de risque sont moins au premier plan (cancer par exemple). L'utilisation de recommandations diffusées avant recherche systématique de la MTEV a permis également de mesurer l'impact de l'éducation du personnel médical et non médical sur la survenue de MTEV. Ces données nous montrent que la survenue de thrombose veineuse profonde proximale est diminuée par rapport aux données avant mise en place de recommandations et que lorsque ces recommandations sont multifacettes et concernent l'ensemble du personnel médical et paramédical, certaines mesures indirectes comme la mobilisation des patients est mieux prise en compte⁷⁶.

Ces 2 approches sont différentes mais complémentaires, le suivi longitudinal permet une approche à long terme des mécanismes et une meilleure connaissance de l'évolution de la population. L'analyse transversale, si elle est répétée permet de mieux évaluer l'impact extérieur des thérapeutiques ou des recommandations sur une maladie.

La prophylaxie de la MTEV doit être améliorée notamment chez les patients médicaux, pour lesquels celle-ci est insuffisante et la MTEV est trop souvent encore à l'origine de décès hospitaliers ou dans un contexte de posthospitalisation récente. Une fois déclarée, la MTEV a changé de forme depuis 20 ans : la population a vieilli, des facteurs spécifiques propres à cette population existent, les antithrombotiques, même s'ils sont plus maniabiles et efficaces sont souvent éliminés par voie rénale et peuvent s'accumuler chez la personne âgée. De nouvelles formes cliniques sont prépondérantes comme les thromboses veineuses distales ou les embolies pulmonaires sans thrombose veineuse profonde et elles méritent d'être étudiées.

Enfin, la place des examens complémentaires reste encore à définir puisque la sensibilité de la détection du thrombus augmente à la fois à l'étage des membres

inférieurs pour les TVP, mais aussi en ce qui concerne les embolies pulmonaires et la signification clinique d'embolie pulmonaire de petite importance, même symptomatique méritent d'être établies.

ANNEXES

. tab classif7

classif7	Freq.	Percent	Cum.
T0..	6,180	74.85	74.85
Ta..	4	0.05	74.90
Ta.GI11	1	0.01	74.92
Ta.GI12	4	0.05	74.96
Ta.GII11	5	0.06	75.02
Ta.GII12	19	0.23	75.25
Ta.GII21	1	0.01	75.27
Ta.GII22	4	0.05	75.31
Ta.GIII11	6	0.07	75.39
Ta.GIII12	14	0.17	75.56
Ta.GIII21	25	0.30	75.86
Ta.GIII22	11	0.13	75.99
Ta.GIII31	8	0.10	76.09
TaDI11.	1	0.01	76.10
TaDI11GIII12	1	0.01	76.11
TaDI12.	3	0.04	76.15
TaDI12GI12	1	0.01	76.16
TaDI12GIII21	2	0.02	76.19
TaDII11.	3	0.04	76.22
TaDII11GIII12	1	0.01	76.24
TaDII11GIII12	1	0.01	76.25
TaDII11GIII31	1	0.01	76.26
TaDII12.	25	0.30	76.56
TaDII12GIII12	1	0.01	76.57
TaDII12GIII21	1	0.01	76.59
TaDII12GIII22	1	0.01	76.60
TaDIII11.	4	0.05	76.65
TaDIII11GIII12	1	0.01	76.66
TaDIII12.	17	0.21	76.87
TaDIII12GIII12	1	0.01	76.88
TaDIII12GIII21	1	0.01	76.89
TaDIII12GIII22	4	0.05	76.94
TaDIII12GIII31	1	0.01	76.95
TaDIII21.	15	0.18	77.13
TaDIII21GIII12	2	0.02	77.16
TaDIII21GIII21	5	0.06	77.22
TaDIII21GIII22	5	0.06	77.28
TaDIII21GIII31	1	0.01	77.29
TaDIII22.	10	0.12	77.41
TaDIII22GIII12	1	0.01	77.42
TaDIII22GIII12	2	0.02	77.45
TaDIII22GIII21	1	0.01	77.46
TaDIII22GIII22	2	0.02	77.48
TaDIII31.	10	0.12	77.60
TaDIII31GIII12	1	0.01	77.62
TaDIII31GIII21	2	0.02	77.64
TaDIII31GIII22	3	0.04	77.68
TaDIII31GIII31	5	0.06	77.74
Ts..	27	0.33	78.06
Ts.GI11	6	0.07	78.14
Ts.GI12	103	1.25	79.38
Ts.GI22	3	0.04	79.42

Ts.GI32	4	0.05	79.47
Ts.GII11	16	0.19	79.66
Ts.GII12	167	2.02	81.69
Ts.GII21	4	0.05	81.73
Ts.GIII11	21	0.25	81.99
Ts.GIII12	137	1.66	83.65
Ts.GIII21	192	2.33	85.97
Ts.GIII22	101	1.22	87.20
Ts.GIII31	102	1.24	88.43
Ts.GIII32	2	0.02	88.46
TsDII1.	2	0.02	88.48
TsDII1GI12	5	0.06	88.54
TsDII2.	65	0.79	89.33
TsDII2GI12	6	0.07	89.40
TsDII2GII11	1	0.01	89.41
TsDII2GII12	4	0.05	89.46
TsDII2GIII12	1	0.01	89.47
TsDII2GIII22	1	0.01	89.49
TsDII21GI12	1	0.01	89.50
TsDII22.	5	0.06	89.56
TsDIII1.	8	0.10	89.66
TsDIII1GI12	2	0.02	89.68
TsDIII1GII12	2	0.02	89.70
TsDIII1GIII21	1	0.01	89.72
TsDIII2.	150	1.82	91.53
TsDIII2GI12	3	0.04	91.57
TsDIII2GI22	1	0.01	91.58
TsDIII2GII11	1	0.01	91.59
TsDIII2GII12	6	0.07	91.67
TsDIII2GIII12	3	0.04	91.70
TsDIII2GIII21	3	0.04	91.74
TsDIII2GIII22	2	0.02	91.76
TsDIII2GIII31	1	0.01	91.78
TsDIII21.	2	0.02	91.80
TsDIII21GIII22	1	0.01	91.81
TsDIII22.	1	0.01	91.82
TsDIII11.	25	0.30	92.13
TsDIII11GI11	1	0.01	92.14
TsDIII11GI12	1	0.01	92.15
TsDIII11GII12	2	0.02	92.18
TsDIII11GIII21	1	0.01	92.19
TsDIII12.	115	1.39	93.58
TsDIII12GI12	1	0.01	93.59
TsDIII12GII12	3	0.04	93.63
TsDIII12GIII12	8	0.10	93.73
TsDIII12GIII21	4	0.05	93.77
TsDIII12GIII22	6	0.07	93.85
TsDIII12GIII31	1	0.01	93.86
TsDIII21.	220	2.66	96.52
TsDIII21GII12	2	0.02	96.55
TsDIII21GIII11	1	0.01	96.56
TsDIII21GIII12	3	0.04	96.60
TsDIII21GIII21	10	0.12	96.72
TsDIII21GIII22	10	0.12	96.84
TsDIII21GIII31	5	0.06	96.90
TsDIII22.	92	1.11	98.01
TsDIII22GI12	3	0.04	98.05
TsDIII22GII12	3	0.04	98.09
TsDIII22GIII12	1	0.01	98.10
TsDIII22GIII21	3	0.04	98.13
TsDIII22GIII22	16	0.19	98.33

TsDIII22GIII31		4	0.05	98.38
TsDIII31.		104	1.26	99.64
TsDIII31GI22		1	0.01	99.65
TsDIII31GIII12		2	0.02	99.67
TsDIII31GIII12		1	0.01	99.69
TsDIII31GIII21		5	0.06	99.75
TsDIII31GIII22		2	0.02	99.77
TsDIII31GIII31		18	0.22	99.99
TsDIII32GIII32		1	0.01	100.00

Total		8,256	100.00	

. tab classif8

classif8	Freq.	Percent	Cum.
T0..	6,180	74.85	74.85
Ta..	4	0.05	74.90
Ta.GI1	1	0.01	74.92
Ta.GI2	4	0.05	74.96
Ta.GII1	6	0.07	75.04
Ta.GII2	23	0.28	75.31
Ta.GIII11	6	0.07	75.39
Ta.GIII12	14	0.17	75.56
Ta.GIII21	25	0.30	75.86
Ta.GIII22	11	0.13	75.99
Ta.GIII31	8	0.10	76.09
TaDI1.	1	0.01	76.10
TaDI1GIII12	1	0.01	76.11
TaDI2.	3	0.04	76.15
TaDI2GI2	1	0.01	76.16
TaDI2GIII21	2	0.02	76.19
TaDII1.	3	0.04	76.22
TaDII1GII2	1	0.01	76.24
TaDII1GIII12	1	0.01	76.25
TaDII1GIII31	1	0.01	76.26
TaDII2.	25	0.30	76.56
TaDII2GII2	1	0.01	76.57
TaDII2GIII21	1	0.01	76.59
TaDII2GIII22	1	0.01	76.60
TaDIII11.	4	0.05	76.65
TaDIII11GII2	1	0.01	76.66
TaDIII12.	17	0.21	76.87
TaDIII12GII2	1	0.01	76.88
TaDIII12GIII21	1	0.01	76.89
TaDIII12GIII22	4	0.05	76.94
TaDIII12GIII31	1	0.01	76.95
TaDIII21.	15	0.18	77.13
TaDIII21GII2	2	0.02	77.16
TaDIII21GIII21	5	0.06	77.22
TaDIII21GIII22	5	0.06	77.28
TaDIII21GIII31	1	0.01	77.29
TaDIII22.	10	0.12	77.41
TaDIII22GII2	1	0.01	77.42
TaDIII22GIII12	2	0.02	77.45
TaDIII22GIII21	1	0.01	77.46
TaDIII22GIII22	2	0.02	77.48
TaDIII31.	10	0.12	77.60
TaDIII31GIII12	1	0.01	77.62
TaDIII31GIII21	2	0.02	77.64
TaDIII31GIII22	3	0.04	77.68
TaDIII31GIII31	5	0.06	77.74
Ts..	27	0.33	78.06
Ts.GI1	6	0.07	78.14
Ts.GI2	110	1.33	79.47
Ts.GII1	20	0.24	79.71
Ts.GII2	167	2.02	81.73
Ts.GIII11	21	0.25	81.99
Ts.GIII12	137	1.66	83.65

Ts.GIII21	192	2.33	85.97
Ts.GIII22	101	1.22	87.20
Ts.GIII31	102	1.24	88.43
Ts.GIII32	2	0.02	88.46
TsDI1.	2	0.02	88.48
TsDI1GI2	6	0.07	88.55
TsDI2.	70	0.85	89.40
TsDI2GI2	6	0.07	89.47
TsDI2GII1	1	0.01	89.49
TsDI2GII2	4	0.05	89.53
TsDI2GIII12	1	0.01	89.55
TsDI2GIII22	1	0.01	89.56
TsDII1.	10	0.12	89.68
TsDII1GI2	2	0.02	89.70
TsDII1GII2	2	0.02	89.73
TsDII1GIII21	1	0.01	89.74
TsDII1GIII22	1	0.01	89.75
TsDII2.	151	1.83	91.58
TsDII2GI2	4	0.05	91.63
TsDII2GII1	1	0.01	91.64
TsDII2GII2	6	0.07	91.72
TsDII2GIII12	3	0.04	91.75
TsDII2GIII21	3	0.04	91.79
TsDII2GIII22	2	0.02	91.81
TsDII2GIII31	1	0.01	91.82
TsDIII11.	25	0.30	92.13
TsDIII11GI1	1	0.01	92.14
TsDIII11GI2	1	0.01	92.15
TsDIII11GII2	2	0.02	92.18
TsDIII11GIII21	1	0.01	92.19
TsDIII12.	115	1.39	93.58
TsDIII12GI2	1	0.01	93.59
TsDIII12GII2	3	0.04	93.63
TsDIII12GIII12	8	0.10	93.73
TsDIII12GIII21	4	0.05	93.77
TsDIII12GIII22	6	0.07	93.85
TsDIII12GIII31	1	0.01	93.86
TsDIII21.	220	2.66	96.52
TsDIII21GII2	2	0.02	96.55
TsDIII21GIII11	1	0.01	96.56
TsDIII21GIII12	3	0.04	96.60
TsDIII21GIII21	10	0.12	96.72
TsDIII21GIII22	10	0.12	96.84
TsDIII21GIII31	5	0.06	96.90
TsDIII22.	92	1.11	98.01
TsDIII22GI2	3	0.04	98.05
TsDIII22GII2	3	0.04	98.09
TsDIII22GIII12	1	0.01	98.10
TsDIII22GIII21	3	0.04	98.13
TsDIII22GIII22	16	0.19	98.33
TsDIII22GIII31	4	0.05	98.38
TsDIII31.	104	1.26	99.64
TsDIII31GI2	1	0.01	99.65
TsDIII31GII2	2	0.02	99.67
TsDIII31GIII12	1	0.01	99.69
TsDIII31GIII21	5	0.06	99.75
TsDIII31GIII22	2	0.02	99.77
TsDIII31GIII31	18	0.22	99.99
TsDIII32GIII32	1	0.01	100.00
Total	8,256	100.00	

. tab CLASSIF_TED

CLASSIF_TED	Freq.	Percent	Cum.
T..	31	0.38	0.38
T.GI1	7	0.08	0.46
T.GI2	114	1.38	1.84
T.GII1	26	0.31	2.16
T.GII2	190	2.30	4.46
T.GIIII1	27	0.33	4.78
T.GIIII2	151	1.83	6.61
T.GIIII21	217	2.63	9.24
T.GIIII22	112	1.36	10.60
T.GIIII31	112	1.36	11.95
T0..	6,180	74.85	86.81
TDI1.	3	0.04	86.85
TDI1GIII	1	0.01	86.86
TDI2.	73	0.88	87.74
TDI2GI	1	0.01	87.75
TDI2GI2	2	0.02	87.78
TDI2GII	5	0.06	87.84
TDI2GIII	4	0.05	87.89
TDIGI2	10	0.12	88.01
TDII1.	13	0.16	88.17
TDII1GIII	4	0.05	88.21
TDII2.	176	2.13	90.35
TDII2GII	5	0.06	90.41
TDII2GIII	11	0.13	90.54
TDIIGI2	6	0.07	90.61
TDIIGII2	6	0.07	90.69
TDIII11.	29	0.35	91.04
TDIII11GIII	1	0.01	91.05
TDIII12.	132	1.60	92.65
TDIII12GIII	19	0.23	92.88
TDIII12GIII12	4	0.05	92.93
TDIII21.	235	2.85	95.77
TDIII21GIII	6	0.07	95.85
TDIII21GIII21	15	0.18	96.03
TDIII22.	102	1.24	97.26
TDIII22GIII	11	0.13	97.40
TDIII22GIII22	11	0.13	97.53
TDIII31.	114	1.38	98.91
TDIII31GIII31	23	0.28	99.19
TDIII32GIII32	1	0.01	99.20
TDIIIGI1	1	0.01	99.21
TDIIIGI2	6	0.07	99.29
TDIIIGII2	17	0.21	99.49
TDIIIGIII11	1	0.01	99.50
TDIIIGIII12	10	0.12	99.62
TDIIIGIII21	7	0.08	99.71
TDIIIGIII22	24	0.29	100.00
Total	8,256	100.00	

--> tous les patients :

```
. tab CLASSIF_14FEV
```

CLASSIF_14F EV	Freq.	Percent	Cum.
T	31	0.38	0.38
T0	6,180	74.85	75.23
TBI	36	0.44	75.67
TBII	78	0.94	76.61
TBIII	98	1.19	77.80
TUIIIIm	216	2.62	80.41
TUIIIIs	676	8.19	88.60
TUIIm	649	7.86	96.46
TUIIs	95	1.15	97.61
TUIIm	187	2.27	99.88
TUIs	10	0.12	100.00
Total	8,256	100.00	

--> patients positifs :

```
. tab CLASSIF_14FEV if CLASSIF_14FEV != "T" & CLASSIF_14FEV != "T0"
```

CLASSIF_14F EV	Freq.	Percent	Cum.
TBI	36	1.76	1.76
TBII	78	3.81	5.57
TBIII	98	4.79	10.37
TUIIIIm	216	10.56	20.93
TUIIIIs	676	33.06	53.99
TUIIm	649	31.74	85.72
TUIIs	95	4.65	90.37
TUIIm	187	9.14	99.51
TUIs	10	0.49	100.00
Total	2,045	100.00	

Figure 5

Ainsi qu'aux patients TED (Figure 6)

```
. tab CLASSIF_14FEV if patient_ted ==1
```

CLASSIF_14F EV	Freq.	Percent	Cum.
T0	13	8.67	8.67
TBI	3	2.00	10.67
TBII	8	5.33	16.00
TBIII	4	2.67	18.67
TUIIIIm	10	6.67	25.33
TUIIIIs	43	28.67	54.00
TUIIm	43	28.67	82.67
TUIIs	6	4.00	86.67
TUIIm	17	11.33	98.00
TUIs	3	2.00	100.00
T otal	150	100.00	

BIBLIOGRAPHIE

1. Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: Systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;25:1-5
2. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: A community-based study in western france. Epi-getbp study group. Groupe d'etude de la thrombose de bretagne occidentale. *Thromb Haemost.* 2000;83:657-660
3. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2000;160:761-768
4. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'the study of men born in 1913'. *Arch Intern Med.* 1997;157:1665-1670
5. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, Becker RC, Goldberg RJ. The worcester venous thromboembolism study: A population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med.* 2006;21:722-727
6. Cohen A, Agnelli G, Anderson F, Arcelus J, Bergqvist D, Brecht J, Greer I, Heit J, Hutchinson J, Kakkar A, Mottier D, Oger E, Samama M, Spannagl M, (VITAE) VIAGiE. Venous thromboembolism (vte) in europe. The number of vte events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98:756-764
7. Coombes R. Venous thromboembolism caused 25,000 deaths a year, say mps. *BMJ.* 2005;330:559
8. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: The sirius study. *Arch Intern Med.* 2000;160:3415-3420
9. Eliasson A, Bergqvist D, Bjorck M, Acosta S, Sternby NH, Ogren M. Incidence and risk of venous thromboembolism in patients with verified arterial thrombosis: A population study based on 23,796 consecutive autopsies. *J Thromb Haemost.* 2006;4:1897-1902
10. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB, Remy-Jardin M. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence and risk factors. *Ann Intern Med.* 2006;144:390-396
11. Wibbenmeyer LA, Hoballah JJ, Amelon MJ, Chang PX, Loret De Mola RM, Lewis RD, 2nd, Warner B, Kealey GP. The prevalence of venous thromboembolism of the lower extremity among thermally injured patients determined by duplex sonography. *J Trauma.* 2003;55:1162-1167
12. Blom J, Doggen C, Osanto S, Rosendaal F. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293:715-722
13. Nguyen G, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2272-2280
14. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen P. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: A meta-analysis. *Circulation.* 2008;117:93-102

15. Alikhan R, Cohen A, Combe S, Samama M, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Olsson C, Turpie A, Study M. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: Analysis of the medenox study. *Arch Intern Med.* 2004;164:963-968
16. Brouwer J, Bijl M, Veeger N, Kluin-Nelemans H, van der Meer J. The contribution of inherited and acquired thrombophilic defects, alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood.* 2004;104:143-148
17. Holst A, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: Results from the copenhagen city heart study. *Circulation.* 2010;121:1896-1903
18. Mahmoodi B, ten Kate M, Waanders F, Veeger N, Brouwer J, Vogt L, Navis G, van der Meer J. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: Results from a large retrospective cohort study. *Circulation.* 2008;117:224-230
19. Girolami B, Prandoni P, Stefani P, Tanduo C, Sabbion P, Eichler P, Ramon R, Baggio G, Fabris F, Girolami A. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: A prospective cohort study. *Blood.* 2003;101:2955-2959
20. Kearon C, Kahn S, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob G, Comerota A, Physicians ACoC. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133:454S-545S
21. Farmer R, Lawrenson R, Thompson C, Kennedy J, Hambleton I. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet.* 1997;349:83-88
22. Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: A case-control study. *Lancet.* 2000;356:1219-1223
23. van der Meer F, Koster T, Vandenbroucke J, Briët E, Rosendaal F. The leiden thrombophilia study (lets). *Thromb Haemost.* 1997;78:631-635
24. Rosendaal FR. Venous thrombosis: A multicausal disease. *Lancet.* 1999;353:1167-1173
25. Ridker P, Hennekens C, Selhub J, Miletich J, Malinow M, Stampfer M. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor v leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation.* 1997;95:1777-1782
26. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, mthfr and risk of venous thrombosis: A meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost.* 2005;3:292-299
27. Wu O, Bayoumi N, Vickers M, Clark P. Abo(h) blood groups and vascular disease: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2008;6:62-69
28. Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The worcester dvt study. *Arch Intern Med.* 1991;151:933-938
29. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160:809-815
30. Lindqvist P, Epstein E, Olsson H. Does an active sun exposure habit lower the risk of venous thrombotic events? A d-lightful hypothesis. *J Thromb Haemost.* 2009;7:605-610

31. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med.* 2004;350:2558-2563
32. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, MacKinnon B, Weitz JI, Crowther MA, Dolan S, Turpie AG, Geerts W, Solymoss S, van Nguyen P, Demers C, Kahn SR, Kassis J, Rodger M, Hambleton J, Gent M. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;349:631-639
33. Constans J, Boutinet C, Salmi LR, Saby JC, Nelzy ML, Baudouin P, Sampoux F, Marchand JM, Boutami C, Dehant V, Pulci S, Gauthier JP, Cacareigt-Bourdenx V, Barcat D, Conri C. Comparison of four clinical prediction scores for the diagnosis of lower limb deep venous thrombosis in outpatients. *Am J Med.* 2003;115:436-440
34. Brill-Edwards P, Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1999;82:688-694
35. Barro C, Bosson J, Pernod G, Carpentier P, Polack B. Plasma d-dimers: Comparison of elisa with a new, rapid, quantitative latex assay. *Clin Lab Haematol.* 1999;21:363-364
36. Kyrle P, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet.* 2005;365:1163-1174
37. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Pattacini C, Testa S, Lensing AW, Tripodi A. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006;355:1780-1789
38. Marchiori A, Mosen L, Prandoni P. Superficial vein thrombosis: Risk factors, diagnosis, and treatment. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32:737-743
39. Coon W, Willis Pr, Keller J. Venous thromboembolism and other venous disease in the tecumseh community health study. *Circulation.* 1973;48:839-846
40. Decousus H, Epinat M, Guillot K, Quenet S, Boissier C, Tardy B. Superficial vein thrombosis: Risk factors, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med.* 2003;9:393-397
41. Bounameaux H, Reber-Wasem M. Superficial thrombophlebitis and deep vein thrombosis. A controversial association. *Arch Intern Med.* 1997;157:1822-1824
42. Chengelis D, Bendick P, Glover J, Brown O, Ranval T. Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 1996;24:745-749
43. Quenet S, Laporte S, Decousus H, Leizorovicz A, Epinat M, Mismetti P. Factors predictive of venous thrombotic complications in patients with isolated superficial vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2003;38:944-949
44. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, Frulla M, Mosen L, Tormene D, Piccioli A, Simioni P, Girolami A. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2002;137:955-960
45. Marchiori A, Verlato F, Sabbion P, Camporese G, Rosso F, Mosen L, Andreozzi G, Prandoni P. High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study. *Haematologica.* 2002;87:523-527
46. Belcaro G, Nicolaidis A, Errichi B, Cesarone M, De Sanctis M, Incandela L, Venniker R. Superficial thrombophlebitis of the legs: A randomized, controlled, follow-up study. *Angiology.* 1999;50:523-529
47. Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier M, Chanut M, Gillet J, Guenneguez H, Leandri C, Mismetti P, Pichot O, Leizorovicz A, Group PPOSTS. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: A large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med.* 2010;152:218-224

48. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs R, Boda Z, Brenner B, Laporte S, Matyas L, Middeldorp S, Sokurenko G, Leizorovicz A, Group CS. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med.* 2010;363:1222-1232
49. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: Part I: Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation.* 2003;108:2726-2729
50. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: Part II: Risk stratification, treatment, and prevention. *Circulation.* 2003;108:2834-2838
51. Wells P, Anderson D, Rodger M, Stiell I, Dreyer J, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs M. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: Management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med.* 2001;135:98-107
52. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: The revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006;144:165-171
53. Wells P, Büller H. Outpatient treatment of patients with pulmonary embolism. *Semin Vasc Med.* 2001;1:229-234
54. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the united states, 1979-1998: An analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med.* 2003;163:1711-1717
55. Stein P, Hull R, Ghali W, Patel K, Olson R, Meyers F, Kalra N. Tracking the uptake of evidence: Two decades of hospital practice trends for diagnosing deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2003;163:1213-1219
56. Perrier A, Roy P, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier A, Furber A, Revel M, Howarth N, Davido A, Bounameaux H. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2005;352:1760-1768
57. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Faivre R, Charbonnier B, Barral FG, Huet Y, Simonneau G. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du risque d'embolie pulmonaire par interruption cave study group. *N Engl J Med.* 1998;338:409-415
58. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: Incidence and risk factors. *Arch Intern Med.* 2000;160:769-774
59. Douketis JD, Crowther MA, Foster GA, Ginsberg JS. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis? *Am J Med.* 2001;110:515-519
60. Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Stain M, Schonauer V, Schneider B, Kyrle PA. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2004;164:92-96
61. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2006;166:169-175
62. Couturaud F, Kearon C. [optimum duration of anticoagulant treatment after an episode of venous thromboembolism]. *Rev Pneumol Clin.* 2008;64:305-315
63. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: Risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:298-310
64. Sevestre MA, Labarere J, Brin S, Carpentier P, Constans J, Degeilh M, Deslandes B, Elgrishi I, Lanoye P, Laroche JP, Le Roux P, Pichot O, Quere I, Bosson JL.

- [optimizing history taking for evaluating the risk of venous thromboembolism: The optimev study]. *J Mal Vasc.* 2005;30:217-227
65. Cohen A, Tapson V, Bergmann J, Goldhaber S, Kakkar A, Deslandes B, Huang W, Zayaruzny M, Emery L, Anderson FJ, Investigators E. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (endorse study): A multinational cross-sectional study. *Lancet.* 2008;371:387-394
 66. Frezzato M, Tosetto A, Rodeghiero F. Validated questionnaire for the identification of previous personal or familial venous thromboembolism. *Am J Epidemiol.* 1996;143:1257-1265
 67. Warwick D, Williams MH, Bannister GC. Death and thromboembolic disease after total hip replacement. A series of 1162 cases with no routine chemical prophylaxis. *J Bone Joint Surg Br.* 1995;77:6-10
 68. Powers SK, Edwards MS. Prophylaxis of thromboembolism in the neurosurgical patient: A review. *Neurosurgery.* 1982;10:509-513
 69. Flinn WR, Sandager GP, Silva MB, Jr., Benjamin ME, Cerullo LJ, Taylor M. Prospective surveillance for perioperative venous thrombosis. Experience in 2643 patients. *Arch Surg.* 1996;131:472-480
 70. Lee AY. Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Thromb Res.* 2003;110:167-172
 71. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343:1846-1850
 72. Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, Mismetti P, Rosencher N. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: A preliminary study for the development of a risk assessment tool. *Haematologica.* 2003;88:1410-1421
 73. Bosson JL, Pouchain D, Bergmann JF. A prospective observational study of a cohort of outpatients with an acute medical event and reduced mobility: Incidence of symptomatic thromboembolism and description of thromboprophylaxis practices. *J Intern Med.* 2006;260:168-176
 74. Bosson JL, Labarere J, Sevestre MA, Belmin J, Beyssier L, Elias A, Franco A, Le Roux P. Deep vein thrombosis in elderly patients hospitalized in subacute care facilities: A multicenter cross-sectional study of risk factors, prophylaxis, and prevalence. *Arch Intern Med.* 2003;163:2613-2618
 75. Gatt ME, Paltiel O, Bursztyl M. Is prolonged immobilization a risk factor for symptomatic venous thromboembolism in elderly bedridden patients? Results of a historical-cohort study. *Thromb Haemost.* 2004;91:538-543
 76. Sevestre M, Labarère J, Caminzuli M, Terriat B, Leroux P, Bosson J, (Amevah) AdMVJ. [venous thromboembolism in the elderly: Results of a program to improve prevention]. *J Mal Vasc.* 2009;34:330-337
 77. Sevestre M, Quashié C, Genty C, Rolland C, Quéré I, Bosson J, investigators ftOs. Clinical presentation and mortality in pulmonary embolism: The optimev study. *J Mal Vasc.* 2010
 78. Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, Takeuchi M, Soejima K, Kono T. Presence of lower limb deep vein thrombosis and prognosis in patients with symptomatic pulmonary embolism: Preliminary report. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37:225-231
 79. Girard P, Sanchez O, Leroyer C, Musset D, Meyer G, Stern J, Parent F, Group EdSSdlEPS. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: Prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest.* 2005;128:1593-1600
 80. Perrier A, Desmarais S, Miron M, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger P, Patenaude J, Bounameaux H. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet.* 1999;353:190-195

81. Schoepf U, Goldhaber S, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;109:2160-2167
82. Ritchie G, McGurk S, McCreath C, Graham C, Murchison J. Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on contrast enhanced multidetector ct (mdct) scanning. *Thorax*. 2007;62:536-540
83. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady A, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand J, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen S, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano J, Andreotti F, Ascherman M, Athanassopoulos G, De Sutter J, Fitzmaurice D, Forster T, Heras M, Jondeau G, Kjeldsen K, Knuuti J, Lang I, Lenzen M, Lopez-Sendon J, Nihoyannopoulos P, Perez Isla L, Schwehr U, Torraca L, Vachieri J, Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the european society of cardiology (esc). *Eur Heart J*. 2008;29:2276-2315
84. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy P, Sanchez O, Verschuren F, Rutschmann O, Nonent M, Cornuz J, Thys F, Le Manach C, Revel M, Poletti P, Meyer G, Mottier D, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector ct alone or combined with venous ultrasonography of the leg: A randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2008;371:1343-1352
85. Galanaud J, Sevestre-Pietri M, Bosson J, Laroche J, Righini M, Brisot D, Boge G, van Kien A, Gattolliat O, Bettarel-Binon C, Gris J, Genty C, Quere I, Investigators O-S. Comparative study on risk factors and early outcome of symptomatic distal versus proximal deep vein thrombosis: Results from the optimev study. *Thromb Haemost*. 2009;102:493-500
86. Seinturier C, Bosson J, Colonna M, Imbert B, Carpentier P. Site and clinical outcome of deep vein thrombosis of the lower limbs: An epidemiological study. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1362-1367
87. Galanaud J, Sevestre M, Genty C, Laroche J, Zizka V, Quéré I, Luc Bosson J, investigators OS. Comparison of the clinical history of symptomatic isolated muscular calf vein thrombosis versus deep calf vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2010
88. Wells P, Anderson D, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs M. Evaluation of d-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349:1227-1235
89. Sevestre M, Labarère J, Casez P, Bressollette L, Taiar M, Pernod G, Quéré I, Bosson J. Accuracy of complete compression ultrasound in ruling out suspected deep venous thrombosis in the ambulatory setting. A prospective cohort study. *Thromb Haemost*. 2009;102:166-172
90. Lensing A, Prandoni P, Brandjes D, Huisman P, Vigo M, Tomasella G, Krekt J, Wouter Ten Cate J, Huisman M, Büller H. Detection of deep-vein thrombosis by real-time b-mode ultrasonography. *N Engl J Med*. 1989;320:342-345
91. Cogo A, Lensing A, Prandoni P, Büller H, Girolami A, ten Cate J. Comparison of real-time b-mode ultrasonography and doppler ultrasound with contrast venography in the diagnosis of venous thrombosis in symptomatic outpatients. *Thromb Haemost*. 1993;70:404-407
92. Schellong S, Schwarz T, Pudollek T, Schmidt B, Schroeder H. Complete compression ultrasound for the diagnosis of proximal and distal deep venous thrombosis--a retrospective outcome study. *Vasa*. 2001;30:253-257

93. Schellong S, Schwarz T, Halbritter K, Beyer J, Siegert G, Oettler W, Schmidt B, Schroeder H. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2003;89:228-234
94. Stevens S, Elliott C, Chan K, Egger M, Ahmed K. Withholding anticoagulation after a negative result on duplex ultrasonography for suspected symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2004;140:985-991
95. Subramaniam R, Heath R, Chou T, Cox K, Davis G, Swarbrick M. Deep venous thrombosis: Withholding anticoagulation therapy after negative complete lower limb us findings. *Radiology.* 2005;237:348-352
96. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy P, Baba-Ahmed M, Perrier A, Bounameaux H. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost.* 2006;95:963-966
97. Sevestre M, Labarère J, Casez P, Bressollette L, Haddouche M, Pernod G, Quéré I, Bosson J. Outcomes for inpatients with normal findings on whole-leg ultrasonography: A prospective study. *Am J Med.* 2010;123:158-165
98. Heijboer H, Cogo A, Büller H, Prandoni P, ten Cate J. Detection of deep vein thrombosis with impedance plethysmography and real-time compression ultrasonography in hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 1992;152:1901-1903
99. Goodacre S, Sampson F, Stevenson M, Wailoo A, Sutton A, Thomas S, Locker T, Ryan A. Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. *Health Technol Assess.* 2006;10:1-168, iii-iv
100. Wells P, Anderson D, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson K, Lewandowski B. Application of a diagnostic clinical model for the management of hospitalized patients with suspected deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1999;81:493-497
101. Johnson S, Stevens S, Woller S, Lake E, Donadini M, Cheng J, Labarère J, Douketis J. Risk of deep vein thrombosis following a single negative whole-leg compression ultrasound: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010;303:438-445
102. Constans J, Salmi L, Sevestre-Pietri M, Perusat S, Nguon M, Degeilh M, Labarere J, Gattolliat O, Boulon C, Laroche J, Le Roux P, Pichot O, Quéré I, Conri C, Bosson J. A clinical prediction score for upper extremity deep venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2008;99:202-207
103. Joffe H, Kucher N, Tapson V, Goldhaber S, Committee DVTDFS. Upper-extremity deep vein thrombosis: A prospective registry of 592 patients. *Circulation.* 2004;110:1605-1611
104. Monreal M, Lafoz E, Ruiz J, Valls R, Alastrue A. Upper-extremity deep venous thrombosis and pulmonary embolism. A prospective study. *Chest.* 1991;99:280-283
105. Prandoni P, Ghirarduzzi A, Prins MH, Pengo V, Davidson BL, Sorensen H, Pesavento R, Iotti M, Casiglia E, Iliceto S, Pagnan A, Lensing AW. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. *J Thromb Haemost.* 2006;4:1891-1896
106. Galanaud J, Quenet S, Rivron-Guillot K, Quere I, Sanchez Muñoz-Torrero J, Tolosa C, Monreal M, INVESTIGATORS R. Comparison of the clinical history of symptomatic isolated distal deep-vein thrombosis vs. Proximal deep vein thrombosis in 11 086 patients. *J Thromb Haemost.* 2009;7:2028-2034