

## **Projet de recherche Afreth 2005/14**

# **Évaluation de l'efficacité de la cure thermale dans la prévention du syndrome post-thrombotique après thrombose veineuse profonde des membres inférieurs**

---

**Investigateur coordonnateur : Dr François Poirault**

**Coordonnateur scientifique : Pr Jean Luc Bosson**

*Inserm, Université de Grenoble*

## **Résumé**

Objectif principal : l'objectif de ce projet est de démontrer avec une méthodologie rigoureuse qu'une prise en charge dans un établissement de cure thermale permet de réduire le risque de survenue d'un syndrome post-thrombotique.

Objectifs secondaires :

- évaluation clinique par l'interrogatoire des symptômes d'insuffisance veineuse (score EVA de gêne fonctionnelle...) évaluée à 1 an et 2 ans lors de la consultation en médecine vasculaire puis par questionnaire téléphonique à 3 ans,
- récurrence de maladie thrombo-embolique à 3 ans,
- nombre d'hospitalisations dans les 3 ans.

Méthodologie : Essai thérapeutique en groupes parallèles, contrôlé (versus placebo), randomisé, en double aveugle.

Nombre total de sujets : 300.

Critères d'inclusion principaux :

- 1<sup>er</sup> épisode de TVP unilatéral authentifié par écho-doppler veineux, de topographie proximale et/ou distale (avec atteinte du tronc tibio-péronier ou des 2 axes jambiers),
- ayant bénéficié d'un traitement anticoagulant curatif d'au moins 3 mois,
- présentant un œdème et/ou une douleur spontanée avec gêne fonctionnelle à la période de l'inclusion.

Durée totale de l'étude : 3 ans et 9 mois.

Durée de l'étude par sujet : 2 ans pour le groupe A (Cure immédiate), 3 ans pour le groupe B (Cure différée).

Critères de jugement : présence à 1 an d'un syndrome post-thrombotique sévère.

Critères de sécurité : recueil clinique des événements indésirables.

## **1. Justification de l'étude**

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est une pathologie fréquente dont l'incidence est estimée entre 5 et 20 cas pour 10000 habitants/an en population générale

[1]. Ce qui représente environ 150 à 300.000 nouveaux cas par an en France. Le risque immédiat est l'embolie pulmonaire potentiellement mortelle ce qui justifie les nombreux travaux de recherche clinique de ces dernières années. Ces études ont permis de nombreux progrès dans la prise en charge immédiate aussi bien diagnostiques que thérapeutiques. Ces progrès expliquent la réduction importante du nombre de décès par embolie pulmonaire au cours des vingt dernières années observés aux États-Unis [2]. Malgré cela, 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 relative à la politique de Santé Publique d'août 2004 [3]. À plus long terme, le syndrome post-thrombotique est à l'origine d'une pathologie invalidante et consommatrice de soins. La fréquence du syndrome post-thrombotique est estimée entre 25 et 60 % à moyen terme (1 ou 2 ans), selon les études et surtout les critères de jugement cliniques ou par explorations vasculaires [4-6]. On sait que la contention élastique [5,6] et une mobilisation précoce [7] sont des éléments thérapeutiques réduisant le risque de syndrome post-thrombotique qui à l'inverse ne semble pas lié ni à la durée ni à l'intensité du traitement anticoagulant [8]. La rééducation n'a jamais été validée dans cette indication par des études méthodologiquement correctes.

L'indication thrombose veineuse profonde en dehors de la phase aiguë est reconnue pour une dizaine de stations thermales en France sans que le bénéfice spécifique ou global de ces cures soit clairement et scientifiquement démontré. L'hémodynamique vasculaire, et singulièrement le retour veineux des membres inférieurs, sont régis par les règles de la physique. C'est ainsi que l'importance de la pompe veineuse du mollet et de la pression hydrostatique dans la physiopathologie du syndrome post-thrombotique rendent naturels le recours aux techniques de balnéothérapie dans la prévention de cette pathologie chez les patients ayant présenté une thrombose veineuse profonde sévère (proximale et obstructive) des membres inférieurs.

Les techniques thermales veineuses ont donc des cibles physiopathologiques bien définies, et les effets hémodynamiques et microcirculatoires de certaines d'entre elles ont été démontrés [9,10]. Le degré de satisfaction élevé des patients qui, chaque année en France, bénéficient d'une cure thermale phlébologique témoigne indirectement des bienfaits qu'ils ressentent, et dans ces indications phlébologiques, la prévention du syndrome post-thrombotique est l'une de celles qui sont les mieux reconnues par le corps médical [11]. Pour autant, il n'y a pas eu de validation véritable de cette indication selon une méthodologie répondant aux canons de la médecine moderne.

## **2. Objectif(s) et critères de jugement**

### **2.1. Objectif principal**

L'objectif de ce projet est de démontrer avec une méthodologie rigoureuse qu'une prise en charge dans un établissement de cure thermale permet de réduire le risque de survenue d'un syndrome post-thrombotique.

## 2.2. Critères de jugement

### 2.2.1. Critère de jugement principal

Il s'agit de la présence à 1 an d'un syndrome post-thrombotique sévère défini par la clinique avec soit l'apparition d'un stade C5 ou 6 de la CEAP, soit un score validé et utilisé par Prandoni dans son dernier essai thérapeutique sur la prévention du syndrome post-thrombotique par la contention élastique [6]. Ce score associe l'évaluation de 5 symptômes au niveau de la jambe atteinte (douleur, crampes, lourdeur, prurit, et paresthésie) et 6 signes objectifs (œdème pré-tibial, induration cutanée, hyperpigmentation, nouvelle ectasie veineuse, rougeur et douleur provoquée à la compression du mollet). Chaque item est coté de 0 à 3 par référence à la jambe controlatérale sans thrombose. En l'absence d'ulcère cutané, les patients seront considérés comme ayant un syndrome post-thrombotique sévère si ce score est supérieur ou égal à 15.

### 2.2.2. Critères de jugements secondaires

- Comparaison de moyenne à 1 an et 2 ans du score d'évaluation du syndrome post-thrombotique (en cas d'ulcère, la note maximale sera affectée).
- Évaluation de la qualité de vie par l'échelle CIVIQ qui est spécifique de l'insuffisance veineuse [16]. Cette auto-évaluation sera réalisée à l'inclusion, un an et deux ans, ainsi qu'en début et fin de cure thermale.
- Intensité moyenne des symptômes d'insuffisance veineuse chronique mesurés par auto-évaluation hebdomadaire répétée par les patients pendant 48 semaines (mesures récupérées, par enveloppe pré-timbée, à chaque trimestre, avec relance par l'attaché de recherche clinique).
- L'évaluation par écho-doppler à la recherche d'un reflux veineux profond (fémorale commune, fémorale superficielle, veine poplitée, axes jambiers ou superficiel (grande et petite saphène, veines perforantes) selon la méthodologie décrite par Labropoulos. Un reflux sera retenu s'il est supérieur à 1 seconde ou à une demie-seconde selon la topographie veineuse [12,13].
- L'évaluation par écho-doppler de la persistance de thrombus résiduel (facteur de risque de récurrence thrombotique [14]) selon une méthodologie publiée en 1998 et utilisée depuis dans plusieurs études gérées par le Centre d'investigation clinique (CIC) de Grenoble [15].
- Étude de la corrélation entre évolution clinique et évolution en écho-doppler des séquelles veineuses.
- Suivi téléphonique à trois ans avec recueil de l'apparition d'ulcère de jambe, de récurrence de maladie thrombo-embolique, d'accident hémorragique majeur et nombre d'hospitalisations.
- Les traitements anticoagulants et la contention élastique seront recueillis à chaque consultation (inclusion, un an et deux ans avec le médecin vasculaire et en début et fin de cure par le médecin thermal).

### 3. Plan expérimental

#### 3.1. Type d'étude

- Étude thérapeutique multicentrique,
- Essai comparatif en simple aveugle (évaluation par le médecin vasculaire à 1 an et 2 ans),
- Essai randomisé en groupe parallèle.

#### 3.2. Organisation générale de l'étude et schéma

##### 3.2.1. Tableau du schéma expérimental

Tirage au sort	J0	3 mois	12 mois	15 mois	24 mois	36 mois
Groupe 1 : cure immédiate	a + b	cure a	a + b		a + b	c
Groupe 2 : cure différée	a + b		a + b	cure a	a + b	c

a : score CIVIQ

b : écho-doppler

c : suivi téléphonique

##### 3.2.2. Tableau synoptique de la chronologie des visites et des examens

	Inclusion	Début cure	Fin cure	Visite 1 an	Visite 2 ans
Critères d'inclusion/exclusion	✓				
Signature consentement	✓				
Évaluation clinique	✓	✓	✓	✓	✓
Echo-doppler	✓			✓	✓
Score syndrome post-thrombotique	✓			✓	✓
Traitement en cours	✓	✓	✓	✓	✓
Questionnaire qualité de vie CIVIQ	✓	✓	✓	✓	✓

### 4. Caractéristiques des sujets

#### 4.1. Calcul du nombre de sujets

Pour démontrer une réduction de la fréquence du syndrome post-thrombotique tel qu'il est défini dans le critère principal (évaluation à 1 an post-inclusion) passant de 35 % des patients avec syndrome post-thrombotique dans le groupe placebo à 20 % dans le groupe cure thermique, pour un risque alpha de première espèce classique de 5 % et une puissance de 80 % il est nécessaire d'inclure 136 patients par groupe. Pour prendre en compte le risque de perdu de vue et/ou de patients inévaluables, on prévoit donc d'inclure 150 patients par groupe soit 300 patients au total.

## **4.2. Source de recrutement des sujets**

Près de 10.000 patients sont vus en consultation d'explorations fonctionnelles vasculaires au CHU par an, sensiblement le même nombre dans les 15 à 20 cabinets libéraux de médecine vasculaire pressentis pour participer à l'étude (accord de principe des 2 ARMV) soit 15 à 20.000 patients/an.

## **4.3. Critères d'inclusion**

Seront proposés pour l'étude les sujets répondant à chacun des critères suivants :

- patient des deux sexes de plus de 18 ans présentant une indication phlébologique de cure thermale avec : un premier épisode de thrombose veineuse profonde authentifié par un échodoppler veineux unilatéral de topographie proximale et/ou distale avec atteinte du tronc tibio-péronier ou des deux axes jambiers (veines tibiales postérieures ET veines péronières),
- ayant bénéficié d'un traitement anticoagulant curatif d'au moins trois mois,
- présentant un œdème (+ 2 cm à la cuisse ou au mollet) et / ou une douleur spontanée avec gêne fonctionnelle (jambe lourde) à la période d'inclusion,
- disponible pour participer à une cure thermale de 18 jours et un suivi de 36 mois,
- volontaire pour participer à l'étude, ayant signé le formulaire de consentement après information adéquate et remise de la note d'information,
- personne affiliée à la Sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

## **4.4. Critères de non-inclusion**

Ne pourront pas être inclus les sujets répondant à au moins un des critères suivants :

- une thrombose distale isolée (un seul axe jambier),
- une thrombose asymptomatique,
- une maladie thrombo-embolique récidivante,
- une insuffisance veineuse connue au stade de lésions cutanées (avec ou sans ulcération) classe C4 ou C5 ou C6 de la CEAP,
- refus du consentement,
- refus de la cure thermale,
- contre-indication au thermalisme (cancer évolutif, troubles psychiatriques, immunodépression avérée).

## **5. Variables mesurées et méthodes de mesure**

### **5.1. Paramètres cliniques**

### **5.2. Paramètres para-cliniques**

## **6. Traitement ou procédures comparées**

### **6.1. Traitements**

Les soins en cure thermale devront faire l'objet d'un consensus entre les différentes stations impliquées.

Les traitements associés anticoagulant, contention et rééducation feront l'objet de recommandations également standardisées, mais seront laissées à l'appréciation de chaque investigateur, le médecin vasculaire et le médecin de cure restant libres de leurs choix thérapeutiques. Un processus d'éducation des patients devra également être proposé en cours de cure thermale.

## **6.2. Méthode d'allocation aléatoire (randomisation)**

Elle sera centralisée avec stratification sur la topographie de la thrombose (proximale ou non) et selon le centre de cure thermale choisi par le patient et son médecin. Le tirage au sort porte simplement sur la séquence thérapeutique : le groupe A bénéficie d'une cure thermale dans la première année suivant le diagnostic de TVP et d'une prise en charge conventionnelle la deuxième année ; le groupe B bénéficie d'une prise en charge conventionnelle la première année après le diagnostic de TVP puis d'une cure thermale la deuxième année. Ainsi chaque patient bénéficiera d'une cure thermale (meilleure acceptabilité de l'étude aussi bien pour le patient que pour le médecin) mais décalée dans le temps. Le suivi à un an (critère de jugement principal) permettra bien de comparer deux groupes randomisés avec ou sans cure thermale. Le suivi téléphonique permettra d'évaluer la rémanence de l'effet thermal (groupe A et B à trois ans) et le bénéfice d'une cure "tardive" par rapport à une cure "précoce" (évaluation à 2 ans post-cure pour le groupe B versus groupe A).

Pour permettre au médecin vasculaire de rester en simple aveugle, la randomisation sera faite après la consultation d'inclusion, directement par le malade qui appellera un numéro vert (CIC Grenoble). Lors de cet appel et dans le formulaire d'information patient on rappellera au patient qu'il ne doit pas parler de sa cure lors des visites à un et deux ans chez son médecin vasculaire. Cette approche a été utilisée avec succès dans le cadre d'une étude monocentrique en station thermale (en cours de publication).

## **6.3. Déroulement pratique de l'étude**

L'inclusion se fait par le médecin vasculaire lors d'une consultation entre 1 et 6 mois après le diagnostic de TVP. Le médecin vasculaire fait l'évaluation initiale clinique plus écho-doppler, renseigne le cahier d'observation électronique et envoie un fax d'inclusion au CIC. Après l'inclusion la randomisation est assurée par le CIC de Grenoble. La cure est programmée en fonction du tirage au sort. Le médecin thermal assure les soins et l'éducation, renseigne le cahier d'observation (évaluation clinique avant et après cure, respect du protocole de soins.....). Le médecin vasculaire revoit son patient à un an et deux ans pour le bilan clinique plus écho-doppler. Il serait nécessaire de pouvoir compter sur la collaboration d'au moins 100 médecins vasculaires libéraux ou hospitaliers pour espérer recruter 300 patients. Pour que la cure puisse être organisée dans les trois mois au plus tard après l'inclusion, la période d'inclusion sera fixée de janvier à septembre. Les honoraires des médecins investigateurs seront versés par le promoteur sur présentation d'une note d'honoraire après validation par le CIC.

#### **6.4. Traitements associés interdits**

#### **6.5. Procédure de levée d'aveugle**

### **7. Données techniques sur les cures thermales**

Douze des 104 stations thermales françaises sont conventionnées pour la prise en charge de la phlébologie.

Elles sont toutes habilitées pour une deuxième orientation thérapeutique (rhumatologie en général), et parfois pour une troisième orientation. Ainsi, un curiste peut y suivre une cure de 18 jours simple handicap ou double handicap.

Dans ce dernier cas, l'orientation majeure (1<sup>er</sup> handicap) détermine la gamme des soins. Par exemple, il est possible de bénéficier dans certaines stations d'une cure Phlébologie + Rhumatologie (qui n'est pas identique à une cure Rhumatologie + Phlébologie).

Le médecin prescripteur de la cure thermale décide du choix de l'orientation, et de l'opportunité ou non d'y associer une orientation secondaire. Il porte cette précision sur le formulaire de demande de prise en charge de la cure thermale.

### **8. Recueil et gestion des données**

#### **8.1. Recueil des données**

Le recueil des données se fera par l'intermédiaire d'un cahier d'observation électronique ce qui permet un contrôle qualité des données en temps réel (contrôle à la saisie plus contrôle immédiat par l'attaché de recherche clinique avec demandes de correction rapides).

Le cahier d'observation électronique permet également un suivi très précis des inclusions et donc un pilotage fin de l'étude (relance des centres adaptée). La faisabilité de ce type d'approche en médecine vasculaire est démontrée par le succès de l'étude Optimev à laquelle participent près de 400 médecins vasculaires ayant inclus (étude épidémiologique simple) plus de 4000 patients en 6 mois avec un taux de bordereaux en erreur inférieur à 5 %. L'accès au cahier d'observation électronique se fera par l'intermédiaire d'un site web contenant également tous les documents de l'étude sur le modèle du site Optimev (<http://www.optimev.net>).

Par son accord de participation, l'investigateur s'engage au strict respect du protocole expérimental, des *Bonnes Pratiques Cliniques* et de la législation en vigueur. Il se porte garant de l'authenticité des données recueillies dans le cadre de l'étude et accepte les dispositions légales autorisant le promoteur de l'étude à mettre en place un contrôle de la qualité. L'analyse statistique ne sera effectuée qu'après vérification de la saisie et de la cohérence des données. Les données seront archivées par le coordonnateur.

#### **8.2. Monitoring des données**

Un monitoring des données sera effectué sur une partie des données par un attaché de recherche clinique (ARC) du CIC de Grenoble. L'ensemble des consentements sera

vérifié ainsi que les critères d'inclusion/non inclusion et les événements indésirables. Un compte-rendu de monitoring sera rédigé par l'ARC et conservé dans le dossier d'étude.

## **9. Analyse statistique des paramètres mesurés**

### **9.1. Stratégie d'analyse des données**

L'analyse se fera en intention de traiter et per protocole. L'analyse du critère principal sera effectuée par un test exact de Fisher. L'analyse des critères secondaires sera effectuée avec la méthodologie des essais en cross over pour l'évolution du score de "Prandoni" à 1 an et deux ans. L'évolution des scores de qualité de vie et de l'auto-évaluation de la gêne fonctionnelle se fera par analyse de variance pour mesures répétées avec un facteur traitement en prenant en compte la période avant cure, l'immédiat post-cure (comparaison avant, après cure) et la période post-cure. À un an, tous les paramètres quantitatifs (qualité de vie) ou qualitatifs (prévalence de reflux ou thrombus résiduel en écho-doppler...) seront testés par une simple comparaison de moyenne ou de pourcentage entre les deux groupes avec ou sans cure (après vérifications des conditions de validité des tests). Tous les tests statistiques se feront au seuil usuel  $\alpha = 0,05$ . L'évaluation de la prévalence de syndrome post-thrombotique sera présentée avec un intervalle de confiance à 95 % selon les tables de la loi binomiale.

### **9.2. Lieu d'analyse des données et logiciels utilisés**

La gestion des données, l'analyse statistique et l'archivage de la base de données (après procédure de gel de base) se fera sous la responsabilité du statisticien du Centre d'investigation clinique du CHU de Grenoble. L'analyse statistique se fera avec le logiciel STATA version 9 (StataCorp LP 4905 Lakeway Drive College Station, Texas 77845 USA).

## **10. Effets indésirables**

### **10.1. Modalités de leur détection et de leur documentation**

Tout effet indésirable sera consigné sur une feuille spécifique du cahier d'observation. Tous les effets indésirables graves seront notifiés respectivement par l'investigateur au promoteur et par le promoteur à l'autorité compétente Afssaps ou Dgs ainsi qu'au Cpp de ...

### **10.2. Noms et téléphones des personnes à prévenir en cas de survenue**

## **11. Durée de l'étude**

- Durée de l'étude par patient : 3 ans,
- Durée totale de l'étude : 3 ans et 9 mois,
- Date prévue pour le début des inclusions : Janvier 2006,
- Date prévue pour la fin des inclusions : Septembre 2006,
- Date prévue pour la fin de l'étude : Septembre 2009.



## **12. Aspects matériels et légaux**

### **12.1. Consentement éclairé écrit**

Conformément aux Bonnes pratiques cliniques et aux dispositions légales en vigueur, tout sujet présélectionné sera préalablement informé par l'investigateur des objectifs de l'étude, de sa méthodologie, de sa durée, de ses contraintes et des risques prévisibles, des alternatives thérapeutiques possibles et des modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche y compris en cas d'arrêt de l'étude avant son terme. Il sera notamment précisé au patient qu'il est entièrement libre de refuser de participer à l'étude ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait. Un document résumant les renseignements donnés par l'investigateur lui sera remis.

Après s'être assuré de la bonne compréhension des informations fournies, l'investigateur sollicitera du patient son consentement écrit pour participer à l'étude. S'il accepte, le patient signera le formulaire de consentement (annexe 1) préalablement à la réalisation de l'étude.

### **12.2. Secret professionnel, confidentialité**

L'investigateur est tenu au respect du secret professionnel. Les données recueillies, y compris les résultats des analyses, seront rendues anonymes par tout moyen approprié. Le promoteur et ses représentants sont soumis aux mêmes obligations de secret professionnel que l'investigateur.

Le présent document et ses annexes sont remis à l'investigateur à titre confidentiel et ne doivent être remis ou communiqués qu'aux personnes nommément impliquées dans l'essai avec l'accord ou à la demande du coordinateur.

### **12.3. Contrat d'assurance**

N° de contrat : .....

### **12.4. Comité de protection des personnes dans la recherche biomédicale**

C.P.P de ....

### **12.5. Arrêt prématuré de l'étude**

#### **12.5.1. Critères d'arrêt de l'étude pour un sujet qui y participe**

- Sujet qui retire son consentement de participation à l'étude.

- ...

#### **12.5.2. Arrêt de l'étude par le promoteur**

Le promoteur peut arrêter l'étude à tout moment, pour les raisons suivantes :

- incapacité de l'investigateur à inclure les patients selon le calendrier prévu,
- absence de consentement signé,
- violations majeures du protocole,
- données incomplètes ou erronées.

### 12.5.3. Arrêt de l'étude par l'investigateur

En cas d'événement indésirable jugé sévère par l'investigateur et pouvant mettre en jeu la santé des patients, l'investigateur peut arrêter l'étude en accord avec le promoteur.

### 12.6. Amendements au protocole

La prolongation éventuelle de l'essai fera l'objet d'un amendement soumis pour avis au CPP et à l'autorité compétente.

### 12.7. Anonymat des sujets participant a l'étude

Le recueil des données se faisant par l'intermédiaire d'un cahier d'observation électronique, le fichier informatique (données médicales) sera strictement anonyme : il ne comportera ni le nom, ni le prénom, ni la date de naissance (simplement l'âge et le sexe), ni d'indication sur la domiciliation des patients. Compte tenu de la nécessité de recontacter les patients lors du suivi à 3 ans, les coordonnées (nom, adresse, téléphone...) du patient, d'un proche et de son médecin généraliste seront reçues au CIC du CHU de Grenoble par fax. En aucun cas, ces informations personnelles et nominatives ne seront informatisées, elles serviront uniquement au CIC de Grenoble à obtenir des nouvelles du patient lors du suivi téléphonique. Seul le résultat de l'appel téléphonique sera saisi de manière anonyme sur un fichier.

Le fichier informatique (données médicales) fera l'objet d'une déclaration à la Commission nationale informatique et libertés.

### 12.8. Assurance qualité

La partie clinique de l'étude sera réalisée en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques.

### 12.9. Fichier national des recherches biomédicales et période d'exclusion

Les sujets se prêtant à cette étude ne pourront pas participer simultanément à d'autres recherches biomédicales.

À l'issue de leur participation à cette étude, il est prévu une période de ... au cours de laquelle ils ne pourront pas participer à une autre recherche biomédicale.

### 12.10. Publications

Toutes les données recueillies au cours de cette étude sont la propriété du promoteur de l'étude et ne peuvent être communiquées en aucun cas à une tierce personne sans l'accord écrit de l'investigateur.

Toute publication ou communication (orale ou écrite) sera décidée d'un commun accord entre les investigateurs et respectera les recommandations internationales : "Uniforms Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.cma.ca/publications/mwc/uniform.htm>).

### 12.11. Archivage

L'ensemble des dossiers de l'étude sera archivé pour une durée de 15 ans, sous la responsabilité du promoteur.

Les documents source, les cahiers d'observation, les originaux des formulaires de consentement, le protocole signé devront être conservés par l'investigateur pendant la durée minimale de 15 ans à compter de la fin de l'étude.

Le coordonnateur organise, au nom du promoteur de l'étude, le stockage dans des locaux appropriés des documents suivants :

- protocole avec annexes, amendements,
- cahiers d'observation (originaux) avec documents annexes,
- document de suivi de l'étude clinique,
- toutes les pièces administratives et correspondances liées à l'étude,
- rapport d'étude.

## Références bibliographiques

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):1-5.
2. 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(14):1711-7.
3. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. *Journal officiel de la République française* :79.
4. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996 Jul 1;125(1):1-7.
5. Brandjes DBM, Buller HR, Heilboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal vein thrombosis. *Lancet* 1997;349:759-62.
6. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, Tormene D, Mosena L, Pagnan A, Girolami A. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome : a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004 Aug 17;141(4):249-56.
7. Partsch H, Kaulich M, Mayer W. Immediate mobilisation in acute vein thrombosis reduces post-thrombotic syndrome. *Int Angiol* 2004 Sep;23(3):206-12.
8. Kahn SR, Kearon C, Julian JA, Mackinnon B, Kovacs MJ, Wells P, Crowther MA, Anderson DR, VAN Nguyen P, Demers C, Solymoss S, Kassir J, Geerts W, Rodger M, Hambleton J, Ginsberg J. Predictors of the post-thrombotic syndrome during long-term treatment of proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;Feb 23.
9. Colomb M, Ponçot O, Carpentier PH. Effets microcirculatoires cutanés des bains bouillonnants. *Press Therm Climat* 1994;131(3):137-139.
10. Carpentier PH, Fechoz C, Poensin D, Satger B. Influence de l'application de l'eau thermale de La Léchère en spray sur la microcirculation cutanée des membres inférieurs chez le sujet sain. *J.Mal Vasc* 2002;27:211-213.
11. Collège des enseignants de médecine vasculaire : *Rééducation et crénothérapie vasculaires*. In Le VALMI, manuel de médecine vasculaire, 2M2 Editeur, Montmorency 2004:219-223.
12. Labropoulos N, Leon LR Jr. Duplex evaluation of venous insufficiency. *Semin Vasc Surg* 2005 Mar;18(1):5-9.
13. Asbeutah AM, Riha AZ, Cameron JD, McGrath BP. Reproducibility of duplex ultrasonography and air plethysmography used for the evaluation of chronic venous insufficiency. *J Ultrasound Med* 2005 Apr;24(4):475-82.

14. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, Frulla M, Mosena L, Tormene D, Piccioli A, Simioni P, Girolami A. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002;137:985-990.
15. 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 Dec;17(4):260-7.
16. Launois R, Reboul-Marty J, Henry B. Construction and validation of a quality of life questionnaire in chronic lower limb venous insufficiency (CIVIQ). *Qual Life Res* 1996 Dec;5(6):539-54.