

## **RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE**

### **PREVENTION ET TRAITEMENT DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE EN MEDECINE**

## **ARGUMENTAIRE**

## **GROUPE DE TRAVAIL**

MISMETTI Patrick, Président, pharmacologue, St-Etienne  
DUMARCET Nathalie, chargée de projet, Afssaps  
BAUD Jean-Michel, médecine vasculaire, Le Chesnay  
BECKER François, médecine vasculaire, Genève  
BELMAHDI Fadila, pharmacien, Afssaps  
BLANCHARD Philippe, HAS  
CONSTANS Joël, médecine vasculaire, Bordeaux  
COUTURAUD Francis, pneumologue, Brest  
DEBOURDEAU Philippe, oncologue, Lyon  
DROUET Ludovic, hématologue, Paris  
FERRARI Emile, cardiologue, Nice  
GALANAUD J-Philippe, médecine vasculaire, Montpellier

GIRARD Philippe, pneumologue, Paris  
HAY Bénédicte, pharmacien, Afssaps  
LAPORTE Silvy, pharmacologue, St-Etienne  
LAROUCHE Jean-Pierre, angiologue, Avignon  
LEIZOROVICZ Alain, pharmacologue, Lyon  
LIARD François, généraliste, St- Epain  
MAHE Isabelle, interniste, Colombes  
MEYER Guy, pneumologue, Paris  
OGER Emmanuel, interniste, Brest  
PARENT Florence, pneumologue, Clamart  
QUERE Isabelle, médecine vasculaire, Montpellier  
SAMAMA Michel, hématologue, Paris

## **GROUPE DE LECTURE**

ATLAN Pierre, généraliste, Paris  
BARRELLIER -SEHIER Marie-Thérèse, angiologue, Caen  
BELFORT Paola, généraliste, Paris  
BONNET Jacques, cardiologue, Pessac  
BRETON Christian, cardiologue, Nancy  
BURA-RIVIERE Alessandra, médecine vasculaire, Toulouse  
CHANTEREAU Philippe, angiologue, Meaux  
COPPE Gérard, angiologue, Arpajon  
DECOUSUS Hervé, interniste, Saint-Etienne  
DESAUW Christophe, oncologue, Lille  
DESRUENNES Eric, anesthésiste - réanimateur, Villejuif  
DUCIMETIERE Pierre, épidémiologiste, Villejuif  
ELIAS Antoine, médecine vasculaire, Toulon  
FIESSINGER Jean-Noël, médecine vasculaire, Paris  
FERRIERES Jean, cardiologue, Toulouse

GRIS Jean-Christophe, hématologue, Nîmes  
LECOMPTE Thomas, hématologue, Nancy  
LE ROUX Philippe, médecine vasculaire, La Roche/Yon  
LACROIX Philippe, angiologue - cardiologue, Limoges  
LUCAS Christian, neurologue, Lille  
MISEREY Gilles, angiologue, Rambouillet  
MIGUERES Jacques, généraliste, Paris  
MONFORT Yves, généraliste, Fontenay sous bois  
MOTTIER Dominique, interniste, Brest  
PERNOD Gilles, médecine vasculaire, Grenoble  
SAMAMA Charles Marc, anesthésiste - réanimateur, Paris  
SEGAUD Patrick, généraliste, Niort  
VOOG Eric, oncologue, Le Mans  
SUTTON Laurent, hématologue, Argenteuil

## **COMITE DE VALIDATION**

CAULIN Charles, Président, thérapeute, Paris  
BERGMANN J-François, Vice-Président, thérapeute, Paris  
VITTECOQ Daniel, infectiologue, Paris,  
Président de la Commission d'AMM  
BOUVENOT Gilles, thérapeute, Marseille,  
Président de la Commission de la Transparence  
MERLE Louis, Pharmacologue, Limoges,  
Président de la Commission de Pharmacovigilance  
JOLLIET Pascale, pharmacologue, Nantes,  
Présidente de la Commission de la Publicité  
AMBROSI Pierre, thérapeute - cardiologue, Marseille  
BALLEREAU Françoise, pharmacien, Nantes  
BANNWARTH Bernard, thérapeute, Bordeaux  
DEBRIX Isabelle, pharmacien, Paris

DESSI Frédéric, neurologue, Bobigny  
GERSON Michel, endocrinologue, Le Havre  
GIRARD Laurence, gériatre, Paris  
GOICHOT Bernard, interniste, Strasbourg  
LARRUMBE Jean-Pierre, généraliste, Velaux  
LIEVRE Michel, méthodologiste, Lyon  
MANCERON Véronique, interniste, Colombes  
MONTAGNE Olivier, thérapeute - cardiologue, Créteil  
PAUTROT Murielle, généraliste, Lyon  
RICHE Christian, pharmacologue, Brest  
SANTANA Pascale, généraliste, Paris  
TEBOUL Patrick, généraliste - urgentiste, Paris  
WONG Olivier, généraliste, Paris

# SOMMAIRE

<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>3</b>
<b>METHODE GENERALE</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>1 PREVENTION DES THROMBOSES VEINEUSES EN MILIEU MEDICAL</b> .....	<b>8</b>
1.1 Prévention des thromboses en cas d'affections medicales aiguës.....	8
1.1.1 Les traitements .....	8
1.1.2 Durée du traitement prophylactique .....	13
1.2 Prévention de la MTEV en cas d'accident vasculaire cérébral ischémique.....	15
1.3 Prévention de la MTEV au décours d'une hémorragie intracrânienne.....	23
1.3.1 Estimation de l'incidence des thromboses chez les patients présentant une hémorragie intracrânienne .....	23
1.3.2 Evaluation des traitements anticoagulants dans la prévention de la MTEV chez les patients présentant une hémorragie intracrânienne .....	23
1.4 Prévention des thromboses sur catheter en cancérologie .....	26
1.4.1 Estimation de l'incidence des thromboses sur cathéter, sans traitement anticoagulant, chez les patients cancéreux.....	26
1.4.2 Evaluation des traitements anticoagulants dans la prévention des thromboses sur cathéter chez les patients cancéreux .....	27
1.5 Compression elastique .....	30
<b>2 TRAITEMENT DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES (TVP) PROXIMALES</b> .....	<b>30</b>
2.1 Prise en charge des TVP proximales .....	30
2.1.1 Traitement médicamenteux initial.....	30
2.1.2 Traitement non médicamenteux : compression élastique.....	35
<b>3 TRAITEMENT DES EMBOLIES PULMONAIRES</b> .....	<b>38</b>
3.1 Traitement initial de l'embolie pulmonaire non grave.....	38
3.2 Place du traitement fibrinolytique à la phase aiguë de l'embolie pulmonaire .....	42
3.2.1 Mortalité de l'embolie pulmonaire à la phase aiguë .....	42
3.2.2 En l'absence de signe de gravité : existe-t-il des embolies pulmonaires de gravité intermédiaire ?	43
3.2.3 Comparaison du traitement fibrinolytique à l'héparine .....	44
<b>4 TRAITEMENT INITIAL AMBULATOIRE DES TVP PROXIMALES ET DES EMBOLIES PULMONAIRES</b> .....	<b>49</b>
4.1 Rapport bénéfice-risque du traitement ambulatoire des TVP proximales et des embolies pulmonaires.....	49
4.1.1 HBPM et traitement ambulatoire des TVP proximales et des embolies pulmonaires.....	49
4.1.2 Fondaparinux et traitement ambulatoire des TVP proximales et embolies pulmonaires.....	51
4.2 Patients éligibles pour le traitement ambulatoire des TVP proximales et des embolies pulmonaires.....	52
4.2.1 Les critères d'exclusion liés à la MTEV .....	52
4.2.2 Les critères d'exclusion liés aux comorbidités .....	52
4.2.3 Les critères d'exclusion liés à l'environnement du patient .....	53
4.3 Modalités de prise en charge à domicile .....	53
<b>5 RELAIS DU TRAITEMENT INITIAL DES TVP PROXIMALES ET DES EMBOLIES PULMONAIRES</b> .....	<b>54</b>
<b>6 DUREE ET INTENSITE OPTIMALES DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT AU DECOURS D'UN EPISODE DE MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE</b> .....	<b>56</b>
6.1 Introduction .....	56
6.2 Durée minimale du traitement anticoagulant au décours d'un premier épisode de mtev .....	56
6.3 Caractéristiques associées à une augmentation du risque de récurrence thrombo-embolique.....	58

6.3.1	Présence d'un facteur déclenchant majeur et transitoire .....	58
6.3.2	Présence d'un facteur de risque persistant majeur ou événement idiopathique .....	60
6.4	Autres facteurs associés a une augmentation du risque de récurrence thrombo-embolique.....	61
6.5	Facteurs associés a une augmentation du risque hémorragique induit par les AVK.....	67
6.6	Intensité du traitement anticoagulant prolongé .....	68
<b>7</b>	<b>FORMES PARTICULIERES .....</b>	<b>70</b>
<b>7.1</b>	<b>Traitement des thromboses veineuses profondes distales.....</b>	<b>70</b>
7.1.1	Incidence des thromboses veineuses profondes distales .....	71
7.1.2	Prise en charge thérapeutique des TVP distales .....	72
7.1.2.1	<i>Traitement médical à la phase initiale .....</i>	<i>72</i>
7.1.2.2	<i>Durée de traitement .....</i>	<i>73</i>
7.1.2.3	<i>Bas de compression .....</i>	<i>74</i>
7.1.2.4	<i>Immobilisation et traitement ambulatoire .....</i>	<i>74</i>
<b>7.2</b>	<b>Thrombose veineuse superficielle.....</b>	<b>75</b>
7.2.1	Incidence sans traitement.....	75
7.2.2	Prise en charge thérapeutique .....	75
7.2.2.1	<i>Les AINS.....</i>	<i>75</i>
7.2.2.2	<i>Les héparines.....</i>	<i>76</i>
7.2.2.3	<i>La compression élastique .....</i>	<i>78</i>
7.2.3	Durée du traitement.....	79
<b>7.3</b>	<b>Traitement de la MTEV en présence d'un cancer.....</b>	<b>79</b>
<b>8</b>	<b>PLACE DE L'INTERRUPTION PARTIELLE DE LA VEINE CAVE INFÉRIEURE .....</b>	<b>82</b>
8.1	Les filtres permanents .....	82
8.2	Les filtres temporaires et les filtres à option de retrait.....	84
<b>9</b>	<b>SURVEILLANCE DES TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS ET PRECAUTIONS PARTICULIERES .....</b>	<b>85</b>
9.1	Surveillance biologique des traitements antivitamine K.....	85
9.2	Surveillance biologiques des traitements anticoagulants parentéraux .....	86
9.2.1	Surveillance biologique de l'héparine non fractionnée .....	86
9.2.2	Surveillance de l'effet anticoagulant des HBPM.....	87
9.3	Surveillance biologique des effets indésirables des anticoagulants. ....	88
<b>ANNEXE .....</b>	<b>92</b>	
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>100</b>	

## METHODE GENERALE

Les recommandations de bonne pratique et les références médicales définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée. Les recommandations de bonne pratique résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM) concernés.

Le groupe de travail de l'Afssaps a regroupé des experts de compétence (cardiologie, pneumologie, médecine interne, pharmacologie clinique, médecine vasculaire et médecine générale, méthodologie et statistiques), de mode d'exercice (libéral, hospitalo-universitaire ou hospitalier) et d'origine géographique divers, ainsi que des représentants de l'Afssaps. Les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction d'un président de groupe et l'encadrement d'un responsable de projet.

Plusieurs sociétés savantes, Société Française de Médecine Vasculaire, Collège National des Généralistes Enseignants, Société Française de Phlébologie, Société Française de Pharmacologie, Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Société de Réanimation de Langue Française, Société Française de Cardiologie, Fédération Française de Cardiologie, Société Française de Gériatrie et de Gériologie, le Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GETH) de la Société Française d'Hématologie, Société Française de Médecine Générale, Société Nationale Française de Médecine Interne, Société Nationale de Médecine Interne, Société de Pneumologie de Langue Française, ont été consultées par courriers pour proposer des représentants susceptibles de participer à l'élaboration de cette recommandation.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données *Medline* et *Cochrane* s'appuyant sur un algorithme de mots clefs et l'utilisation de *Mesh* termes. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise après 1980. Elle a été complétée par une recherche manuelle.

Au total 391 références d'articles originaux, revues de la littérature ou ouvrages de référence ont été utilisées pour l'élaboration définitive du texte.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposée par l'HAS (ANAES : Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations - 2000). Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé par le groupe de travail. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique des propositions, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte.

Le texte a été soumis à l'approbation du Comité de Validation des Recommandations de Bonne Pratique de l'Afssaps.

**Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES – HAS**

<b>Niveau de preuve scientifique des études</b>	<b>Force des recommandations (grade)</b>
<u>Niveau 1 :</u> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
<u>Niveau 2 :</u> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohorte	B Présomption scientifique
<u>Niveau 3 :</u> - Etudes cas-témoin  <u>Niveau 4 :</u> - Etudes comparatives comportant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

En cas de données insuffisantes ou incomplètes dans la littérature, ces recommandations ont été fondées sur un accord professionnel.

**LEXIQUE**

AAP: anti-aggrégant plaquettaire  
 ARR : augmentation du risque relatif  
 AVC : accident vasculaire cérébral  
 AVK : antivitamine-K  
 BNP : Brain Natriuretic Peptide  
 CPI : compression pneumatique intermittente  
 EP : embolie pulmonaire  
 ETE : événement thrombo-embolique veineux  
 HBPM : héparine de bas poids moléculaire  
 HNF : héparine non fractionnée  
 IC : intervalle de confiance  
 IDM : infarctus du myocarde  
 INR : international normalized ratio  
 MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse  
 OR : odds ratio  
 P<sub>HET</sub> : test d'hétérogénéité  
 RR : risque relatif  
 RRR : réduction du risque relatif  
 STP : syndrome post-thrombotique clinique  
 TIH : thrombopénie induite par l'héparine  
 TVP : thrombose veineuse profonde

## INTRODUCTION

Le travail de synthèse de ce document permet de présenter des Recommandations de Bonne Pratique clinique (RBP) dans la prévention et le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse.

Il existe déjà des recommandations internationales dans ce domaine, nord-américaines (8<sup>ème</sup> édition de l'ACCP1) ou européennes (ESC 2008, internationales) pour les plus célèbres et les plus diffusées d'entre elles. Il est donc légitime de se poser la question de la nécessité et de la pertinence à réaliser de nouvelles recommandations françaises. Il y a plusieurs raisons à cela :

1. Dans la mesure où malgré une recherche clinique intensive dans le domaine, il existe encore de nombreuses situations où le niveau de preuve est faible et les recommandations qui en découlent sont de faible grade. Dans ces situations, il existe des spécificités locales propres au système de santé considéré et au réseau de soins concerné, spécificités qui peuvent aboutir à des pratiques et donc à des recommandations différentes d'un pays à l'autre, et d'un expert à l'autre.
2. Certaines stratégies thérapeutiques (molécule et/ou schéma posologique) peuvent être reconnues, enregistrées et remboursées par certains pays et non dans d'autres, le tout pouvant aboutir à des recommandations spécifiques.
3. Enfin et surtout les RBP doivent reposer sur une revue exhaustive de la littérature et une analyse systématique des données. Les revues systématiques avec méta-analyses représentent la méthode de synthèse la plus fiable et reproductible dans ce domaine. Or les RBP actuellement disponibles n'utilisent ces méta-analyses que lorsqu'elles sont disponibles dans la littérature et ne proposent pas de les actualiser lorsqu'elles sont relativement anciennes. Les RPB présentées ici reposent systématiquement sur des revues exhaustives des données disponibles, soit avec une méta-analyse de novo en l'absence de revue, soit une actualisation de méta-analyses déjà publiées lorsque de nouvelles études étaient disponibles.

Ce document est une synthèse exhaustive de la littérature avec un résumé méta-analytique systématique, particulièrement utile à la diffusion et la pédagogie. Par ailleurs, ces RBP sont adaptées à notre système de soins et aux thérapeutiques disponibles dans notre pays.

Le champ de ces recommandations est limité à la prévention et au traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine, excluant ainsi la prévention post-opératoire. Seront abordés :

- la prise en charge des thromboses veineuses en milieu médical :
  - . prévention en cas d'affections médicales aiguës avec alitement,
  - . prévention en cas d'accident vasculaire cérébral,
  - . prévention au décours d'une hémorragie intracrânienne,
  - . prévention en cas de cathéter en cancérologie,
- le traitement des thromboses veineuses profondes proximales,
- le traitement des embolies pulmonaires,
- le traitement initial ambulatoire des TVP proximales et des embolies pulmonaires,
- le relais du traitement initial des TVP proximales et des embolies pulmonaires,
- la durée optimale du traitement anticoagulant,
- les formes particulières de MTEV :
  - . traitement des thromboses veineuses profondes distales,
  - . traitement des thromboses veineuses superficielles,
  - . traitement de la MTEV en présence d'un cancer,
- la place de l'interruption partielle de la veine cave inférieure,
- la surveillance des traitements anticoagulants et les précautions particulières.

Ne sont pas abordés dans ces RBP, les chapitres concernant la MTEV en période péri-opératoire, la MTEV gynéco-obstétricale (faisant l'objet de RBP émanant respectivement de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation [2] et du Club de Périfoetologie [3]), l'enfant, la femme enceinte, les voyages au long cours et la thrombose veineuse cérébrale.

# 1 PREVENTION DES THROMBOSES VEINEUSES EN MILIEU MEDICAL

## 1.1 PREVENTION DES THROMBOSES EN CAS D'AFFECTIONS MEDICALES AIGUËS

Compte tenu de l'hétérogénéité des populations, il est difficile d'estimer de façon globale le risque d'événements thrombo-emboliques de base chez les patients présentant une affection médicale aiguë.

Ainsi, à partir des essais randomisés contre placebo utilisant un test diagnostique objectif pour la détection de TVP asymptomatiques en soins intensifs, ou de cohortes prospectives, l'incidence est estimée entre 20 et 30% en l'absence de traitement anticoagulant [4, 5, 6]. Au cours d'essais plus récents ayant évalué une HBPM, l'incidence varie de 10 à 15% dans les bras placebo [7, 8]. L'incidence pondérée des embolies pulmonaires (EP) symptomatiques est de  $1.1\% \pm 0.1$  [7, 8, 9, 10, 11]. En termes de mortalité, les causes peuvent être multiples, et en dehors des études autopsiques, il est difficile d'estimer l'incidence des embolies pulmonaires fatales. Dans une étude autopsique récente, sur 1000 autopsies chez des patients médicaux hospitalisés, 15.9% des causes de décès étaient une embolie pulmonaire [12].

Au total, même si ce risque apparaît plus modéré que celui observé en milieu chirurgical, son incidence est suffisamment élevée pour justifier d'une prophylaxie anticoagulante.

### 1.1.1 Les traitements

- L'HNF

Depuis 1973, 5 études ont été conduites pour évaluer l'efficacité de l'HNF [4, 5, 13, 14, 15] (Tableau 1). Ces études ont été conduites sur des populations relativement hétérogènes.

Dans un petit essai ouvert, Gallus montre chez 26 patients, une réduction du nombre de thromboses détectées par un test au fibrinogène marqué, après 11 jours d'HNF administrée en 3 injections sous-cutanées par jour [13].

L'HNF 5 000 UI toutes les 8 heures en sous-cutané a été évaluée dans un essai randomisé en ouvert chez 100 patients âgés de 40 à 80 ans, hospitalisés pour une insuffisance cardiaque ou une pneumopathie infectieuse [14]. Un test au fibrinogène marqué était utilisé pour détecter la survenue d'une thrombose : 13 patients étaient positifs (26%) dans le groupe contrôle, versus 2 patients (4%) dans le groupe héparine ( $p < 0,01$ ).

L'efficacité de l'héparine sodique et calcique (5 000 UI toutes les 12 heures) dans la prévention de la maladie veineuse thrombo-embolique a également été évaluée contre placebo chez 234 patients à haut risque [4]. Dans cette étude, une thrombose diagnostiquée par test au fibrinogène marqué était notée chez 19% des patients sous placebo, 12% des patients recevant l'héparine sodique et 8% des patients recevant l'héparine calcique.

Plus récemment, un essai randomisé a inclus 791 patients admis en unité de soins intensifs [5]. Un examen ultrasonore tous les 3 jours a détecté une thrombose chez 31% des patients sous placebo et chez 11% des patients traités par HNF.

Enfin, un large essai randomisé en ouvert, a inclus 11 693 patients de plus de 55 ans, hospitalisés pour une pathologie infectieuse aiguë essentiellement pulmonaire ou cutanée, et qui ont reçu soit 5 000 UI d'HNF en sous-cutané toutes les 12 heures pendant 21 jours au plus, soit aucun traitement [15]. Une embolie pulmonaire vérifiée par autopsie comme cause du décès est rapportée chez 15 patients (4,9%) parmi les 304 décès (5,3%) dans le groupe HNF contre 16 patients (4,8%) parmi les 333 décès (5,6%) dans le groupe contrôle.

**Tableau 1.** Héparine versus contrôle, affection médicale aiguë

Auteurs	N	Héparine	Comparaison	Méthode diagnostique
Gallus, 1973 [13]	26	HNF faible dose x 3, 11 jours	Ouvert	FUT
Belch, 1981 [14]	100 (insuffisance cardiaque, pneumonie)	HNF 5 000 x 3, 14 jours	Ouvert	FUT
Cade, 1982 [4]	234 (pts à haut risque)	HNF 5 000 UI x 2	Double aveugle	FUT
Gardlund, 1996 [15]	11693 (infection)	HNF 5 000 UI x 2, 21 jours	Ouvert	Clinique
Kapoor, 1999 [5]	791 (soins intensifs)	HNF 5 000 UI x 2, versus placebo	Double aveugle	US

FUT : test au fibrinogène marqué

US : ultrasonographie

Les résultats de chacune de ces études sont fournis dans le tableau 2. Ces études ont été synthétisées par plusieurs méta-analyses mais sont souvent regroupées avec les études ayant évaluées une HBPM [16, 17].

Une seule méta-analyse publiée en 2007 a distingué les études HNF, des études HBPM [18]. Néanmoins cette méta-analyse regroupe également des essais menés dans l'AVC. Les calculs sont disponibles dans la première méta-analyse publiée par Mismetti mais les données n'ont pas été présentées dans l'article : elles sont fournies ici (Tableau 2). La méta-analyse des 5 études montre une réduction significative de 64% des TVP asymptomatiques en fin de traitement (RR = 0.36 ; IC 95% : 0.27-0.47, p < 0.001) accompagnée d'une réduction significative des événements cliniques (RR = 0.46 ; IC 95% : 0.32-0.66, p < 0.001), même si ce résultat est principalement porté par un seul essai [15].

**Tableau 2.** Résultats des essais héparines versus contrôle, soins intensifs.

Auteurs	Événement thrombo-embolique symptomatique		Embolie pulmonaire		Hémorragie majeure		Mortalité à l'hôpital	
	HNF	Contrôle	HNF	Contrôle	HNF	Contrôle	HNF	Contrôle
Gallus, 1973 [13]	1/11	7/15	-	-	-	-	-	-
Belch, 1981 [14]	2/50	13/50	0/50	2/50	0/50	0/50	-	-
Cade, 1982 [4]	15/154	15/80	-	-	0/154	0/80	-	-
Gardlund, 1996 [15]	-	-	34/5776	74/5917	14/5776	6/5917	304/5776	333/5917
Kapoor, 1999 [5]	44/401	122/390	9/401	20/390	-	-	-	-
<i>Méta-analyse Wein, 2007 [18]</i>	RR = 0.35 [0.22;0.55] RRR = 65% P = 0.001 Modèle aléatoire		RR = 0.64 [0.31;0.93] RRR = 36% P = 0.03 Modèle aléatoire				RR = 0.95 [0.88-1.02] P = 0.14 P Het = 0.65	
<i>Méta-analyse Mismetti [16], actualisée 2007 [non publiée]</i>	RR = 0.36 [0.27 ; 0.47] RRR = 64% P < 0.001 P Het = 0.40		RR = 0.46 [0.32 ; 0.66] RRR = 54% P < 0.001 P Het = 0.79		RR = 2.19 [0.88 ; 5.46] P = 0.09 P Het = 0.84		RR = 0.93 [0.80 ; 1.09] 1 étude	

Ainsi, l'HNF en 2 ou 3 injections réduit de façon significative le risque de MTEV symptomatique ou asymptomatique. Compte tenu de l'hétérogénéité des données, le niveau de preuve ne peut être optimal (niveau de preuve 2).

- **Les HBPM**

Sept essais ont comparé une HBPM au placebo : 3 avec l'énoxaparine [7, 11, 19], 2 avec la nadroparine [10, 20] et un avec la daltéparine [9]. Enfin, une étude a évalué le fondaparinux [8] (Tableau 3).

**Tableau 3.** HBPM ou fondaparinux versus contrôle, affection médicale aiguë.

Auteurs	N	Héparines	Comparaison	Méthode diagnostique
Dahan, 1986 [19]	263 (insuffisance cardiaque, pathologies respiratoires)	Enoxaparine 6 300 UI	Double aveugle	TFM
Samama, MEDENOX 1999 [7]	1102 (infection, insuffisance respiratoire/ ou cardiaque.)	Enoxaparine 4 000 UI, 14 jours*	Double aveugle	Phlébographie ou écho-doppler si impossible
Fraisse, 2000 [20]	169 (BPCO)	Nadroparine 70 UI/kg, 12 jours versus placebo	Double aveugle	Phlébographie
Leizorovicz, PREVENT 2003 [9]	3706 (infection, insuffisance respiratoire ou cardiaque)	Daltéparine 5 000 UI, 21 jours	Double aveugle	Echographie
Mahé, 2006 [10]	1230 (infection)	Nadroparine 7 500 UI, 21 jours	Double aveugle	Clinique
Lederle, 2006 [11]	280 (> 60 ans, pathologies respiratoires)	Enoxaparine 4 000 UI	Double aveugle	Clinique
Cohen, ARTEMIS, 2005 [8]	849 (infection, insuffisance cardiaque)	Fondaparinux 2,5 mg, 14 jours	Double aveugle	Phlébographie

\* pour cette comparaison TFM : test au fibrinogène marqué

Ces études, et notamment les 3 dernières (MEDENOX, PREVENT, ARTEMIS), concernent des populations relativement homogènes avec des patients soit en poussée d'insuffisance cardiaque classe III ou IV de la NYHA, soit en décompensation aiguë d'une pathologie respiratoire chronique, soit ayant une pathologie infectieuse sans état de choc ou une maladie rhumatologique aiguë associée à au moins un autre facteur de risque de MTEV.

Sur le plan méthodologique, les études conduites avec une HBPM ou le fondaparinux sont mieux construites que les essais avec l'HNF (randomisation centralisée, double aveugle, évaluation centralisée en aveugle des critères d'évaluation). Les résultats de ces essais sont fournis dans le tableau 4.

**Tableau 4.** HBPM ou fondaparinux versus contrôle, affection médicale aiguë.

Auteurs	Événement thrombo-embolique*		Embolie pulmonaire		Hémorragie majeure		Mortalité	
	HBPM	Contrôle	HBPM	Contrôle	HBPM	Contrôle	HBPM	Contrôle
Dahan, 1986 [19]	4/132	12/131	0/135	3/135	1/135	3/135	1/135	6/135
Samama, MEDENOX 1999 [7]	16/291	43/288	0/360	3/362	6/360	4/362	12/360	16/362
Fraisse, 2000 [20]	13/84	24/85	0/108	0/113	6/108	3/113	18/108	17/113

Leizorovicz, PREVENT 2003 [9]	42/1518	73/1473	5/1759	4/1740	8/1856	0/1850	8/1846	7/1831
Mahé, 2006 [10]	-	-	10/1230	17/1244	1/1230	3/1244	124/1230	128/1244
Lederle, 2006 [11]	5/140	8/140	1/140	3/140	2/140	5/140	13/140	14/140
Cohen, ARTEMIS, 2005 [8]	18/321	34/323	0/425	5/414	1/425	1/414	14/425	25/414
Méta-analyse HBPM vs placebo Wein, 2007 [18]	RR = 0.68 [0.52-0.88] RRR = 32% P Het 0.13		RR = 0.57 [0.25-1.34]  P Het = 0.87				RR = 1.16 [0.85-1.59]  P Het = 0.80	
Méta-analyse HBPM vs placebo Mismetti [16] actualisée 2007 [non publié]	RR = 0.50 [0.40 ; 0.63] RRR = 50% P < 0.001 P Het 0.80		RR = 0.59 [0.32 ; 1.07]  P = 0.08 P Het = 0.55		RR = 1.03 [0.54 ; 1.98]  P = 0.93 P Het = 0.31		RR = 0.91 [0.76 ; 1.10]  P = 0.35 P Het = 0.40	
Méta-analyse HBPM vs placebo Sjalander, 2008 [21]	RR=0.49 [0.38 ;0.64] RRR = 51% P < 0.001 P Het = 0.71		RR=0.52 [0.29 ;0.91] RRR = 48% P = 0.02 P Het = 0.83		RR=1.39 [0.77 ;2.51]  P = 0.28 P Het = 0.25		RR=0.95 [0.79 ;1.14]  P = 0.60 P Het = 0.77	
Fondaparinux versus placebo (1 étude ; N = 845)	RR = 0.53 [0.31 ; 0.92] RRR = 56% P = 0.029		-		RR = 0.98 [0.08 ; 11]  P = 0.98		RR = 0.55 [0.29 ; 1.04]  P = 0.06	

\*événements cliniques uniquement dans les études PREVENT et Lederlé.

La méta-analyse la plus récente montre que les HBPM entraînent une réduction significative de 51% des événements thrombo-emboliques asymptomatiques en fin de traitement (RR = 0.49 ; IC 95% : 0.38-0.64, p < 0.001), ainsi qu'une réduction significative de la même ampleur des embolies pulmonaires cliniques. Cette efficacité n'est pas obtenue au prix d'un surcroît de risque hémorragique. En termes de mortalité, aucune différence n'est observée. Les mêmes résultats sont observés avec le fondaparinux.

Compte tenu d'un effet *a priori* similaire, des méta-analyses ont regroupé HNF, HBPM et fondaparinux afin de gagner en puissance par rapport au contrôle et obtenir ainsi une estimation plus précise du rapport bénéfice-risque. Les résultats sont donnés dans le tableau 5.

**Tableau 5.** Héparines (HNF, HBPM et fondaparinux) versus contrôle, affection médicale aiguë.

Auteurs	Evénements thromboemboliques totaux*	Embolie pulmonaire	Hémorragie majeure	Mortalité
Méta-analyse Mismetti, 2000 [16] N = 15 095	RR = 0.44 [0.29 ; 0.64] RRR = 56% P < 0.001 P Het 0.31	RR = 0.48 [0.34 ; 0.68] RRR = 52% P < 0.001 P Het 0.63	RR = 1.87 [0.94 ; 3.75]  P = 0.08 P Het 0.53	RR = 0.95 [0.84 ; 1.07]  P = 0.40 P Het 0.39
Méta-analyse Dentali 2007, [17] N = 20 695	RR = 0.47 [0.22 ; 1.00] RRR = 53%	RR = 0.43 [0.26 ; 0.71] RRR = 57%	RR = 1.32 [0.73 ; 2.37]	RR = 0.97 [0.79 ; 1.19]

\* événements symptomatiques seulement dans la méta-analyse de Dentali.

On observe une réduction des événements thrombo-emboliques asymptomatiques et des embolies pulmonaires cliniques. De plus, du fait du gain de puissance statistique, une tendance à l'augmentation du risque d'hémorragies majeures est alors suspectée (RR = 1.87 ; IC 95% : 0.94-3.75, p = 0.08). Au total, les HBPM réduisent l'incidence des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires (niveau de preuve 1).

- **HBPM ou HNF ?**

Des comparaisons directes entre HBPM et HNF sont présentées dans le tableau 6.

**Tableau 6.** HBPM versus HNF, affection médicale aiguë.

Auteurs	N	HBPM versus HNF	Comparaison	Diagnostic de l'événement
Poniewierski, 1988 [22]	200 (pts médicaux)	Daltéparine 2 500 vs UFH 5 000 x 2	Double aveugle	ND
Aquino, 1990 [23]	99 (pts âgés)	Nadroparine 3 075 vs HNF 5 000 x 2 ou 3	Ouvert	Echo-doppler
Harenberg, 1990 [24]	166 (pts à risque)	Daltéparine 2 500 vs HNF 5 000 x 3	Double aveugle	Test au fibrinogène marqué + échodoppler
Forette, 1995 [25]	295 (pts à risque et âgés)	Nadroparine 3 075 vs HNF 5 000 x 2 ou 3	Ouvert	Echo-doppler
Harenberg, HESIM, 1996 [26]	1436 (pts à risque)	Nadroparine 3 100 vs HNF 5 000 x 3	Double aveugle	Echo-doppler
Manciet, APTE 1996 [27]	256 (pts à risque et âgés)	Nadroparine 3 075 vs HNF 5 000 x 2		Test au fibrinogène marqué + échodoppler
Lechler, PRIME 1996 [28]	959 (pts à risque)	Enoxaparine 4 000 vs HNF 5 000 x 3	Double aveugle	Echo-doppler
Bergmann, EMSG, 1996 [29]	423 (pts à risque et âgés)	Enoxaparine 2 100 vs HNF 5 000 x 2		Test au fibrinogène marqué
Kleber, PRINCE 1998 [30]	451 (insuffisance cardiaque, ou respiratoire)	Enoxaparine 4 200 vs HNF 5 000 x 3	Ouvert	Phlébographie
Goldhaber, 2000 [31]	325 (soins intensifs)	Enoxaparine 3 000 x 2 vs HNF 5 000 x 2	Ouvert	Echo-doppler

ND : non disponible

Les résultats de ces essais sont fournis dans le tableau 7. Neuf de ces 10 essais ayant comparé une HBPM à l'HNF sont synthétisés par la méta-analyse de Mismetti publiée en 2000 [16]. A ce jour il n'est pas possible de l'actualiser, la seule étude supplémentaire n'a pas été publiée en dehors d'un abstract assez succinct [31]. Cette méta-analyse ne montre pas de réduction significative des événements thrombo-emboliques asymptomatiques et des embolies pulmonaires, même si la tendance est plutôt favorable aux HBPM. Par contre une réduction significative de 52% des hémorragies majeures est observée en faveur des HBPM (RR = 0.48 ; IC 95% : 0.23-1.00, p = 0.049).

Une méta-analyse plus récente, publiée en 2007, n'intègre pas toutes les études présentées ici mais a par contre inclus les études conduites dans l'AVC et l'IDM et les études évaluant le danaparoiide [18]. L'extrapolation est donc plus difficile mais elle est fournie pour des raisons d'exhaustivité.

**Tableau 7.** HBPM versus HNF, médecine.

Auteurs	Evénement thrombo-embolique paraclinique		Embolie pulmonaire		Hémorragie majeure		Mortalité	
	HBPM	HNF	HBPM	HNF	HBPM	HNF	HBPM	HNF
Poniewierski, 1988 [22]	-	-	0/100	0/100	-	-	1/100	0/100
Aquino, 1990 [23]	1/49	1/50	0/49	0/50	0/49	2/50	1/49	2/50
Harenberg, 1990 [24]	3/84	4/82	-	-	0/84	1/82	3/84	1/82
Forette, 1995 [25]	3/146	3/149	0/146	1/149	0/146	4/149	6/146	7/149
Harenberg, HESIM, 1996 [26]	6/726	4/710	5/810	6/780	5/810	4/780	23/810	9/780
Manciet, APTE 1996 [27]	0/129	1/127	-	-	1/129	4/127	8/129	8/127
Lechler, PRIME 1996 [28]	1/477	4/482	0/477	4/482	2/477	9/482	7/477	11/482
Bergmann, EMSG, 1996 [29]	9/207	10/216	1/216	0/223	1/216	2/223	7/216	8/223
Kleber, PRINCE 1998 [30]	19/239	22/212	1/239	1/212	1/332	1/333	28/332	30/333
Goldhaber, 2000 [31]	16%	13%			2%	2%	1%	5%
<i>Méta-analyse Mismetti, 2000 [16]</i>	<i>RR = 0.83 [0.56 ; 1.24]</i>		<i>RR = 0.74 [0.29 ; 1.88]</i>		<i>RR = 0.48 [0.23 ; 1.00]</i>		<i>RR = 1.07 [0.79 ; 1.45]</i>	
<i>N = 4 669</i>	<i>P = 0.37 P Het = 0.93</i>		<i>P = 0.52 P Het = 0.84</i>		<i>P = 0.049 P Het = 0.65</i>		<i>P = 0.64 P Het = 0.47</i>	
<i>Méta-analyse Wein, 2007 [18]</i>	<i>RR = 0.68 [0.52-0.88]</i>		<i>RR = 0.57 [0.25-1.34]</i>		<i>RR = 0.77 [0.50-1.20]</i>		<i>RR = 1.16 [0.85-1.59]</i>	
<i>N = 4 715</i>	<i>RRR = 32% P = 0.004 P Het = 0.61</i>		<i>P = 0.20 P Het = 0.77</i>		<i>P = 0.26 P Het = 0.66</i>		<i>P = 0.34 P Het = 0.33</i>	

Pour des raisons de commodité d'emploi et de sécurité (risque hémorragique et de thrombopénie induite), les HBPM et par extrapolation le fondaparinux, représentent un traitement prophylactique de première intention de la MTEV et sont à préférer à l'HNF (niveau de preuve 2).

### 1.1.2 Durée du traitement prophylactique

Une seule étude a évalué l'intérêt d'une prophylaxie prolongée de 28 jours chez les patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë comprenant notamment des patients présentant un AVC (Tableau 8) [32].

**Tableau 8.** Essai « prophylaxie prolongée » versus « prophylaxie courte ».

Auteurs	N	Deux durées de prophylaxie par HBPM	Comparaison	Diagnostic de l'événement
Hull, EXCLAIM 2007, [32] abstract	4 114	Enoxaparine 4 000 UI 28 jours versus placebo après 10 jours d'enoxyaparine	Double aveugle	Echo-doppler

Les résultats de cette étude sont fournis dans le tableau 9.

**Tableau 9.** Résultats de l'essai « prophylaxie prolongée » versus « prophylaxie courte ».

	Événements thromboemboliques totaux		Événements thromboemboliques symptomatiques		Hémorragie majeure		Mortalité	
	HBPM	Placebo	HBPM	Placebo	HBPM	Placebo	HBPM	Placebo
Hull, EXCLAIM 2007, [32] abstract	2.8%	4.9%	0.3%	1.1%	12/2013 0.6%	3/2027 0.15%	10.1%	8.9%
Résultat	<i>RR = 0.56</i> <i>RRR = 44%</i> <i>P = 0.0011</i>		<i>RR = 0.27</i> <i>RRR = 73%</i> <i>P = 0.0044</i>		<i>RR = 4.00</i> <i>ARR = 300%</i> <i>P = 0.019</i>		<i>RR = 1.13</i> <i>ARR = 13%</i> <i>P = 0.18</i>	

On note une réduction significative des événements thrombo-emboliques veineux, totaux et symptomatiques, mais cette réduction se fait au détriment d'une augmentation significative du risque d'hémorragie majeure (niveau de preuve 2).

## Synthèse et recommandations

### Prévention des thromboses veineuses en cas d'affections médicales aiguës

Chez des patients de plus de 40 ans hospitalisés pour une durée prévue de plus de 3 jours en raison :

- d'une décompensation cardiaque ou respiratoire aiguë ou
- d'une infection sévère, d'une affection rhumatologique inflammatoire aiguë, d'une affection inflammatoire intestinale, quand elles sont associées à un facteur de risque de MTEV notamment : âge > 75 ans, cancer, antécédent thrombo-embolique veineux, traitement hormonal, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, syndrome myéloprolifératif.

un traitement par Héparine Non Fractionnée (HNF) ou par Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) (seules enoxaparine et daltéparine ont l'AMM dans cette indication), ou par fondaparinux est recommandé pour réduire les événements thrombo-emboliques veineux symptomatiques ou non (Grade A).

Par extrapolation, une prophylaxie est proposée chez des patients ayant une affection médicale aiguë comme précédemment définie avec le même degré de sévérité, entraînant une restriction de mobilité de plus de 3 jours et non hospitalisés (Accord professionnel).

Les HBPM et le fondaparinux sont préférés à l'HNF (Grade B), compte tenu :

- d'une plus grande commodité d'emploi (1 injection par jour pour HBPM et fondaparinux, absence de surveillance plaquettaire et absence de sur-risque pour le fondaparinux),
- d'une réduction du risque hémorragique (HBPM),
- d'une réduction du risque de thrombopénie induite (sous HBPM et surtout sous fondaparinux),
- de l'absence de risque hémorragique sous fondaparinux comparé au placebo dans ce contexte médical.

La durée de prescription recommandée est de 7 à 14 jours ([Grade A](#)).

Le rapport bénéfice-risque d'une prophylaxie prolongée (1 mois) est en cours d'évaluation. Une prophylaxie médicamenteuse prolongée systématique ne peut donc pas être recommandée en l'état actuel des connaissances. Au delà de 14 jours, la prophylaxie est suggérée en cas de persistance du risque de MTEV ([Accord professionnel](#)).

Une prophylaxie par compression veineuse élastique (classe 2 française, 15 à 20 mmHg à la cheville) est suggérée dans tous les cas pour la même durée (7 à 14 jours), surtout en cas de contre-indication au traitement médicamenteux ([Accord professionnel](#)).

---

## 1.2 PREVENTION DE LA MTEV EN CAS D'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL ISCHEMIQUE

Plusieurs études ont permis d'estimer l'incidence des événements thrombo-emboliques chez les patients présentant un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. Selon les premiers essais randomisés incluant des groupes de patients sans traitement, l'incidence des thromboses veineuses profondes (TVP) détectées de façon systématique est estimée autour de 70% à 10 jours [33, 34, 35]. Cependant comme il s'agissait d'études anciennes, le diagnostic était basé sur le test au fibrinogène marqué, surestimant probablement le risque d'événement.

Dans des études plus récentes comportant un bras contrôle ou placebo, et où la phlébographie est utilisée pour détecter les événements de façon systématique, l'incidence varie de 10 à 50% [36, 37, 38]. L'incidence des événements cliniques serait d'environ 1% selon l'étude IST (International Stroke Trial) [39].

Il est cependant important de noter que le risque hémorragique majeur et d'hémorragie intracrânienne de base est déjà élevé puisqu'il est estimé entre 1 et 2% en l'absence de traitement anticoagulant dans ces études. L'estimation de l'incidence de la mortalité est très imprécise, variant de 2 à 10% selon les études [33-39].

Il s'agit d'une population à risque thrombo-embolique élevé mais aussi à risque hémorragique élevé pour laquelle le rapport bénéfice-risque des traitements anticoagulants dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux doit être bien évalué. Différents traitements ont ainsi été étudiés :

- l'héparine non fractionnée,
- les HBPM et le danaparoiide,
- l'aspirine.

- **L'héparine non fractionnée (HNF)**

Six essais ont comparé l'HNF à l'absence de traitement [33-35, 39, 40]. Les caractéristiques principales de ces études sont fournies dans le tableau 10. Pour 5 de ces études, une recherche systématique des TVP a été effectuée soit par test au fibrinogène marqué (TFM) soit par écho-doppler, avec ou sans confirmation par phlébographie. L'étude IST [39] ne s'est intéressée qu'aux événements thrombo-emboliques veineux symptomatiques. Toutes ces études ont été conduites en ouvert en dehors de l'étude de Duke [34]. Les durées de traitement allaient de 7 à 14 jours. Enfin, les doses prescrites étaient de 5 000 UI x 3/j hormis dans l'étude IST où la posologie était seulement de 5 000 UI x 2/j [39]. Dans cette étude IST, 19 435 patients présentant un accident vasculaire cérébral ischémique, ont été inclus selon un plan factoriel : les patients ont reçu de l'HNF (5 000 UI ou 12 500 UI x 2/j ou pas d'héparine, associée ou non à 300 mg d'aspirine.

**Tableau 10.** HNF (doses préventives) dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux, AVC.

Auteurs	N	Doses d'HNF	Comparaison	Diagnostic de l'événement
McCarthy, 1977 [33]	32	s.c. 5 000 UI x 3, 14 jours	Ouvert	Test au fibrinogène marqué
Pince, 1981 (non publiée)	80	s.c. 5 000 UI x 3, 10 jours	Ouvert	Test au fibrinogène marqué
Duke, 1983 [34]	65	s.c. 5 000 UI x 3, 7 jours TCA adapté	Double aveugle	Test au fibrinogène marqué
McCarthy, 1986 [35]	305	s.c. 5 000 UI x 3, 14 jours	Ouvert	Test au fibrinogène marqué
Pambianco, 1995 [40]	131	s.c. 5 000 UI x 3, 28 jours TCA adapté	Ouvert	Echographie doppler
IST (HNF prev)* 1997 [39]	14 579	s.c. 5 000 UI x 2, 14 jours	Ouvert	Evénements symptomatiques confirmés

\* dans cette indication de prévention des TVP et des embolies pulmonaires a été écarté le bras HNF 12 500 UI x 2 /j correspondant à un dosage dit « curatif »

Alors même que l'évaluation de l'HNF reste donc assez pauvre en dehors du méga-essai IST, plusieurs méta-analyses ont été réalisées [41, 42] (Tableau 11). La méta-analyse de la Cochrane incluant des patients sous héparine + aspirine n'a pas été retenue car l'objectif principal n'était pas l'évaluation de ces traitements dans la prévention de la MTEV.

La méta-analyse de Kamphuisen [42] montre les éléments suivants :

- on observe une réduction relative significative du risque de thrombose veineuse profonde asymptomatique (donc sans l'étude IST) de 83% sachant qu'une étude (McCarthy 1986 [35]) a un poids important du fait de son effectif (niveau de preuve 2). Or cet essai est en ouvert et utilise le test au fibrinogène marqué comme moyen diagnostique des TVP ;
- concernant l'embolie pulmonaire, l'essai IST a un poids majeur dans la méta-analyse. Cet essai est en ouvert et n'est pas plus convaincant, avec une sous-estimation probable du risque d'embolie pulmonaire ;
- le risque d'hémorragie intracrânienne est multiplié par 1,67 [0.97 ; 2.87] à la limite de la significativité ( $p = 0.08$ ) (Tableau 11). Le résultat est comparable pour les hémorragies majeures avec un RR = 1,58 ; IC 95% : 0.89 ; 2.81.

L'élément important est donc l'augmentation significative et forte du risque d'hémorragies intracrâniennes.

Au total, il est difficile de conclure quant au rapport bénéfice-risque de l'HNF par rapport à l'absence de traitement puisque nous observons :

- une réduction du risque d'événement asymptomatique mais
- des résultats différents sur les embolies pulmonaires cliniques entre les deux méta-analyses et
- une augmentation du risque hémorragique majeur et intracrânien.

Dans cette discussion, le choix du schéma posologique est intéressant entre 5 000 UI x 2/j ou 5 000 UI x 3/j. Malheureusement nous ne disposons pas de comparaison directe entre ces 2 schémas. Une méta-analyse récente ayant comparé ces deux schémas ne fait que reprendre ces comparaisons indirectes et n'amène aucun élément supplémentaire dans cette question non résolue [43].

**Tableau 11.** HNF (doses prophylactiques) versus contrôle, AVC.

Auteurs	TVP asymptomatique		Embolie pulmonaire symptomatique		Hémorragie intracrânienne		Mortalité	
	HNF	Contrôle	HNF	Contrôle	HNF	Contrôle	HNF	Contrôle
McCarthy, 1977 [33]	2/16	12/16	-	-	-	-	3/16	5/16
Pince, 1981 (non publiée)	7/40	14/36	1/40	0/36	-	-	10/40	5/40
Duke, 1983 [34]	0/35	3/30	-	-	0/35	0/30	0/35	1/30
McCarthy, 1986 [35]	32/144	117/161	-	-	-	-	-	-
Pambianco, 1995 [40]	3/64	3/67	2/64	1/67	0/64	0/67	0/64	0/67
IST (HNF preventives)* 1997 [39]	-	-	33/4860	81/9718	35/4860	41/9718	424/4860	905/9718
Méta-analyse Cochrane, 2004 [41]	N = 609 RR = 0.16 [0.11 ; 0.24] RRR = 84% P = 0.0019 P Het < 0.05		N = 19645 RR = 0.69 [0.49;0.96] RRR=31% P = 0.03		N = 19631 RR = 2.69 [1.97;3.67] ARR=167% P < 0.001		N = 19743 RR = 0.97 [0.88 ; 1.07]  P = 0.67 P Het = 0.27	
Méta-analyse Kamphuisen, 2007 [42]*	N = 533 OR = 0.17 [0.11 ; 0.26]		N = 9846 OR = 0.83 [0.53 ; 1.31]		N = 9902 OR = 1.67 [0.97 ; 2.87]			

\* le groupe contrôle recevant de l'aspirine est exclu de l'étude IST dans la méta-analyse de Kamphuisen

- **Les HBPM et le danaparoïde**

Quatre essais de petite taille (environ 50 patients par bras) ont comparé une HBPM ou le danaparoïde (ORG10172) à dose prophylactique (Lindenström, non publié) au placebo, dans la survenue d'une thrombose veineuse profonde asymptomatique des membres inférieurs [36, 37, 38] (Tableau 12). Les essais étant plus récents qu'avec l'HNF, ils étaient conduits en double aveugle.

Deux autres essais [44, 45] ont comparé une HBPM au placebo avec la mortalité ou la dépendance à 6 mois comme critère de jugement principal, soit un critère clinique sur lequel il a été montré un effet significatif de l'HBPM. La survenue d'une thrombose veineuse symptomatique confirmée des membres inférieurs était un critère secondaire.

**Tableau 12.** Essais randomisés évaluant une HBPM ou le danaparoïde à doses préventives dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux, AVC.

Auteurs	N	HBPM	Comparaison	Diagnostic de l'événement
Prins, 1989 [36]	60	Daltéparine 2 500 UI x 2, 14 jours	Double aveugle	Test au fibrinogène marqué + phlébographie
Sandset, 1990 [37]	92	Daltéparine 4 250 UI, 14 jours	Double aveugle	Phlébographie ou échodoppler
Lindenström, 1991 [non publié]	50	Tinzaparine 3500 UI, 14 jours	Double aveugle	nd

Turpie, 1987 [38]	75	Org10172 750 UI x 2, 14 jours	Double aveugle	Test au fibrinogène marqué + phlébographie
Kay, FISS (doses préventives), 1995 [44]	206*	Nadroparine 4 100 UI x 1 prise	Double aveugle	Morbi-mortalité
Hommel, FISS-BIS (doses préventives), 1998 [45]	397*	Nadroparine 86 UI/kg, 10 jours	Double aveugle	Mortalité

\* pour cette comparaison ; nd : non disponible

Au total, le nombre de patients étudiés est relativement faible. Les résultats de ces études et des méta-analyses HBPM versus contrôle qui en ont été faites, fournis dans le tableau 13, sont donc peu informatifs et peuvent être résumés de la façon suivante. Il existe :

- une réduction significative des TVP asymptomatiques de 50% environ, sans effet significatif sur les événements symptomatiques,
- une tendance non significative à une augmentation du risque hémorragique majeur et intracrânien, sans effet sur la mortalité,
- une tendance non significative à une réduction du risque thrombo-embolique veineux, symptomatique ou non.

**Tableau 13.** HBPM (doses prophylactiques) versus contrôle, AVC.

Auteurs	Événement thromboembolique*		Hémorragie majeure		Hémorragie intracrânienne		Mortalité (en fin de traitement)	
	HBPM	Contrôle	HBPM	Contrôle	HBPM	Contrôle	HBPM	Contrôle
Prins, 1989 [36]	6/30	15/30	1/30	0/30	1/30	0/30	9/30	4/30
Sandset, 1990 [37]	15/42	17/50	2/52	1/51	2/50	1/53	5/52	1/51
Lindenstöm, 1991 [non publié]	2/20	4/30					14/20	17/30
Turpie, 1987 [38]	2/50	7/25	1/50	0/25	1/50	0/25	1/50	2/25
Kay, FISS (doses préventives), 1995 [44]	0/101	1/105	1/101	1/105	0/101	1/105	8/101	8/105
Hommel, FISS-BIS (doses préventives), 1998 [45]	9/272	3/125			10/272	4/125		
<i>Méta-analyse Bath, 2000 [46]</i>	OR = 0.52 [0.23 ; 1.18]				OR = 1.36 [0.56 ; 3.33]		OR = 1.10 [0.58 ; 1.74]	
<i>Méta-analyse Kamphuisen, 2007 [42]</i>	OR = 0.34 [0.19 ; 0.59]		OR = 1.44 [0.13 ; 16]		OR = 1.39 [0.53 ; 3.67]			

\* événements cliniques dans FISS [44] et FISS-BIS [45]

Afin d'augmenter la puissance de ces comparaisons détaillées ci-dessus, des méta-analyses combinant les études HNF versus contrôle et HBPM versus contrôle dans cette indication ont été réalisées [42, 46]. Dans la méta-analyse la plus récente [42], l'utilisation d'HNF ou d'HBPM à doses prophylactiques montre :

- une réduction significative du risque de maladie thrombo-embolique veineuse symptomatique ou non de 79% [70-86%] ( $p < 0.0001$ , 914 patients),
- une réduction de 30% des embolies pulmonaires cliniques ( $p = 0.07$ , 10 681 patients),
- une augmentation de 52% du risque d'hémorragie intracrânienne ( $p = 0.08$ , 10 696 patients).

Ces résultats sur le rapport bénéfice-risque de doses prophylactiques d'HNF ou d'HBPM semblent justifier la nécessité d'une prophylaxie systématique de la MTEV dans le cadre des AVC ischémiques. A l'inverse, ces méta-analyses montrent que des doses plus élevées d'héparine entraînent une réduction

significative des TVP asymptomatiques (réduction relative du risque de 93% [71-98%], au prix d'une augmentation significative des hémorragies intracrâniennes (RR = 2.01 ; IC 95% : 1.02-3.96), excluant toute prescription de ces posologies élevées dans cette indication de prévention de la MTEV.

- **L'aspirine**

Dans l'étude IST publiée en 1997 [39], la fréquence de l'embolie pulmonaire symptomatique dans les 14 premiers jours est de 0,6% dans le groupe recevant 300 mg d'aspirine contre 0,8% dans le groupe sans aspirine, sachant que la moitié de ces patients recevaient également de l'héparine. Une comparaison simple entre le groupe aspirine seule et le groupe non traité n'est malheureusement pas disponible. Dans le Chinese Acute Stroke Trial (CAST) [47], la fréquence de l'embolie pulmonaire symptomatique à 1 mois est de 0,1% dans le groupe recevant 160 mg d'aspirine contre 0,2% dans le groupe placebo (RR = 0,60 ; IC 95% : 0.29 ; 1.22 ; P = 0.16).

A ce jour, il n'existe donc pas de preuve pour une efficacité de l'aspirine pour la prévention de la MTEV dans l'AVC.

- **Héparines ou aspirine ?**

Deux essais ont comparé l'HNF à l'aspirine et deux essais ont comparé une HBPM à l'aspirine. Un seul avait comme critère principal la prévention des événements thrombo-emboliques veineux mais cet essai n'est pas publié, et les informations sur les méthodes diagnostiques utilisées sont manquantes. Les caractéristiques de ces études sont fournies dans le tableau 14.

**Tableau 14.** HNF ou HBPM versus aspirine, AVC.

Auteurs	N	Héparine versus aspirine	Comparaison	Diagnostic de l'événement
IST, 1997 [39]	4858*	HNF 5 000 x 2 versus aspirine 300 mg, 14 jours	Ouvert	Morbi-mortalité
PINCE, 1981 [non publié]	80	HNF 5 000 x 3 versus aspirine 333 mg + Dipyridamole 75 mg x 3, 10 jours	Ouvert	TVP : nd
Berge, HAEST 2000 [48]	449	Daltéparine 100 UI x 2 versus aspirine 160 mg, 14 jours	Double aveugle	Récidive d'AVC
Bath, TAIST 2001 [49]	998*	Tinzaparine 100 UI / kg x 1 versus aspirine 300 mg, 10 jours	Double aveugle	Dépendance fonctionnelle

\*pour cette comparaison ; nd : non disponible

Dans l'étude HAEST ayant inclus 449 patients présentant un AVC sur fibrillation auriculaire non rhumatismale, les doses d'HBPM étaient curatives [48].

Pour l'étude TAIST [49], 2 doses de tinzaparine ont été comparées à l'aspirine (anti-Xa 175 UI /kg/j chez 487 patients, anti-Xa 100 UI IU/kg/j chez 508 patients, aspirine 300 mg/j chez 491 patients). Seul le groupe de tinzaparine correspondant à un dosage prophylactique c'est à dire 100 UI/kg/j a été considéré ici puisque l'on s'intéresse à la prévention des événements thrombo-emboliques veineux.

Les résultats de ces études et la méta-analyse réalisée par la Cochrane en 2002 [50] sont résumés dans le tableau 15. On notera que cette méta-analyse regroupe également des doses élevées d'héparine. Compte tenu des doses utilisées, les effets du traitement héparinique ont probablement été majorés. On note ainsi une réduction significative des événements thrombo-emboliques veineux symptomatiques ou non, associée à une augmentation significative du risque hémorragique sous héparine.

**Tableau 15.** HNF ou HBPM versus aspirine, AVC

Auteurs	TVP symptomatique et asymptomatique		Embolie pulmonaire		Hémorragie intracrânienne		Mortalité (fin de traitement)	
	Héparine	Aspirine	Héparine	Aspirine	Héparine	Aspirine	Héparine	Aspirine
IST, 1997 [39]	-	-	20/2429	18/2429	16/2429	13/2429	230/2429	226/2429
PINCE, 1981 [non publié]	-	-	1/40	1/35			10/40	7/35
Berge, HAEST 2000 [48]	1/224	4/225	0/224	1/225	6/224	4/225	21/224	16/225
Bath, TAIST 2001 [49]	3/507	9/491	4/507	2/245	3/507	1/491	28/507	9/246
<i>Méta-analyse Cochrane, 2005 [50]</i>	<i>OR = 0.19 [0.07 ; 0.58]</i>		<i>OR = 0.85 [0.55 ; 1.32]</i>		<i>OR = 2.27 [1.49 ; 3.46]</i>		<i>OR = 1.10 [1.01 ; 1.21]</i>	
	<i>RRR = 81%</i>		<i>P = 0.50</i>		<i>ARR = 127%</i>		<i>ARR = 10%</i>	
	<i>P = 0.003</i>		<i>P Het = 0.89</i>		<i>P &lt; 0.0001</i>		<i>P = 0.03</i>	
<i>N = 11721</i>	<i>P Het = 0.44</i>				<i>P Het = 0.31</i>		<i>P Het = 0.92</i>	

Le fait remarquable de cette analyse concerne la réduction significative de 10% de la mortalité globale avec l'aspirine. Cet effet est vraisemblablement lié à son action antiplaquettaire sur les événements cardiovasculaires artériels, dans la mesure où l'aspirine n'a pas ou peu d'effet sur les événements thrombo-emboliques veineux [48, 49]. Cet effet artériel est largement démontré [51].

Au vu de l'ensemble des résultats présentés ci-dessus, il est donc légitime de préconiser de l'aspirine dans cette indication afin de réduire le risque cardiovasculaire artériel, la prévention du risque thrombo-embolique veineux relevant d'une prescription héparinique à faible dose pour limiter le risque hémorragique.

- **HBPM ou HNF ?**

Trois essais ont comparé une HBPM à dose prophylactique à une HNF [52, 53, 54] (Tableau 16). Notons que l'essai le plus récent (PREVAIL), ayant inclus plus de 1 700 patients, a comparé l'énoxaparine à l'HNF administrée à la dose de 5 000 UI x 2 [54], alors que les deux autres essais ont utilisé l'HNF à la posologie de 5 000 UI x 3 [52, 53].

**Tableau 16.** Essais HBPM versus HNF, AVC.

Auteurs	N	HBPM versus HNF	Comparaison	Diagnostic de l'événement
Hillbom, 2002 [52]	212	Enoxaparine 4 000 UI versus HNF 5 000 x 3	Double aveugle	Phlébographie
Diener, 2006 [53]	545	Certoparine 3 000 UI versus HNF 5 000 x 3	Double aveugle	TVP clinique confirmée par écho-doppler
Sherman, PREVAIL, 2007 [54]	1 762	Enoxaparine 4 000 UI versus HNF 5 000 x 2	Ouvert	Phlébographie, ou écho-doppler si impossible

Les résultats restent comparables lorsque l'on considère tous les essais quelle que soit l'HBPM (Tableau 17). Une méta-analyse récente de ces 3 essais montre une réduction significative de 46% du risque de TVP détectée de façon systématique en fin de traitement par HBPM versus HNF [55]. Cependant, les résultats nettement en faveur des HBPM sur le risque d'embolie pulmonaire sont imprécis et méritent d'être confirmés. Ces résultats ne montrent pas d'augmentation significative du risque hémorragique sous HBPM par rapport à l'HNF.

**Tableau 17.** Résultats des essais HBPM versus HNF, AVC.

Auteurs	Événement thromboembolique		Embolie pulmonaire		Hémorragie majeure		Mortalité	
	HBPM	HNF	HBPM	HNF	HBPM	HNF	HBPM	HNF
Hillbom, 2002 [52]	19/106	29/106	2/106	5/106	1/106	0/106	21/106	28/106
Diener, 2006 [53]	18/272	24/273	0/272	1/273	3/272	5/273	21/272	15/273
Sherman, PREVAIL, 2007 [54]	68/666	121/669	1/666	6/669	7/877	0/872	50/884	47/878
<i>Méta-analyse Shorr, 2008 [55] N = 2028</i>	<i>OR = 0.54 [0.41 ; 0.70] RRR = 46% P &lt; 0.001 P Het = 0.56</i>		<i>OR = 0.26 [0.07; 0.95] RRR = 46% P = 0.042 P Het = 0.79</i>		<i>OR = 1.31 [0.63; 2.71] P = 0.47 P Het = 0.45</i>		<i>RR = 0.97 [0.69; 1.33] P = 0.63</i>	

En dehors de ces essais HBPM versus HNF, le danaparoïde a également été comparé à l'HNF dans 4 essais [56, 57, 58], dont un non publié (Hagelucken et al) et les caractéristiques de ces études sont fournies dans le tableau 18.

**Tableau 18.** Danaparoïde versus HNF, AVC.

Auteurs	N	Danaparoïde versus HNF	Comparaison	Diagnostic de l'événement
Hossman 1988 [56]	82	Org 10172 versus HNF 5 000 x 2, 10 jours	Ouvert, évaluation à l'aveugle	Test au fibrinogène marqué + phlébographie
Hagelucken, 1992 [non publié]	145	Org 10172 375, 750, 1250 U x1 versus HNF 5 000 x 2, 9-11 jours	Ouvert, évaluation à l'aveugle	Test au fibrinogène marqué + phlébographie
Turpie, 1992 [56]	87	Org 10172 versus HNF 5 000 x 2, 14 jours	Double aveugle	Test au fibrinogène marqué ou pléthysmographie + phlébographie
Dumas, 1994 [57]	179	Org 10172 versus HNF 5 000 x 2, 9-13 jours	Ouvert	Test au fibrinogène marqué + phlébographie

La méta-analyse actualisée de la Cochrane [59] portant sur ces 4 études montre que le danaparoïde est associé à une réduction du risque de thrombose veineuse par rapport à l'HNF (OR = 0,52 ; IC 95% : 0,31-0,86, p = 0.01) (Tableau 19). Le nombre d'hémorragies pendant la période de traitement est trop faible pour permettre une analyse du rapport bénéfice-risque.

Les comparaisons d'HBPM ou du danaparoïde à l'HNF semblent montrer que les produits entraînant une inhibition plus sélective des facteurs de la coagulation sont plus efficaces, sans augmentation du risque hémorragique. Par ailleurs, ils présentent également un risque iatrogène réduit, notamment en termes de thrombopénie induite.

**Tableau 19.** Danaparoïde versus HNF, AVC.

Essai	Événement thrombo-embolique		Embolie pulmonaire		Hémorragie majeure		Mortalité	
	Danaparoïde	HNF	Danaparoïde	HNF	Danaparoïde	HNF	Danaparoïde	HNF
Hossman 1988 [56]	5/56	6/26	0/56	0/26	2/56	1/26	7/56	2/26
Hageluken, 1992 [non publié]	19/118	5/27	1/118	1/27	5/118	1/27	18/118	6/27
Turpie, 1992 [56]	4/45	13/42	0/45	1/42	4/45	2/42	9/45	9/42
Dumas, 1994 [57]	13/89	17/90	4/89	4/90	2/89	3/90	17/89	11/90
Méta-analyse Cochrane 2005 [59]	OR = 0.52 [0.31 ; 0.86] RRR = 48% P = 0.01 PHet = 0.27		OR = 0.64 [0.18 ; 2.21] P = 0.50 PHet = 0.39		OR = 1.12 [0.43 ; 2.94] P = 0.80 PHet = 0.73		OR = 1.16 [0.69 ; 1.94] P = 0.60 PHet = 0.48	

## Synthèse et recommandations

### Prévention des thromboses veineuses en cas d'accident vasculaire cérébral

Pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire, chez des patients ayant un AVC ischémique, un traitement par aspirine est recommandé à la phase aiguë ([Grade A](#)), mais n'a pas ou peu d'effet sur le risque thrombo-embolique veineux.

Pour réduire le risque de MTEV, l'HNF ou les HBPM à dose prophylactique sont recommandées à la phase aiguë de l'AVC ischémique en association avec l'aspirine ([Grade A](#)). Compte tenu d'une moindre efficacité, l'HNF représente une alternative de seconde intention ([Grade B](#)).

La durée de traitement recommandée est de 14 jours ([Grade A](#)). La poursuite systématique d'une prophylaxie au-delà de 2 semaines n'est pas justifiée à ce jour ([Accord professionnel](#)). Seule la prescription d'un agent antiplaquettaire est recommandée systématiquement au-delà de ce délai ([Grade A](#)).

Une prophylaxie par compression veineuse élastique (classe 2 française, 15 à 20 mmHg à la cheville) est suggérée dans tous les cas, surtout en cas de contre-indication au traitement médicamenteux ([Accord professionnel](#)).

### 1.3 PREVENTION DE LA MTEV AU DECOURS D'UNE HEMORRAGIE INTRACRANIENNE

Est exclue de ce chapitre la prévention de la MTEV post-opératoire en neuro-chirurgie.

#### 1.3.1 Estimation de l'incidence des thromboses chez les patients présentant une hémorragie intracrânienne

Les données de la littérature permettant l'estimation de l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux et le risque de récurrence hémorragique sont pauvres chez les patients présentant une hémorragie intracrânienne.

En l'absence de traitement préventif, l'incidence des événements asymptomatiques serait de 52% à J10 mais l'estimation concerne seulement 23 patients [60, 61]. Pour les événements cliniques, l'incidence a été estimée à 4.9% dans une cohorte historique ayant inclus 429 patients avec un AVC hémorragique, sachant néanmoins qu'un tiers des patients recevait un traitement anticoagulant ou antithrombotique préventif [62].

Ce risque est également associé à un risque de récurrence d'hémorragie intracrânienne important, même en l'absence de traitement antithrombotique, risque estimé entre 5% [63, 64, 65] et plus de 20% [66, 67] selon les études. Le risque de décès est également élevé, de 3.2% par an pour les décès d'origine vasculaire [68] à 20% dans certaines études, même chez des patients bénéficiant d'un traitement par compression élastique [69].

#### 1.3.2 Evaluation des traitements anticoagulants dans la prévention de la MTEV chez les patients présentant une hémorragie intracrânienne

- **Etudes randomisées disponibles avec les anti-aggrégants plaquettaires**

La plupart des essais ont évalué l'efficacité d'un traitement anti-aggrégant plaquettaire (AAP), mais les données quant à la prévention des événements thrombo-emboliques ne sont pas disponibles, l'objectif étant principalement de prévenir la récurrence de l'événement vasculaire. On dénombre à ce jour 4 études (Tableau 20), qui ont été synthétisées dans une méta-analyse publiée en 2002 [70], ayant également intégré les données individuelles des sous-groupes AVC hémorragiques des études IST [39] et CAST [47].

**Tableau 20** : Description des études AAP versus contrôle ou placebo chez des patients ayant une hémorragie intracrânienne.

Essai	N	AAP versus contrôle	Plan expérimental	Début du traitement	Suivi
Shaw 1985 [63]	677 patients	Dipyridamole 100 mg po ou 10 mg iv versus contrôle	Ouvert		3 mois
Mendelow 1982 [64]	53 patients	Aspirine 300 mg x 2 versus placebo	Double aveugle	J 3	3 mois
Ono 1984 [71]	135 patients	Ticlopidine 100 mg x 3 versus placebo	Double aveugle		3 mois
Suzuki 1989 [65]	285 patients	Aspirine versus placebo	Double aveugle		1 mois
IST 1997 [39]	599 patients	Aspirine 300 mg +/- héparine versus contrôle	Sous-groupe Ouvert		6 mois
CAST 1997 [47]	174 patients	Aspirine 160 mg versus contrôle	Sous-groupe Ouvert		Sortie

La méta-analyse de Keir ne permet pas de mettre en évidence une réduction des décès toutes causes. Aucune conséquence n'est à déplorer sur les récurrences d'hémorragie intracrânienne (Tableau 21) (niveau de preuve 2).

**Tableau 21** : Comparaison AAP versus contrôle ou placebo, hémorragie intracrânienne.

Essai	Événements thrombo-emboliques		Décès		Récidive d'hémorragie intracrânienne	
	AAP	Contrôle	AAP	contrôle	AAP	contrôle
Shaw 1985 [63]	-	-	36/336	41/341	52/336	56/341
Mendelow 1982 [64]	-	-	5/27	5/26	3/27	3/26
Ono 1984 [71]	-	-	3/65	9/68	-	-
Suzuki 1989 [65]	-	-	-	-	7/139	3/72
Sous-groupe IST 1997 § [39]	-	-	42/308	38/291	18/308	13/291
Sous-groupe CAST 1997 § [47]	-	-	3/90	6/84	9/90	12/84
<i>Méta-analyse Keir 2002 [70]*, N = 2043</i>			<i>OR = 0.85 [0.63 ; 1.14] P = 0.30</i>		<i>OR = 1.00 [0.73 ; 1.36] P = 1.00</i>	

\* a également inclus 2 études post-chirurgie  
§ données individuelles fournies dans [70]

- **Études randomisées disponibles avec les héparines**

Une seule étude de petite taille a évalué l'efficacité de l'HNF dans la prévention de la MTEV chez des patients ayant une hémorragie intracrânienne [60, 61]. Les données de cette étude ont été combinées avec le sous-groupe d'AVC hémorragique de l'étude IST [39] au cours de la méta-analyse de Keir [70] (Tableau 22). De plus, une étude a évalué l'efficacité d'une HBPM [72].

**Tableau 22** : Description des études HNF et HBPM versus contrôle ou placebo chez des patients ayant une hémorragie intracrânienne.

Essai	N	HNF versus contrôle	Plan expérimental	Début du traitement	Suivi
Dickmann 1988, Boeer 1991 [60,61]	46 patients	HNF 5000 x 3 versus contrôle	Ouvert		nd
IST 1997 [39]	599 patients	Aspirine 300 mg ± héparine versus contrôle	Sous groupe Ouvert		6 mois
Siironen 2003 [72]	170 patients	Enoxaparine 4000 UI sc versus placebo	Double aveugle	J1	3 mois

La méta-analyse de Keir n'a pas estimé l'efficacité de l'HNF en termes d'événements thrombo-emboliques car une seule étude était disponible [60, 61]. Même en synthétisant les données HNF et HBPM, il n'est pas possible de montrer de réduction significative des événements thrombo-emboliques (Tableau 23).

La méta-analyse de Keir ne montre pas de bénéfice en termes de mortalité, mais une augmentation du risque de récurrence d'hémorragie intracrânienne sous HNF (OR = 2.00 ; IC 95% : 0.86-4.70), résultat cependant non significatif).

Les données actuelles de la littérature ne permettent de préconiser l'utilisation d'un traitement anticoagulant à doses prophylactiques dans cette indication (niveau de preuve 2).

**Tableau 23** : Comparaison HNF et HBPM versus contrôle ou placebo, hémorragie intracrânienne.

Essai	Événements thrombo-emboliques		Décès		Récidive d'hémorragie intracrânienne	
	héparine	contrôle	héparine	contrôle	héparine	contrôle
Dickmann 1988, Boer 1991 [60,61]	9/23	10/23	5/23	4/23	1/23	3/23
Sous-groupe IST 1997 § [39]	-	-	5/310	6/289	14/310	4/289
Siironen 2003 [72]	1/85	4/85	7/85	4/85	2/85	0/85
<i>Comparaison HNF vs contrôle, Meta-analyse Keir 2002, N=645 [70]</i>	-		OR = 0.96 [0.38 ; 2.40] P = 0.90		OR = 2.00 [0.86 ; 4.70] P = 0.11	
<i>Comparaison héparines versus contrôle, sans le sous-groupe IST, N=216</i>	RR = 0.80 [0.41 ; 1.54] P = 0.27		RR = 1.48 [0.64 ; 3.42] P = 0.69		RR = 0.70 [0.12 ; 4.15] P = 0.18	

§ données individuelles fournies dans [70]

- **Études randomisées disponibles avec la compression pneumatique intermittente (CPI)**

Deux études avec l'HNF et l'HBPM ont été conduites spécifiquement chez des patients ayant une hémorragie intracrânienne [73, 74] (Tableau 24).

**Tableau 24** : Description des études compression pneumatique intermittente (CPI) versus contrôle chez des patients ayant une hémorragie intracrânienne.

Essai	N	CPI versus contrôle	Plan expérimental	Diagnostic de la MTEV	Suivi
Turpie 1977 [73]	161 patients	CPI versus contrôle	Ouvert	TFM*	14 jours
VICTORIAh, Lacut 2005 [74]	151 patients	CPI + chaussettes de compression versus chaussettes de compression	Ouvert	Echo-doppler	1 et 3 mois

\* TFM : Test au fibrinogène marqué

**Tableau 25** : Comparaison compression pneumatique intermittente (CPI) versus contrôle, hémorragie intracrânienne.

Essai	Événements thrombo-emboliques		Décès		Récidive d'hémorragie intracrânienne	
	CPI	contrôle	CPI	contrôle	CPI	contrôle
Turpie 1977 [73]	1/65	12/63	9/82	13/79	-	-
VICTORIAh, Lacut 2005 [74]	3/74	11/77	6/74	8/77	-	-
<i>Comparaison IPC versus contrôle, N=312</i>	RR = 0.20 [0.07 ; 0.58] P = 0.003		RR = 0.71 [0.38 ; 1.32] P = 0.28			

Une réduction significative de 80% des événements thrombo-emboliques asymptomatiques est observée

( $p = 0.003$ ) (Tableau 25). Dans l'étude Turpie [73], des patients ayant eu une craniotomie ont été inclus. Si on ne prend en compte que les patients médicaux, les résultats restent inchangés (RR = 0.27 ; IC 95% : 0.09-0.85). Aucune différence n'est mise en évidence sur la mortalité, mais la puissance statistique de la comparaison est faible avec 312 patients.

Compte tenu des résultats observés en termes d'événements thrombo-emboliques, les moyens physiques de prévention peuvent être préconisés dans cette indication (niveau de preuve 2).

Cependant, ces résultats étayés par ceux des études réalisées dans l'AVC ischémique et synthétisés dans la méta-analyse de la Cochrane [75] ayant inclus 2 études (123 patients) ne permettent pas de démontrer une réduction significative des thromboses veineuse profondes asymptomatiques en fin de traitement (OR = 0.54 ; IC 95% : 0.15-1.57).

---

## Synthèse et recommandations

### Prévention des thromboses veineuses au décours d'une hémorragie intracrânienne

En cas d'hémorragie intracrânienne et pour la prévention de la MTEV :

- il est recommandé d'utiliser en première intention un dispositif de compression pneumatique intermittente ([Grade B](#)),
- en cas de non-disponibilité de ce dispositif, une compression veineuse est recommandée par extrapolation à la prévention en milieu médical hors hémorragie intracrânienne ([Accord professionnel](#)),
- il n'est pas recommandé de prescrire en première intention un traitement anticoagulant à doses prophylactiques ([Grade B](#)) ; ce traitement pourra être prescrit en 2<sup>nde</sup> intention une fois le phénomène hémorragique stabilisé ([Accord professionnel](#)).

---

#### 1.4 PREVENTION DES THROMBOSES SUR CATHETER EN CANCEROLOGIE

##### 1.4.1 Estimation de l'incidence des thromboses sur cathéter, sans traitement anticoagulant, chez les patients cancéreux

Par cathéter, nous entendons ici chambres de perfusion.

Plusieurs revues de la littérature permettent d'estimer l'incidence des thromboses sur cathéter sans traitement. Selon la revue publiée par Klerk en 2003, l'incidence des thromboses sur cathéter veineux pour chimiothérapie chez les patients cancéreux est estimée entre 0 et 20% [76].

Dans le même sens, Verso fournit une estimation de l'incidence des thromboses sur cathéter de l'ordre de 4-5% (0 à 28% selon les études) lorsqu'elles sont symptomatiques, et de 30% (27 à 66%) lorsqu'elles sont détectées de façon systématique par phlébographie [77].

Ces données sont confirmées par les études cliniques comportant un bras contrôle ou placebo, avec une incidence pondérée estimée à  $10,9\% \pm 10$ . L'incidence des embolies pulmonaires symptomatiques serait comprise entre 15 et 25% [78].

Les principales causes invoquées sont l'agression veineuse lors de la mise en place du cathéter, la position du cathéter [79, 80, 81] et l'état d'hypercoagulabilité chez les patients cancéreux.

#### 1.4.2 Evaluation des traitements anticoagulants dans la prévention des thromboses sur cathéter chez les patients cancéreux

- **Etudes randomisées disponibles avec les AVK**

Plusieurs études ont évalué un AVK, la warfarine, prescrite à faible dose fixe de 1 mg. Les résultats de ces études sont fournis Tableau 26. Les critères d'évaluation de ces études sont hétérogènes, correspondant soit à des événements thrombo-emboliques (ETE) systématiquement recherchés par un examen paraclinique (phlébographie, échographie) en fin de traitement, soit à des événements symptomatiques objectivement confirmés. Dans certains cas, cette hétérogénéité explique une certaine discordance dans les résultats observés.

**Tableau 26.** Description des études randomisées évaluant l'effet des AVK dans la prévention des ETE.

Auteurs	Plan expérimental	Population	Localisation du cathéter	Diagnostic de TVP
Bern, 1990 [78]	Warfarine 1 mg versus contrôle	Oncologie	Sous-clavière	Phlébographie systématique
Park, 1999 [82] Abstract	Warfarine 1 mg versus contrôle			
Heaton, 2002 [83]	Warfarine 1 mg versus placebo	Hémato-oncologie		Symptomatique : EP et cathéter non perfusable
Couban, 2005 [84]	Warfarine 1 mg versus placebo	Oncologie	Sous-clavière, jugulaire, bras	Symptomatique : thrombose du cathéter
Young, WARP 2009 [85]	Warfarine 1 mg versus contrôle	Oncologie		Symptomatique : thrombose du cathéter

L'utilisation d'un traitement AVK entraîne une réduction non significative de l'incidence des événements thrombo-emboliques par rapport à l'absence de traitement (RR = 0.69 ; IC95% : 0.39- 1.23, Tableau 27) (niveau de preuve 2). Cette réduction des événements s'accompagne d'une augmentation, certes non significative des hémorragies majeures (RR = 2.42 ; IC 95% : 0.47-12.5), mais cet effet négatif éventuel est vraisemblablement en rapport avec le fait que les INR observés sous warfarine, même prescrite à faible dose fixe de 1 mg, peuvent être élevés, avec dans certaines séries près de 20% des patients avec un INR supérieur à 3 [86].

**Tableau 27.** AVK versus contrôle dans la prévention des thromboses sur cathéter en cancérologie.

Auteurs	AVK versus pas d'anticoagulation	Événement thromboembolique		Hémorragie majeure		Retrait cathéter		Mortalité	
		AVK	Contrôle	AVK	Contrôle	AVK	Contrôle	AVK	Contrôle
Bern, 1990 [78]	Warfarine vs contrôle N = 82	4/42 9.5%	15/40 37.5%	0/42	0/40	-	-	12/42 28.6%	14/40 35.0%
Park, 1999 [82] Abstract	Warfarine vs contrôle N = 80	5/39 12,8%	12/41 29,3%	-	-	-	-	-	-
Heaton, 2002 []	Warfarine vs contrôle N = 88	8/45 17.8%	5/43 11.6%	-	-	-	-	-	-
Couban, 2005 [84]	Warfarine vs contrôle N = 255	6/130 4.6%	5/125 4.0%	0/130 0%	3/125 2.4%	33/130 25.4%	29/125 23.2%	22/130 16.9%	21/125 16.8%
Young, WARP 2009 [85]	Warfarine vs contrôle N = 811	20/408 4.9%	24/403 5.9%	7/408 1.7%	1/403 0.2%	-	-	5/191 2.6%	2/191 1.0%

Total	1 316 patients	RR = 0.69 [0.39 ; 1.23] P = 0.21 Random model	RR = 2.42 [0.47 ; 12.5] P = 0.29 P Het = 0.16	RR = 1.09 [0.71 ; 1.69] P = 0.68	RR = 0.95 [0.62 ; 1.45] P = 0.82 P Het = 0.75
-------	----------------	--	--	--	--

Par la présence de métastases hépatiques et l'insuffisance hépatique qui peut en résulter, ces INR élevés sont en partie expliqués par des interactions entre chimiothérapie et AVK, comme cela a été montré avec le 5 fluoro-uracil dans 4 études où l'INR est noté supérieur à 1,5 chez 30 à 50% des patients et supérieur à 3 chez environ un patient sur 6. Les accidents hémorragiques sont le fait des INR élevés et sont notés dans 3 à 8% des cas (Tableau 28). Aucune différence n'est notée sur la mortalité.

**Tableau 28.** Interférences AVK 5-FU dans la prévention des thromboses sur cathéter en cancérologie.

Auteurs	Type essai	AVK	INR > 1,5	INR > 3	Hémorragie
Masci, 2003 [86]	Rétrospectif	Warfarine 1 mg/j N = 95	33%	19%	8%
Magagnoli, [87]	2003 Rétrospectif	Warfarine 1 mg/j N = 50	50%	16%	6%
Magagnoli, [88]	2005 Prospectif	Warfarine 1 mg/j N = 94	40%	NP	7%
Magagnoli, [89]	2006 Prospectif	Warfarine 1 mg/j N = 247	42%	NP	3%

Compte tenu de l'absence de démonstration d'un bénéfice sur les TVP, d'un surcroît possible de risque hémorragique et de la possibilité de surdosage malgré l'emploi de très faibles doses, il n'est pas recommandé de prescrire une prophylaxie des thromboses sur cathéter central chez les patients cancéreux avec la warfarine prescrite à faible dose fixe de 1 mg (niveau de preuve 1).

- **Etudes randomisées disponibles avec les héparines**

Plusieurs études ont comparé un traitement par HNF ou HBPM prescrites à dose prophylactique par rapport à l'absence de traitement ou à un placebo (Tableau 29). Les résultats de ces études sont fournis tableau 30.

**Tableau 29.** Description des études randomisées évaluant l'effet de l'HNF et des HBPM dans la prévention des thromboses sur cathéter chez les patients cancéreux.

Auteurs	Plan expérimental	Population	Localisation du cathéter	Diagnostic de TVP
Monreal, 1996 [90]	Daltéparine 2 500 UI versus contrôle	Oncologie	Sous-clavière	Phlébographie systématique
Abdelkefi, 2004 [91]	HNF 100 UI/kg x 1 / jour versus placebo	Hématologie	Sous-clavière	Echo-doppler systématique
Verso, 2005 [92]	Enoxaparine 4 000 UI versus placebo	Oncologie	Sous-clavière principalement	Phlébographie systématique
Karhaus, 2006 [93]	Daltéparine 5 000 UI versus placebo	Oncologie	ND	Symptomatique : cathéter non perfusable
Niers 2007 [94]	Nadroparine 2850 UI / jour versus placebo	Hématologie	Sous-clavière principalement	Phlébographie systématique
BECAT	Bémiparine 3 500 UI x 1 / jour versus placebo	<i>En cours</i> (ClinicalTrials.gov Identifiant NCT00311896)		

ND : non disponible.

Comme pour les AVK, ces études sont hétérogènes en termes de critère d'évaluation, de type de cathéter utilisé et de population étudiée (tumeur solide ou hématologique).

**Tableau 30.** Héparines versus contrôle dans la prévention des thromboses sur cathéter chez les patients cancéreux.

Essai	Héparine versus contrôle*	Événements thromboemboliques		Hémorragies majeures		Retrait cathéter		Mortalité	
		Hép	contr	Hép	contr	Hép	contre	Hép	contr
Monreal, 1996 [90]	Daltéparine 2500 UI versus contrôle 29 patients	1/16 6%	8/13 62%	1/16 6.2%	0/13 0%	-	-	-	-
Abdelkefi, 2004 [91]	HNF 100 UI/kg x 1 / jour versus placebo 108 patients	1/55 1.8%	8/53 15.1%	2/55 3.6%	0/53 0%	1/55 1.8%	8/53 15.1%	0/55 0%	1/53 1.9%
Verso, 2005 [92]	Enoxaparine 4000 UI versus placebo 385 patients	22/155 14.2%	28/155 18.1%	0	0	-	-	5/191 2.6%	2/191 1.0%
Karhaus, 2006 [93]	Daltéparine 5000 UI versus placebo 439 patients	11/294 3.7%	5/145 3.4%	1/294 0.4%	1/145 0.7%	0	0	4/294 1.4%	1/145 6.9%
Niers 2007 [94]	Nadroparine 2850 UI versus placebo 113 patients	7/41 17%	4/41 9%	0	0	-	-	-	-
<i>Total</i>	<i>1074 patients</i>	<i>RR = 0.64 [0.29; 1.44] P = 0.24 Random model</i>		<i>RR = 1.02 [0.17; 5.94] P = 0.98 P Het = 0.85</i>		<i>RR = 0.16 [0.03; 0.95] P = 0.043 P Het = 0.68</i>		<i>RR = 1.72 [0.53; 5.57] P = 0.36 P Het = 0.56</i>	

\* le traitement était administré de 3 semaines jusqu'à 16 semaines selon les études ou jusqu'à l'ablation du cathéter.

Les héparines, principalement les HBPM (une seule étude HNF), n'entraînent pas de réduction significative des thromboses sur cathéter (niveau de preuve 2). Même s'il existe une tendance en faveur du traitement héparinique sur ce critère, elle est contrebalancée par la tendance inverse notée sur la mortalité. Enfin, le résultat significatif observé sur les retraits de cathéter est issu d'une seule étude de faible effectif [91].

Une seule étude a comparé une HBPM (nadroparine à dose prophylactique) à la warfarine prescrite à faible dose fixe (1 mg) [95]. Il n'a pas été possible de mettre en évidence de différence entre HBPM et AVK (Tableau 31), la tendance étant plutôt en faveur des AVK. Cette étude manque de puissance pour conclure (niveau de preuve 2).

**Tableau 31.** HBPM versus AVK dans la prévention des thromboses sur cathéter en cancérologie.

Auteurs	HBPM versus AVK	Événement thromboembolique		Hémorragie majeure		Retrait cathéter		Mortalité	
		HBPM	AVK	HBPM	AVK	HBPM	AVK	HBPM	AVK
Mismetti, 2003 [95]	Nadroparine versus warfarine	8/22	4/24	1/29	0/30	-	-	10/29	5/30
<i>Total</i>	<i>N = 59</i>	<i>RR = 2.18 [0.76 ; 6.25] P = 0.15</i>		<i>-</i>		<i>-</i>		<i>RR = 2.07 [0.80 ; 5.32] P = 0.13</i>	

Compte tenu des données disponibles, il n'est pas recommandé de proposer une prophylaxie prolongée des TVP sur cathéter central chez les patients cancéreux avec l'HNF ou une HBPM prescrite à dose prophylactique.

---

## **Synthèse et recommandations**

### **Prévention des thromboses sur cathéter en cancérologie**

Les recommandations suivantes sont cohérentes avec les Standards Options Recommandations (SOR) de l'INCa [96].

L'utilisation systématique des HBPM ou de l'HNF pour la prévention des thromboses sur cathéter n'est pas recommandée ([Grade B](#)).

Compte tenu du risque hémorragique potentiel et de l'absence de preuve de son efficacité, l'utilisation des AVK n'est pas recommandée, quelle que soit la dose, notamment à faible dose fixe (warfarine 1 mg) ([Grade A](#)).

---

#### **1.5 COMPRESSION ELASTIQUE**

Les chaussettes et bas élastiques dites anti-thrombose, correctement appliqués, sont considérés comme efficaces en prévention de la MTEV chez les patients alités ou hospitalisés en médecine ou en chirurgie, en complément de la prophylaxie héparinique dans la plupart des cas. Ils sont utilisés seuls en cas de contre-indication aux anticoagulants ou dans le cadre d'un faible risque de MTEV. Le niveau de pression à la cheville n'est pas parfaitement défini, il se situe généralement entre 10 et 20 mmHg.

Le bas-cuisse n'a pas démontré une efficacité clairement supérieure à celle de la chaussette. Par contre, en pratique clinique quotidienne, le bas-cuisse est fréquemment mal adapté à la morphologie du membre inférieur du patient, en particulier au niveau de la cuisse, avec pour conséquence soit une perte d'efficacité (si trop large) soit un risque iatrogène (si le bas trop étroit en cuisse roule vers le genou entraînant un effet garrot au-dessus voir en dessous du genou). Ceci amène de plus en plus d'équipes à préconiser la chaussette plutôt que le bas-cuisse. Les chaussettes de compression veineuse élastique de classe 2 française (15 à 20 mmHg à la cheville) à guipage coton ou fil d'écosse, mieux toléré au niveau cutané que le bas blanc classique, apparaît en pratique comme la meilleure option [97, 98, 99, 100, 101,102].

## **2 TRAITEMENT DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES (TVP) PROXIMALES**

### **2.1 PRISE EN CHARGE DES TVP PROXIMALES**

En l'absence de traitement anticoagulant, le risque de récurrence d'événement thrombo-embolique dans les suites d'une TVP proximale sans embolie pulmonaire est d'environ 20% [103]. Le traitement des TVP proximales repose donc sur un traitement anticoagulant à dose curative.

#### **2.1.1 Traitement médicamenteux initial**

- **L'HNF**

En dehors du traitement par AVK, la nécessité de prescrire un traitement héparinique à la phase aiguë

---

des TVP ne repose que sur une seule étude randomisée en ouvert [103]. Cette étude portant sur 120 patients trouve une incidence de 6.7% de récurrence thrombo-embolique chez les patients traités par HNF versus 20% chez les patients ne recevant pas de traitement, soit une réduction du risque de 67% (RR = 0.33 ; IC 95% : 0.11-0.98, p = 0.045). En fait, le groupe contrôle correspondait à une pseudo-absence de traitement car il s'agissait d'un groupe AVK sans traitement héparinique initial. Il a donc été considéré qu'il n'y avait pas de traitement à la phase aiguë. Cette étude est quelque peu limitée d'un point de vue méthodologique (effectif de taille réduite et essai en ouvert) mais l'effet du traitement est suffisamment important pour qu'aucune autre étude de ce type n'ait été réalisée. Au total, on peut considérer que le traitement par HNF est efficace pour la prise en charge des TVP proximales à la phase aiguë (niveau de preuve 2).

L'HNF peut être administrée soit par voie intraveineuse continue soit par voie sous-cutanée. Dans ce sens, 6 études randomisées ont comparé chez les patients présentant une TVP, l'effet d'une administration sous-cutanée à une administration intraveineuse d'HNF, sur l'incidence des extensions et récurrences du thrombus. Les études sont résumées dans le tableau 32.

**Tableau 32.** Essais randomisés évaluant l'effet de l'HNF s.c. versus HNF i.v. dans la prise en charge des TVP.

Auteurs	Doses moyennes d'HNF / jour	Diagnostic de l'extension / récurrence
Bentley, 1980 [104]	SC 37 000 UI héparine calcium IV 36 800 UI héparine sodium	Phlébographie systématique
Hull, 1986 [105]	SC 32 300 UI héparine sodium IV 29 700 UI héparine sodium	Symptomatique + tests objectifs
Doyle, 1987 [106]	SC 29 200 UI héparine calcium IV 29 600 UI héparine calcium	Scintigraphie systématique
Walker, 1987 [107]	SC 29 375 UI héparine calcium IV 24 384 UI héparine calcium	Phlébographie systématique
Lopaciuk, 1989 [108]	SC 34 400 UI héparine sodium IV 37 000 UI héparine sodium	Phlébographie systématique
Pini, 1990 [109]	SC 33 800 UI héparine calcium IV 31 700 UI héparine sodium	Scintigraphie systématique

Une méta-analyse de ces 6 études montre une réduction significative des récurrences thrombo-emboliques lorsque l'HNF est administrée par voie sous-cutanée [110] (Tableau 33). La voie sous-cutanée est au moins aussi sûre et efficace que la voie intraveineuse continue.

**Tableau 33.** Essais randomisés évaluant l'efficacité de l'HNF s.c. versus HNF i.v. dans la prise en charge des TVP.

Auteurs	N	Extension et récurrence thrombo-embolique		Hémorragie majeure		Mortalité	
		SC	IV	SC	IV	SC	IV
Bentley, 1980 [104]	100	1/50	10/50	1/50	4/50		
Hull, 1986 [105]	115	11/57	3/58	2/57	2/58		
Doyle, 1987 [106]	103	5/47	5/49	4/51	2/52		
Walker, 1987 [107]	100	2/49	13/47	2/49	2/47		

Lopaciuk, 1989 [108]	94	2/47	7/45	2/48	1/46
Pini, 1990 [109]	271	4/138	2/133	5/138	9/133
<i>Méta-analyse Hommes, 1992 [110]</i>	779	<i>RR = 0.62 [0.39 ; 0.98]</i>		<i>RR = 0.79 [0.42 ; 1.48]</i>	<i>Non évaluée</i>

Au total, l'HNF, quelle que soit la voie d'administration, est un traitement efficace et sûr des TVP proximales.

- **Les HBPM**

De nombreuses études ont évalué l'efficacité des HBPM par rapport au traitement de référence, l'HNF, dans la prise en charge des TVP proximales. A partir de ces études, 17 méta-analyses ont été réalisées et recensées dans une publication récente [111]. Pour simplifier la discussion, il a été choisi de ne présenter que la méta-analyse la plus exhaustive [112], sachant que ces 17 revues fournissent globalement des résultats homogènes (Tableau 34).

Les résultats montrent une tendance pour une réduction des récurrences thrombo-emboliques et des accidents hémorragiques sous HBPM mais ces effets ne sont pas significatifs. A l'inverse on note une réduction significative de 24% de la mortalité globale, qui semble être essentiellement observée chez les patients cancéreux, effet qui pourrait être en rapport avec un effet anticancéreux des HBPM. Malheureusement les données disponibles ne permettent pas de quantifier précisément le risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) sous HBPM par rapport à l'HNF.

**Tableau 34.** Essais randomisés évaluant l'effet des HBPM versus HNF dans la prise en charge des TVP.

Auteurs	HBPM versus HNF	Récidive thrombo-embolique	Hémorragie majeure	Mortalité
<i>Méta-analyse Dolovich, 2000 [112]</i>	<i>HBPM versus HNF adaptée au TCA N = 4 447</i>	<i>RR = 0.85 [0.65;1.12]  P = 0.20</i>	<i>RR = 0.63 [0.37;1.05]  P = 0.08</i>	<i>RR = 0.76 [0.59;0.98] RRR = 24% P = 0.03</i>

Depuis cette méta-analyse, une nouvelle étude a comparé une HBPM (enoxaparine ou daltéparine prescrites à doses adaptées au poids corporel) à l'HNF prescrite à dose adaptée au poids corporel mais sans ajustement à un test d'hémostase, chez 697 patients présentant essentiellement des TVP proximales [113]. Les résultats de cette étude sont cohérents avec ceux observés dans la méta-analyse évaluant une HNF adaptée au TCA avec une absence de différence sur les récurrences thrombo-emboliques (RR = 0.90 ; IC 95% : 0.42-1.95, p = 0.80), sur les hémorragies majeures et sur la mortalité totale : RR = 1.24 ; IC 95% : 33- 4.56, p = 0.75) et RR = 1.21 ; IC 95% : 0.66-2.21, p = 0.54, respectivement.

Au total, les HBPM sont au moins aussi sûres et efficaces que l'HNF (niveau de preuve 1). Dans la mesure où elles sont plus simples à utiliser (schéma en 1 ou 2 administrations sous-cutanées par jour), sans surveillance systématique de l'hémostase, les HBPM représentent aujourd'hui un traitement de première intention des TVP proximales à la phase aiguë.

- **Le fondaparinux**

Une étude menée chez 2 205 patients présentant une TVP proximale, avait pour objectif de montrer la non-infériorité du fondaparinux par rapport aux HBPM (Tableau 35) [114] : le fondaparinux s'avère au moins aussi sûr et efficace que les HBPM dans la prise en charge des TVP proximales (niveau de preuve 1).

Par comparaison indirecte, le RR du fondaparinux versus HNF serait de 0.81 [0.49-1.32] pour les récurrences thrombo-emboliques, et de 0.60 [0.31-1.16] pour les hémorragies majeures.

A ce jour, seuls de rares cas de TIH ont été directement imputés au fondaparinux, aussi il n'est pas nécessaire de réaliser une surveillance de la numération plaquettaire.

**Tableau 35.** Essai randomisé évaluant l'effet du fondaparinux versus HBPM dans la prise en charge des TVP.

Auteurs	Fondaparinux versus héparine	Récidive thromboembolique		Hémorragie majeure		Embolie pulmonaire fatale	
		Fonda	HBPM	Fonda	HBPM	Fonda	HBPM
Matisse-DVT, 2004 [114]	Fondaparinux versus enoxaparine N = 2 205	43/1098 3.9%	45/1107 4.1%	28/1098 2.6%	26/1107 2.4%	41/1098 3.8%	33/1107 3.0%
<i>Total</i>		<i>RR = 0.96</i> <i>[0.64 ; 1.45]</i>		<i>RR = 1.09</i> <i>[0.64 ; 1.84]</i>		<i>RR = 1.25</i> <i>[0.80 ; 1.97]</i>	

Compte tenu de ces résultats, en dehors du contexte chirurgical et en l'absence de risque hémorragique, et dans la mesure où il est simple à prescrire, le fondaparinux représente un traitement de première intention des TVP proximales à la phase aiguë.

- **Les thrombolytiques**

Onze essais ayant évalué l'intérêt des thrombolytiques dans la lyse de la TVP (Tableau 36) ont été synthétisés par une méta-analyse en 2004 [115] (Tableau 37). Cette méta-analyse montre un effet significatif sur la lyse complète du caillot (6 essais, 444 patients) et une réduction du syndrome post-thrombotique (2 essais, 101 patients). Cette efficacité se fait au détriment du risque d'hémorragie majeure avec une augmentation significative de 73% (10 essais, 668 patients).

**Tableau 36.** Essais randomisés évaluant l'effet des thrombolytiques versus contrôle dans la prise en charge des TVP.

Auteurs	Plan expérimental	Traitement par héparine	Groupe thrombolytiques
Kakkar, 1969 [116]	Simple aveugle	10 000 U bolus puis 10 000-15000 x 3 pdt 5 jours	Streptokinase 500 000 U puis 900 000 x 3 pdt 5 jours
Tsapogas, 1973 [117]	Ouvert	7 000 U bolus puis 1 500 U/h avec adaptation	Streptokinase 100 000 U/h perf pdt 72h
Common, 1976 [118]	Simple aveugle	150 U/kg bolus puis adaptation	Streptokinase 250 000 U puis 100 000/h perf. 72 h
Arnesen, 1978 [119]	Simple aveugle	15 000 U bolus puis 30 000 U perf. 72-90 h	Streptokinase 250 000 U puis 100 000/h perf. 72-96 h
Kiil, 1981 [120]	Double aveugle	40 000 U/jour 5 jours	Urokinase 200 000 U puis Héparine 15 000 U
Schulman, 1986 [121]	Simple aveugle	5 000 U bolus puis 30 000 U/jour avec adaptation	Streptokinase 50 000 puis 100 000 U x 2 pdt 7 jours
Verhaeghe, 1989 [122]	Double aveugle	5 000 U bolus puis 1 000 U/h	tPA 100 mg J1 puis 50 mg J2 puis 10% dose
Goldhaber, 1990 [123]	Simple aveugle	100 U/kg bolus puis 1 000 U/kg	tPA 0.05 mg/kg/h iv 24h avant héparine (Gr 1) ou après (Gr 2)

Turpie, 1990 [124]	Double aveugle	5 000 U bolus puis 30 000 U/jour avec adaptation	tPA 0.5 mg/kg 4h x 2 puis tPA 0.5 mg/kg 8h x 3
Schweizer, 1998 [125]	Simple aveugle	Héparine iv, adaptation	- tPA 20 mg / 4h pdt 7 jours - Urokinase 100 000 U/h pdt 7 jours
Schweizer, 2000 [126]	Simple aveugle	Héparine iv, adaptation	- tPA 20 mg 4h pdt 7 jours - Urokinase 100 000 U/h pdt 7 jours - Streptokinase 3 000 000 U 6h - Urokinase 5 000 000 U 4h pdt 7 jours
Elsharawy, 2002 [127]	Simple aveugle	5 000 U bolus puis adaptation	Streptokinase 1 000 000 U puis 100 000/h perf. 72-96 h

**Tableau 37.** Essais randomisés évaluant l'effet des thrombolytiques versus contrôle dans la prise en charge des TVP.

Auteurs	N	Lyse complète		Syndrome post-thrombotique		Hémorragie majeure		Mortalité	
		Fibri	Contrôle	Fibri	Contrôle	Fibri	Contrôle	Fibri	Contrôle
Kakkar, 1969 [116]	30	6/9	2/9	-	-	4/10	2/9	2/10	2/10
Tsapogas, 1973 [117]	34	-	-	-	-	-	-	-	-
Common, 1976 [118]	50	6/23	1/26	-	-	7/23	5/26	1/23	0/26
Arnesen, 1979 [119]	43	-	-	4/17	9/18	4/21	4/21	0/21	1/21
Kiil, 1981 [120]	20	-	-	-	-	3/11	4/9	-	-
Schulman, 1986 [121]	38	8/14	6/13	-	-	-	-	1/17	1/19
Verhaeghe, 1989 [122]	21	-	-	-	-	-	-	-	-
Goldhaber, 1990 [123]	64	3/53	0/12	-	-	2/53	0/12	-	-
Turpie, 1990 [124]	83	-	-	-	-	5/41	2/42	-	-
Schweizer, 1998 [125]	69	-	-	25/44	17/22	4/46	0/23	-	-
Schweizer, 2000 [126]	250	57/200	1/50	-	-	12/200	0/50	0/200	0/50
Elsharawy, 2002 [127]	35	11/18	0/17	-	-	0/18	0/17	0/18	0/17
<i>Méta-analyse Li, Cochrane 2004 [115]</i>	<i>11 essais, 701 patients</i>	<i>RR = 0.24 [0.07 ; 0.82] RRR = 76% P = 0.02</i>	<i>RR = 0.66 [0.47 ; 0.94] RRR = 34% P = 0.02</i>	<i>RR = 1.73 [1.04 ; 2.88] ARR = 73% P = 0.04</i>	<i>RR = 0.84 [0.29 ; 2.42]  P = 0.70</i>				

Compte tenu de ces résultats en termes de rapport bénéfice-risque, les thrombolytiques ne doivent pas être utilisés en première intention dans la prise en charge des TVP proximales à la phase aiguë.

Quelques données sont disponibles concernant l'effet des thrombolytiques prescrits en cas de syndrome obstructif sévère très proximal (iliaque) responsable d'une *phlegmentia caerulea dolens* (« phlébite bleue »). Il s'agit de cohortes le plus souvent rétrospectives, parfois prospectives mais limitées en taille pour la plupart [128].

Les thrombolytiques permettraient une réduction du risque de gangrène et d'amputation. Comme il s'agit d'une indication de sauvetage de membre, il ne faut pas attendre de données complémentaires probantes. Ainsi, en concertation avec une équipe médico-chirurgicale spécialisée, les thrombolytiques peuvent être utilisés en cas de syndrome obstructif sévère ou *phlegmentia caerulea dolens* afin de prévenir l'évolution vers la gangrène et l'amputation. Dans l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de données pour préférer une voie d'administration à une autre (*in situ* ou systémique).

- **Autres traitements médicamenteux**

D'autres traitements sont approuvés ou sont en cours d'évaluation par les autorités de tutelle tels que la lépirudine, le danaparoïde et l'argatroban, dans la prise en charge des TVP proximales à la phase aiguë. Ce sont des thérapeutiques réservées à la prise en charge de la MTEV en cas de TIH. Ces situations ne rentrent pas dans le cadre de ces recommandations.

### 2.1.2 Traitement non médicamenteux : compression élastique

La compression veineuse face à une TVP récente a deux buts :

- en aigu sur le très court terme, un but antalgique et de réduction d'une grosse jambe face à une TVP symptomatique avec signes locaux ;
- sur le long terme, le but est la prévention du syndrome post-thrombotique.

- **Effet de la compression élastique sur le très court terme**

En aigu, la lutte contre la douleur, l'œdème ou la grosse jambe, repose essentiellement sur l'application de bandage adapté à l'importance de la symptomatologie et à son évolution.

Dès que l'œdème ou la grosse jambe sont contrôlés ou réduits, le bandage est remplacé par un bas ou une chaussette [102].

- **Effet de la compression élastique sur le long terme : prévention du syndrome post-thrombotique**

Le port de chaussette ou bas de compression élastique délivrant une forte pression à la cheville est recommandé, dès que possible après le diagnostic de TVP et l'instauration du traitement anticoagulant, pour une durée minimale de 2 ans (ou plus s'il persiste des symptômes).

La compression élastique a un effet théorique positif sur la recanalisation des segments thrombosés, la réduction du taux d'extension proximale de la TVP et la réduction du taux de récurrence de TVP symptomatique. Son bénéfice le plus puissant porte sur la prévention du syndrome post-thrombotique clinique (SPT). Ceci implique que le port d'une compression élastique est d'autant plus indiqué que l'espérance de vie du patient est en adéquation avec l'objectif de prévention du SPT dont l'incidence croît au fil des ans.

Précisons ici que la définition du SPT ainsi que les critères d'évaluation de ce SPT restent flous et variables d'une étude à l'autre.

Si le patient a des difficultés à enfiler et retirer une chaussette ou un bas de compression, l'utilisation de bandages est recommandée. Il peut être nécessaire de faire bénéficier le patient de la mise en place par un tiers. Dans tous les cas le bénéfice du traitement compressif justifie, autant que faire se peut, de passer outre aux inconvénients éventuels.

Dans le travail princeps de Brandjes [129], les chaussettes ou bas utilisés étaient des produits sur mesure tricotés sur métier à plat (donc plutôt rigides) délivrant une pression de 40 mmHg à la cheville. Ils étaient utilisés à partir de la 2<sup>ème</sup>-3<sup>ème</sup> semaine suivant l'instauration du traitement et pour une durée de 2 ans. Le bénéfice était une réduction de 58% de l'incidence du SPT.

Dans le travail de Prandoni [130], les chaussettes ou bas utilisés étaient des produits de prêt-à-porter tricotés sur métier à plat (donc plutôt rigides) délivrant une pression de 30 à 40 mmHg à la cheville. Ils étaient utilisés dès la 1<sup>ème</sup> semaine suivant l'instauration du traitement et pour une durée de 2 ans. Le bénéfice était une réduction de 48% de l'incidence du SPT.

Dans le travail de Aschwanden [131], les chaussettes ou bas utilisés étaient des produits de prêt à porter tricotés sur métier à plat (donc plutôt rigides) délivrant une pression de 26 à 36 mmHg à la cheville. Le bénéfice était une réduction de 35% de l'incidence du SPT.

Le travail d'Arpaia [132] (COM.PRE trial) démontre le bénéfice, en termes de taux de recanalisation des veines thrombosées, à utiliser les chaussettes ou bas précocement (les bas utilisés ici étaient des produits de prêt-à-porter délivrant une pression à la cheville de 23 à 32 mmHg). L'équipe de Kahn confirme l'intérêt à utiliser la compression élastique dès que possible [133] et démontre [134] que la persistance de symptômes à 1 mois est un puissant marqueur indépendant de la sévérité du SPT.

Le travail de Wentel [135] insiste sur l'utilisation de produits de compression plutôt rigides (ne pas céder à la tentation de produits trop élastiques) et préconisent de se baser sur l'existence d'un reflux veineux profond pour décider de la poursuite de la compression au-delà de 2 ans chez les patients asymptomatiques (Rotterdam approach).

Les produits utilisés dans les études princeps de Brandjes et de Prandoni correspondent à des produits de classe 4 française. Il existe ici une discordance entre les résultats de ces études et la pratique notamment française où les compressions généralement prescrites correspondent plus généralement à la classe 2 française.

Il doit être noté :

- qu'aucune étude de prévention du SPT n'a été réalisée avec des chaussettes ou bas de compression élastique affichant moins de 20 mmHg à la cheville (classe 2 française),
- que le bénéfice des bas de compression quant à la prévention du SPT apparaît « pression à la cheville dépendant ».

Dans ces conditions, pour harmoniser les pratiques avec les niveaux de preuve et faire en sorte que les recommandations soient suivies, une classe 3 française devrait au moins être prescrite.

**Tableau 38.** Essais randomisés évaluant l'effet de la compression élastique versus contrôle dans la prise en charge des TVP proximales.

Auteurs	N	Méthodologie	Diagnostic de l'extension ou récurrence
Brandjes, 1997 [129]	194	Ouvert, bas-jarret, 30-40 mmHg Suivi 76 mois	TVP proximale
Prandoni, 2004 [130]	180	Ouvert, bas-jarret, 30-40 mmHg Suivi 50 mois	TVP proximale

**Tableau 39.** Résultats des essais randomisés ayant évalué l'efficacité de la compression élastique versus contrôle dans la prise en charge des TVP proximales.

Auteurs	N	Récurrence TVP symptomatique		Récurrence TVP asymptomatique		Syndrome post-thrombotique	
		CE	Contrôle	CE	Contrôle	CE	Contrôle
Brandjes, 1997 [129]	194	14/96 14.6%	13/98 13.3%	-	-	19/96 19.8%	46/98 46.9%
Prandoni, 2004 [130]	180	12/90 13.3%	13/90 14.4%	-	-	23/90 25.6%	44/90 48.9%

CE: compression élastique

Il était généralement admis qu'un alitement était nécessaire à la phase initiale de la prise en charge des patients avec un épisode de MTEV. Cette donnée n'a pas été confirmée par une large cohorte prospective de 2 650 malades où une déambulation précoce n'a eu aucune influence sur le risque de

## **Synthèse et recommandations**

### **Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) proximales**

Un traitement par HNF, HBPM ou fondaparinux est recommandé pour réduire le risque de récurrence des événements thrombo-emboliques veineux ([Grade A](#)).

#### **L'HNF**

- peut être prescrite indifféremment par voie sous-cutanée ou intraveineuse continue ([Grade A](#)) ;
- doit être prescrite selon une posologie adaptée au poids corporel puis adaptée à un test d'hémostase comme le TCA ou par la mesure de l'activité anti-facteur X activé ([Grade A](#)) ;
- compte tenu des difficultés d'adaptation du TCA, une alternative peut être une dose fixe d'HNF sous-cutanée adaptée au poids : 333 UI/kg la première injection puis 250 UI/kg toutes les 12 heures ([Grade B](#)) ;
- représente à ce jour le traitement recommandé chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 ml/mn) et pour les patients instables ou susceptibles de subir des interventions nécessitant un arrêt temporaire du traitement ([Accord professionnel](#)).

L'utilité de la surveillance régulière de la numération plaquettaire n'a pas été démontrée. Compte tenu de l'incidence des TIH, cette surveillance reste recommandée ([Accord professionnel](#)).

**Les HBPM et le fondaparinux** sont préférés à l'HNF ([Grade A](#)) compte tenu :

- d'une plus grande commodité d'emploi,
- de l'absence d'adaptation des doses à des tests d'hémostase,
- d'une réduction du risque de thrombopénie induite (sous HBPM et surtout sous fondaparinux).

L'utilité de la surveillance régulière de la numération plaquettaire sous HBPM n'a pas été démontrée. Compte tenu de la rareté de l'incidence des TIH, une surveillance systématique ne paraît pas indispensable ([Accord professionnel](#)). Sous fondaparinux, il est recommandé de ne pas réaliser de surveillance systématique ([Grade B](#)).

**L'utilisation des thrombolytiques** n'est pas recommandée en première intention à la phase aiguë ([Grade B](#)). Ils peuvent être utilisés par voie veineuse en cas de syndrome obstructif sévère ou *phlegmentia caerulea dolens* en situation de sauvetage de membre ([Grade C](#)).

Il est recommandé de débiter le traitement dès la certitude diagnostique. Néanmoins, dans l'attente des tests diagnostiques objectifs, en cas de forte probabilité clinique, le traitement peut être débuté ([Accord professionnel](#)).

#### **La compression élastique**

Le port de chaussettes ou bas de compression veineuse élastique délivrant 30 à 40 mmHg à la cheville (classe 3 française<sup>1</sup>) est recommandé dès que possible après le diagnostic de TVP et l'instauration du traitement anticoagulant, pour une durée minimale de 2 ans (ou plus s'il persiste des symptômes) ([Grade A](#)).

Un alitement systématique n'est pas recommandé ; au contraire, une mobilisation précoce (lever) est recommandée dès qu'elle est possible ([Grade B](#)).

---

<sup>1</sup> Classe 3 française = 20 à 36 mmHg à la cheville (la réduction de 50% de l'incidence de syndrome post-thrombotique étant obtenue avec des bas délivrant 30 à 40 mmHg, choisir des produits affichant un haut niveau de pression à la cheville).

---

### 3 TRAITEMENT DES EMBOLIES PULMONAIRES

#### 3.1 TRAITEMENT INITIAL DE L'EMBOLIE PULMONAIRE NON GRAVE

L'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde sont les deux manifestations cliniques de la même maladie. En effet, la plupart des patients présentant une TVP proximale ont une embolie pulmonaire associée (symptomatique ou non), et vice versa [137, 138]. C'est pourquoi le traitement initial de l'embolie pulmonaire repose, comme celui de la TVP, sur les héparines ou le fondaparinux, avec relais précoce par antivitamine K (AVK).

Toutefois, le risque de récurrence mortelle chez les patients traités pour embolie pulmonaire (embolies pulmonaires massives exclues) a été estimé à près de 4 fois celui des patients traités pour TVP (1,5% versus 0,4% pendant les 3 premiers mois de traitement) [139].

Ces chiffres sont remarquablement proches de ceux rapportés récemment dans les 2 essais de phase III évaluant le fondaparinux, avec un risque de récurrence embolique mortelle à 3 mois de 1,5% lorsque l'événement initial est une embolie pulmonaire, au lieu de seulement 0,5% en cas de TVP sans signe ou symptôme d'embolie pulmonaire [140, 114].

Ces données justifient de détailler celles concernant spécifiquement le traitement initial de l'embolie pulmonaire aiguë symptomatique, qui sont beaucoup moins nombreuses que celles concernant les TVP sans symptôme d'embolie pulmonaire. En effet, on ne dispose que d'une étude comparant HNF intraveineuse (IV) et tinzaparine [141], d'une méta-analyse comparant héparine IV et diverses HBPM [142], et d'une étude comparant héparine IV et fondaparinux [140]. Enfin, on mentionnera une étude récente, non incluse dans la méta-analyse mentionnée ci-dessus, comparant diverses HBPM et l'héparine sous-cutanée (SC) à doses fixes dans le traitement initial des TVP et de l'embolie pulmonaire, dans laquelle 134 patients (19% des patients de l'étude) avaient une embolie pulmonaire symptomatique [113].

- **L'HNF**

Seule l'étude ancienne de Barritt et Jordan a comparé héparine et absence de traitement dans l'embolie pulmonaire [143]. Bien que le diagnostic initial d'embolie pulmonaire soit clinique, cette étude montre une diminution significative du risque d'embolie pulmonaire mortelle dans le groupe héparine. C'est sur cette base, mais aussi, par extension, sur la base des études réalisées dans les TVP, que l'on considère que l'HNF IV à doses adaptées représente le traitement de référence des embolies pulmonaires (niveau de preuve 2). Tous les autres traitements anticoagulants ont été validés sur des arguments de non-infériorité par rapport à l'HNF.

Il est recommandé de débiter le traitement dès la certitude diagnostique. Cependant, compte tenu des risques de l'absence de traitement, en cas de suspicion clinique forte, le traitement peut être débuté avant les résultats des tests diagnostiques objectifs, et interrompus si les résultats infirment le diagnostic.

L'HNF IV représente à ce jour le traitement conseillé chez les patients insuffisants rénaux sévères définis par une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn, et, en raison de sa demi-vie courte et de l'existence d'un antidote, pour les patients instables ou susceptibles de subir des interventions nécessitant un arrêt temporaire du traitement.

L'HNF IV doit être prescrite selon une posologie adaptée au poids corporel et à un test d'hémostase comme le TCA ou la mesure de l'activité anti-facteur X activé (niveau de preuve 2).

Une surveillance régulière de la numération plaquettaire est recommandée.

La possibilité d'administrer l'HNF par voie SC et non IV n'a fait l'objet d'aucune étude spécifique dans l'embolie pulmonaire. Une méta-analyse relativement ancienne (1992) comparant héparine SC et IV dans le traitement des TVP avec ou sans embolie pulmonaire associée trouve une réduction significative du

risque de récurrence chez les patients traités par héparine SC (RR = 0,62 ; IC95% : 0,39-0,98), et une réduction non significative du risque hémorragique (RR = 0,79 ; IC 95% : 0,42-1,48), mais le sous-groupe des patients porteurs d'embolie pulmonaire (symptomatique ou asymptomatique) ne peut pas être individualisé [144].

En revanche dans l'étude FIDO, qui compare diverses HBPM et l'héparine SC à doses fixes (250 UI/kg x 2/j), 134 patients (19% des patients de l'étude) ont une embolie pulmonaire symptomatique. Il n'est pas trouvé de différence significative en termes de récurrence ou d'accident hémorragique entre les 68 patients du groupe héparine SC et les 66 patients du groupe HBPM [113].

Les incertitudes concernant l'HNF à doses adaptées et le petit nombre de patients traités par HNF à doses fixes n'autorisent aucune recommandation concernant l'HNF sous-cutanée dans le traitement des embolies pulmonaires symptomatiques.

- **Les HBPM**

L'étude THESEE est la seule étude dédiée exclusivement à des embolies pulmonaires aiguës symptomatiques comparant une HBPM à l'HNF [141]. Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée, ouverte, comparant la tinzaparine (dose fixe de 175 UI antiXa/kg/j en 1 injection SC/jour) à l'héparine IV (dose adaptée afin d'obtenir un TCA entre 2 et 3 fois le témoin). Dans les 2 bras un relais par AVK était associé entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> jour de traitement afin d'obtenir un INR supérieur à 2 et poursuivi au moins 3 mois. Six cent douze patients présentant une embolie pulmonaire aiguë symptomatique non grave ont été inclus. Ils présentaient une obstruction pulmonaire évaluée par scintigraphie de : 46 ± 21% chez 308 patients traités par HNF et de 47 ± 20% chez 304 patients traités par HBPM. Le critère principal d'évaluation était un critère combiné associant décès, récurrences thrombo-emboliques veineuses et hémorragies majeures dans les 8 premiers jours de traitement, les événements critiques étant adjudiqués par un comité indépendant ne connaissant pas le traitement utilisé. Les résultats détaillés dans le tableau 40 ne montrent pas de différence significative entre les 2 groupes, aussi bien à J8 qu'à J90. L'étude conclut à l'équivalence des traitements.

**Tableau 40.** Etude Thésée : tinzaparine versus HNF dans le traitement de l'embolie pulmonaire aiguë non grave.

	Décès		Récurrence thromboembolique		Hémorragie majeure		Critère combiné*	
	Tinza	HNF	Tinza	HNF	Tinza	HNF	Tinza	HNF
<b>A J8</b>	4/304 1.3%	3/308 1.0%	3/304 1.0%	2/308 0.6%	3/304 1.0%	5/308 1.6%	9/304 3.0%	9/308 2.9%
<b>A 3 mois</b>	12/304 3.9%	14/308 4.5%	5/304 1.6%	6/308 1.9%	6/304 2.0%	8/308 2.6%	18/304 5.9%	22/308 7.1%

\* = en cas de plusieurs événements chez un même patient, un seul est pris en compte

La méta-analyse publiée par Quinlan en 2004 [142] collige les résultats de 12 essais publiés entre 1991 et 2001, comparant l'héparine IV et des HBPM chez des patients ayant une TVP et/ou une embolie, d'où ont pu être extraites les données concernant 1 951 patients ayant une embolie pulmonaire, parmi lesquels 1 023 ont reçu une HBPM. L'étude Thésée décrite plus haut est intégrée dans cette méta-analyse. Les résultats montrent que globalement, il existe une tendance statistiquement non significative en faveur des HBPM en ce qui concerne le risque embolique (RR = 0,68, IC 95% : 0,42 -1,09), le risque d'hémorragie majeure (RR = 0,67 ; IC 95% : 0,36-1,27), et la mortalité (RR = 0,77 ; IC 95% : 0,52-1,55) (Tableau 41).

Cette méta-analyse a pris en compte des patients ayant une embolie pulmonaire symptomatique ou asymptomatique, les embolies pulmonaires asymptomatiques devant alors être prouvées objectivement chez les patients ayant une TVP symptomatique. Comme dans la population globale, l'analyse séparée des embolies pulmonaires symptomatiques et asymptomatiques ne trouve pas de différence significative entre HBPM et héparine IV en termes d'efficacité et de tolérance. Il convient enfin de souligner que, en dehors de la tinzaparine pour laquelle un total de 404 patients ayant une embolie pulmonaire ont reçu une dose identique adaptée au poids, le nombre de patients traités pour chacune des doses des autres HBPM testées est relativement faible, puisque toujours inférieur à 150 (Tableau 42).

**Tableau 41.** Méta-analyse comparant HBPM versus HNF chez les patients présentant une embolie pulmonaire symptomatique ou non.

Essai	HBPM versus HNF	Récidive thromboembolique	Hémorragie majeure	Mortalité
Méta-analyse Quinlan, 2004 [142]	Embolie pulmonaire N = 1 951	RR = 0.68 [0.42 ; 1.09]	RR = 0.67 [0.36 ; 1.27]	RR = 0.77 [0.52 ; 1.15]

**Tableau 42.** Doses utilisées et nombre de patients traités pour chacune des HBPM dont les essais sont inclus dans la méta-analyse de Quinlan [142].

HBPM	Dose	Nombre de patients traités
Nadroparine	4 750 - 6 650 UI x 2/j. 76 UI/kg x 2/j.	106 35
Tinzaparine	175 UI/kg x 1/j.	404
Daltéparine	120 UI/kg x 2/j.	61
Enoxaparine	100 UI/kg x 2/j 150 UI/kg x 1/j.	135 105
Reviparine	3 500 - 6 300 UI x 2/j.	138
Certoparine	8 000 UI x 2/j.	39
<i>Total</i>		1 023

Au total, les HBPM semblent au moins aussi sûres et efficaces que l'HNF (niveau de preuve 1). Dans la mesure où elles sont plus simples à utiliser (schéma en 1 ou 2 administrations sous-cutanées par jour à doses fixes adaptées au poids), sans surveillance systématique de l'hémostase, les HBPM à dose fixe adaptée au poids représentent une alternative valide à l'HNF IV comme traitement de première intention des embolies pulmonaires aiguës non graves.

En France :

- la tinzaparine (175 UI/kg x 1/j) a l'AMM dans le traitement initial des embolies pulmonaires symptomatiques sans signe de gravité avec ou sans TVP ;
- l'énoxaparine (100 UI/kg x 2/j) a l'AMM dans le traitement des TVP avec ou sans embolie pulmonaire sans signe de gravité.

Une surveillance systématique de l'hémostase pour adaptation posologique n'est pas nécessaire.

- **Le fondaparinux**

L'étude MATISSE-EP [140] est une étude multicentrique, randomisée en ouvert comparant chez 2213 patients présentant une embolie pulmonaire symptomatique non grave :

- un traitement par fondaparinux à une dose fixe adaptée au poids en 1 seule injection sc /jour (5 mg/j pour un poids < 50 kg, 7,5 mg/j pour un poids entre 50 et 100 kg et 10 mg/j pour un poids > 100 kg),
- à l'héparine IV (dose adaptée afin d'obtenir un TCA entre 1,5 et 2,5 fois le témoin).

Dans les 2 bras un relais par AVK est associé entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> jour de traitement afin d'obtenir un INR supérieur à 2 ; il est poursuivi au moins 3 mois. Dans cette étude évaluant le risque thrombo-embolique à 3 mois de traitement, la non-infériorité du fondaparinux, est démontrée avec une différence

de -1,2% [-3,0 ; 0,5], et un taux d'hémorragie comparable (Tableau 43).

**Tableau 43.** Essai Matisse – Embolie pulmonaire : fondaparinux versus HNF [140].

	Récidive thromboembolique à 3 mois		Hémorragie majeure Traitement initial		Hémorragie majeure à 3 mois		Décès à 3 mois	
	Fonda	HNF	Fonda	HNF	Fonda	HNF	Fonda	HNF
N = 2 223 (avec EP)	42/1103 3.8%	56/1110 5.0%	14/1103 1.3%	12/1110 1,1%	22/1103 2.0%	26/1110 2.4%	57/1103 5.2%	48/1110 4,4%

En conclusion, le fondaparinux représente une alternative valide à l'HNF IV comme traitement de première intention des embolies pulmonaires non graves à la phase aiguë (niveau de preuve 1). Une surveillance systématique de l'hémostase pour adaptation posologique n'est pas nécessaire. Une surveillance régulière de la numération plaquettaire n'est pas nécessaire.

- **Les thrombolytiques**

L'indication des thrombolytiques dans l'embolie pulmonaire aiguë est envisagée dans un chapitre spécifique.

---

## Synthèse et recommandations Traitement des embolies pulmonaires

Un traitement par HNF, HBPM ou fondaparinux est recommandé pour réduire le risque de récurrence des événements thrombo-emboliques veineux ([Grade A](#)).

### **L'HNF intraveineuse**

- doit être prescrite selon une posologie adaptée au poids corporel puis adaptée à un test d'hémostase comme le TCA ou par la mesure de l'activité anti-facteur X activé ([Grade B](#)) ;
- représente à ce jour le traitement recommandé chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 ml/mn) et pour les patients instables ou susceptibles de subir des interventions nécessitant un arrêt temporaire du traitement ([Accord professionnel](#)).

L'utilité de la surveillance régulière de la numération plaquettaire sous HNF n'a pas été démontrée. Compte tenu de l'incidence et de la gravité potentielle des TIH, cette surveillance reste recommandée ([Accord professionnel](#)).

**Les HBPM et le fondaparinux** sont préférés à l'HNF ([Grade A](#)), compte tenu :

- d'une plus grande commodité d'emploi,
- de l'absence d'adaptation des doses à des tests d'hémostase,
- d'une réduction du risque de thrombocytopenie induite (sous HBPM et surtout sous fondaparinux).

L'utilité de la surveillance régulière de la numération plaquettaire sous HBPM n'a pas été démontrée. Compte tenu de la rareté de l'incidence des TIH, une surveillance systématique ne paraît pas indispensable ([Accord professionnel](#)). Sous fondaparinux, il est recommandé de ne pas réaliser de surveillance systématique ([Grade B](#)).

En France, l'AMM est accordée pour la tinzaparine dans le traitement initial des embolies pulmonaires symptomatiques hémodynamiquement stables avec ou sans TVP et pour l'énoxaparine dans le traitement des TVP avec ou sans embolie pulmonaire.

Il est recommandé de débiter le traitement dès la certitude diagnostique. Néanmoins, en cas de forte

probabilité clinique, le traitement peut être débuté dans l'attente des tests diagnostiques objectifs ([Accord professionnel](#)).

Un alitement systématique n'est pas recommandé ; au contraire, une mobilisation précoce (lever) est recommandée dès qu'elle est possible ([Grade B](#)).

## 3.2 PLACE DU TRAITEMENT FIBRINOLYTIQUE A LA PHASE AIGUË DE L'EMBOLIE PULMONAIRE

### 3.2.1 Mortalité de l'embolie pulmonaire à la phase aiguë

#### • Mortalité observée dans les registres et les essais thérapeutiques

Dans divers registres prospectifs, la mortalité de l'embolie pulmonaire varie de 6 à 11% durant les 15 premiers jours suivant le diagnostic [145,337,146].

Quand la population étudiée se limite aux malades recrutés par les urgences, la mortalité hospitalière n'est plus que de 3,7% [147]. Elle est encore plus faible pour les embolies bien tolérées, sans comorbidité majeure, incluses dans les essais thérapeutiques les plus récents. Dans l'essai Matisse, la mortalité est respectivement de 0,8 et 1,1% sous HNF et fondaparinux [140]. Dans une méta-analyse qui compare HBPM et HNF, la mortalité hospitalière est respectivement de 1,4 et 1,2% [142].

Les principaux déterminants de la mortalité précoce sont la tolérance hémodynamique et les pathologies associées, telles que :

- l'âge,
- le sexe masculin,
- l'insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique,
- l'existence d'un cancer.

Parmi les signes cliniques, on retrouve :

- l'hypotension artérielle,
- la tachycardie,
- les troubles de la conscience,
- la tachypnée,
- l'hypothermie,
- une saturation en oxygène < 90%.

La plupart de ces éléments constitue un score qui permet d'attribuer à chaque malade un risque de mortalité précoce bien défini (Tableau 44) [148].

**Tableau 44.** Score de gravité clinique d'Aujesky ou PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) [148].

Facteur de risque de mortalité	Points
<b>Age</b>	+ 1 par année
Sexe masculin	+ 10
<b>Comorbidités</b>	
Cancer	+ 30
Insuffisance cardiaque	+ 10
Insuffisance respiratoire chronique	+ 10
<b>Données de l'examen clinique</b>	
Fréquence cardiaque > 110/min	+ 20
Pression artérielle systolique < 100 mmHg	+ 30
Fréquence respiratoire > 30/min	+ 20

Température < 36°C	+ 20
Désorientation, obnubilation ou coma	+ 60
SaO2 < 90% avec ou sans oxygène	+ 20

Ce score définit cinq classes de gravité croissante :

- classe I : score  $\leq$  65,
- classe II : score compris entre 66 et 85,
- classe III : score compris entre 86 et 105,
- classe IV : score compris entre 106 et 125,
- classe V : score > 125.

La mortalité augmente avec la classe de gravité : de l'ordre de 2,5% en classe I et II, elle est de 7% en classe III, de 11% en classe IV et de 24% en classe V. Le score a été validé dans plusieurs séries de malades atteints d'embolie pulmonaire. Les malades des classes 1 et 2, dont le score est inférieur à 85, sont actuellement inclus dans un essai qui compare la prise en charge hospitalière et la prise en charge à domicile.

- **Mortalité en présence d'un état de choc**

Dans l'étude ICOPER, la mortalité des malades choqués est de 58,3%. L'hypotension est un facteur de risque indépendant de la mortalité avec un Odds ratio de 2,9 [337].

Dans le registre MAPPET, les malades sont divisés en quatre groupes selon leur gravité clinique :

- groupe I : pression artérielle normale ;
- groupe II : pression artérielle < 90 mmHg sans signe périphérique de choc ni traitement par catécholamine ;
- groupe III : hypotension nécessitant un traitement par catécholamine ;
- groupe IV : massage cardiaque à l'admission [149].

Dans ce registre, la mortalité hospitalière est de :

- groupe I : 8,1%,
- groupe II : 15,2%,
- groupe III : 25%,
- groupe IV : 62,5%.

Dans un travail récent, la mortalité est de 59% chez des malades dont l'état de choc s'accompagne d'acidose métabolique [150].

En présence d'un état de choc, la mortalité est donc le plus souvent supérieure à 25% et peut même dépasser 50%. Ce critère est habituellement retenu dans la littérature pour définir les embolies pulmonaires graves [151].

Plus spécifiquement, la mortalité par embolie pulmonaire à 3 mois a été estimée à 9.3% chez les patients du registre RIETE présentant une embolie pulmonaire avec pression artérielle > 90 mmHg à l'admission [152].

### 3.2.2 En l'absence de signe de gravité : existe-t-il des embolies pulmonaires de gravité intermédiaire ?

Les premières études qui ont tenté d'isoler des embolies pulmonaires de gravité intermédiaire (submassive pulmonary embolism des auteurs anglo-saxons) au sein des malades cliniquement stables, les ont définies par une surcharge ventriculaire droite à l'échocardiographie [151].

Les critères utilisés pour définir la surcharge ventriculaire droite varient toutefois considérablement d'une étude à l'autre :

- rapport du diamètre télé-diastolique ventriculaire droit sur celui du ventricule gauche (rapport

VD/VG),

- rapport des surfaces ventriculaires télé-diastoliques,
- hypokinésie ventriculaire droite,
- hypertension pulmonaire...

Il n'est donc pas surprenant de constater que la mortalité de ces malades varie de 0-3% dans certaines études, voire 10-20% dans d'autres [148,150, 153, 154, 155, 156].

Les études qui rapportent les chiffres les plus élevés (10-20%) utilisent soit l'hypokinésie ventriculaire droite soit un rapport VD/VG supérieur à 1, alors que les chiffres les plus bas sont observés avec un seuil de rapport VD/VG de 0,6. Des différences dans la définition de la stabilité clinique et la mise en œuvre du traitement symptomatique peuvent également expliquer les écarts de létalité entre ces études, qui sont presque toutes monocentriques.

L'intérêt s'est récemment porté sur le dosage de la troponine et du Brain Natriuretic Peptide (BNP) qui sont habituellement plus élevés dans les embolies pulmonaires graves. A de rares exceptions, les études qui ont évalué l'intérêt pronostic de ces marqueurs ont inclus des malades choqués qui n'étaient pas analysés séparément de ceux qui étaient cliniquement stables à l'admission. Si on retrouve effectivement des taux plus élevés chez les malades décédés (qui sont le plus souvent choqués), il n'est pas certain qu'un taux élevé de BNP ou de troponine soit associé à un excès de mortalité en l'absence de choc.

L'ensemble de ces résultats ne permet donc pas d'estimer le pronostic, ni même de définir précisément un sous-groupe d'embolie pulmonaire de gravité intermédiaire (niveau de preuve 2).

### 3.2.3 Comparaison du traitement fibrinolytique à l'héparine

- **Description des études**

Onze essais ont comparé l'héparine seule et associée au traitement fibrinolytique à la phase aiguë de l'embolie pulmonaire [157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167] (Tableau 45). Ces essais publiés de 1971 à 2002 sont résumés dans 4 méta-analyses [168, 169, 170, 171].

- Le diagnostic était confirmé objectivement dans tous les essais, au moyen de méthodes invasives (angiographie et cathétérisme droit) 7 fois sur 11 [157, 158, 159, 161, 165, 166, 167].
- Les populations incluses sont hétérogènes : 4 essais ont inclus des malades en état de choc, toujours minoritaires et des malades cliniquement stables [157, 159, 165, 167], 6 essais n'ont inclus que des patients cliniquement stables dont certains ou tous avaient des signes de dysfonction ventriculaire droite [158, 160, 161, 162, 164, 166]. Une seule étude a inclus exclusivement des malades en état de choc, mais son effectif est particulièrement faible (n = 8) [163].
- La mortalité considérée est toujours la mortalité hospitalière.
- Deux essais font mention d'une confirmation objective des récurrences thrombo-emboliques [157, 164].
- Les critères d'hémorragie majeure ne sont pas définis dans six essais et diffèrent sensiblement dans les cinq études qui les décrivent.
- Tous les essais font mention d'une randomisation qui n'est pas décrite pour deux d'entre eux et une étude a inclus 5 malades qui n'avaient pas fait l'objet de la randomisation [165].
- Trois études ont été réalisées en double aveugle contre placebo et huit étaient ouvertes.
- Le traitement à l'étude varie d'un essai à l'autre ; il s'agit de :
  - la streptokinase 4 fois,
  - l'urokinase 2 fois,
  - l'activateur tissulaire du plasminogène recombinant (rtPA) 5 fois.

Les posologies utilisées varient d'un essai à l'autre pour les 2 premiers mais sont identiques pour le rtPA.

- Le comparateur est toujours l'HNF, qui est également administrée aux patients du groupe fibrinolyse.
- Aucun essai n'a évalué l'association d'un fibrinolytique à une HBPM dans cette indication.
- Les effectifs étudiés sont restreints, ils n'atteignent que 748 patients dans les 11 essais.
- 254 malades ont été évalués dans les 5 essais qui ont inclus des malades choqués et 494 dans les 6 essais qui n'ont inclus que des malades stables.

**Tableau 45.** Description des études : héparine versus héparine + fibrinolytiques à la phase aiguë d'une embolie pulmonaire.

Auteurs	N	Malades choqués / stables	Rando-misation	Ouvert / placebo	Fibrinolytique	Confirmation diagnostique	Définition hémorragies	Récidive confirmée	
UPET, 1973 [157]	160	Choqués (n=11)	Oui	Placebo	Urokinase	Invasive	Baisse Ht > 10% ou transfusion de 2 CG	oui	
Tibbutt, 1974 [167]	30	Choqués (n=14)	Oui	Ouvert	Streptokinase	Invasive	ND	ND	
Ly, 1978 [165]	25	Choqués (n=2)	oui (20/25)	Ouvert	Streptokinase	Invasive	ND	ND	
Dotter, 1979 [159]	31	Choqués (n=2)	Oui	Ouvert	Streptokinase	Invasive	ND	ND	
Marini, 1988 [166]	30	Stables	Oui	Ouvert	Urokinase	Invasive	ND	ND	
PIOPED, 1990 [158]	13	Stables	Oui	Placebo	rtPA	Invasive	ND	ND	
Levine, 1990 [160]	58	Stables	Oui	Placebo	rtPA	Invasive ou non	Rétro-péritonéale, intracrânienne, baisse Hb > 2g/dL, transfusion de 2 CG	ND	
Dalla-Volta, 1992 [161]	36	Stables	Oui	Ouvert	rtPA	Invasive	Intracrânienne, transfusion	ND	
Goldhaber, 1993 [162]	101	Stables	oui	Ouvert	rtPA	Principalement non-invasive	Intracrânienne, nécessité d'une chirurgie	ND	
Jerjes Sanchez, 1995 [163]	8	Choqués (n=8)	oui	Ouvert	Streptokinase	Non invasive	ND	ND	
Konstantinides, 2002 [164]	256	Stables	oui	Placebo	rtPA	Principalement non-invasive	Fatale, intracrânienne, baisse Hb > 4g/dL	oui	
PEITHO, Meyer	<i>1 000 patients prévus</i>				<i>Tenecteplase versus placebo</i>				<i>En cours (ClinicalTrials.gov Identifier NCT00639743)</i>

ND : non disponible (non décrit dans les articles) ; rtPA : activateur tissulaire du plasminogène recombinant ; Ht : hématicrite ; Hb : hémoglobine ; CG : culot globulaire.

Les résultats individuels des 11 études sont résumés dans le tableau 46.

**Tableau 46.** Résultats des études : héparine versus héparine + fibrinolytiques à la phase aiguë d'une embolie pulmonaire.

Auteurs	N		Hémorragie grave*		Récidive*		Décès	
	Héparine	Fibrinolyse	Héparine	Fibrinolyse	Héparine	Fibrinolyse	Héparine	Fibrinolyse
UPET, 1973 [157]	78	82	11	22	15	12	7	6
Tibbutt, 1974 [167]	17	13	1	1	1	0	1	0
Ly, 1978 [165]	11	14	2	4	0	0	2	1
Dotter, 1979 [159]	16	15	0	0	1	0	2	1
Marini, 1988 [166]	10	20	0	0	0	0	0	0
PIOPED, 1990 [158]	4	9	0	1	0	0	0	1
Levine, 1990 [160]	25	33	0	0	0	0	0	0
Dalla-Volta, 1992 [161]	16	20	2	3	1	1	1	2

Goldhaber, 1993 [162]	55	46	1	3	5	0	2	0
Jerjes Sanchez, 1995 [163]	4	4	0	0	0	0	4	0
Konstantinides, 2002 [164]	138	118	5	1	4	4	3	4

\* : certains événements (hémorragies ou récurrences) sont fatals et compris dans les décès.

### • Description des méta-analyses

Pas moins de quatre méta-analyses ont été publiées concernant les effets du traitement fibrinolytique sur la mortalité, les récurrences thrombo-emboliques et les hémorragies à la phase aiguë de l'embolie pulmonaire [168, 169, 170, 171] (Tableau 47). Deux analyses ont été réalisées avant la publication du dernier essai et deux après.

La méta-analyse de Wan a inclus les 11 essais qui ont comparé la fibrinolyse et l'héparine alors que celle du groupe Cochrane ne reprend que 8 essais en excluant les études de Dotter pour des raisons de qualité, de Jerjes-Sanchez en raison d'un doute des auteurs sur la confirmation objective du diagnostic d'embolie (alors qu'elle repose sur l'association d'une forte probabilité clinique et d'une scintigraphie de haute probabilité ou d'une thrombose veineuse sur la phlébographie ou d'une échocardiographie évocatrice) et celle de Marini car elle compare deux doses d'urokinase (mais elles sont comparées à un bras héparine).

Les analyses de Thabut et d'Agnelli sont parues avant l'essai de Konstantinides et n'ont pas inclus l'étude de Dotter qui n'avait pas été trouvée par leurs stratégies de recherche.

**Tableau 47.** Résultats des méta-analyses.

Auteurs	Anticoagulant versus contrôle	Récurrences emboliques	Hémorragies majeures	Mortalité	Echec
Agnelli, 2002 [168]	<b>SK, UK ou rt-PA versus contrôle ou placebo 9 essais, N = 461</b>	RR = 0.60 [0.29 ; 1.15]	RR = 1.49 [0.85 ; 2.81]	RR = 0.59 [0.27 ; 1.25]	RR = 0.90 [0.57 ; 1.32]
Thabut, 2002 [170]	<b>SK, UK ou rt-PA versus contrôle ou placebo 9 essais, N = 441</b>	RR = 0.59 [0.30 ; 1.18]	RR = 1.76 [1.04 ; 2.98] <b>ARR = 76%</b>	RR = 0.63 [0.32 ; 1.23]	
	SK, UK ou rt-PA versus contrôle ou placebo 11 essais, N = 748	OR = 0.67 [0.33 ; 1.37] P Het = 0.99	OR = 1.42 [0.81 ; 2.46] P Het = 0.92	OR = 0.70 [0.37 ; 1.30] P Het = 0.72	
Wan, 2004 [171]	- Patients hémodynamiquement stables, 6 essais, N = 494	OR = 0.76 [0.28 ; 2.08]	OR = 0.67 [0.24 ; 1.86]	OR = 1.16 [0.44 ; 3.05]	OR = 1.07 * [0.50 ; 2.30]
	- Patients hémodynamiquement instables, 5 essais, N = 254	OR = 0.61 [0.32 ; 1.62]	OR = 1.98 [1.00 ; 3.92]	OR = 0.47 [0.20 ; 1.10]	OR = 0.45 [0.22 ; 0.92] <b>RRR = 55%</b>
	<b>SK, UK ou rt-PA versus contrôle ou placebo 8 essais, N = 679</b>	OR = 0.63 [0.33 ; 1.20] P = 0.20 P Het = 0.46	OR = 1.61 [0.91 ; 2.86] P = 0.10 P Het = 0.62	OR = 0.89 [0.45 ; 1.78] P = 0.70 P Het = 0.90	
Dong, 2006 [169]	rt-PA versus contrôle ou placebo 5 essais, N = 464	OR = 0.51 [0.18 ; 1.44]	OR = 0.95 [0.35 ; 2.58]	OR = 1.22 [0.45 ; 3.30]	
	SK versus contrôle ou placebo 2 essais, N = 55	-	OR = 1.64 [0.34 ; 8.07]	OR = 0.37 [0.05 ; 2.78]	
	UK versus contrôle ou placebo 1 essai, N = 160	OR = 0.72 [0.31 ; 1.65]	OR = 2.23 [1.00 ; 4.99] <b>ARR = 123%</b>	OR = 0.80 [0.26 ; 2.50]	

\* récurrences et mortalité uniquement

- **Effet du traitement fibrinolytique sur l'hémodynamique et l'obstruction vasculaire pulmonaire**

Toutes les études ne renseignent pas sur l'importance de la désobstruction artérielle pulmonaire et sur l'amélioration hémodynamique.

Dans l'étude de Dalla-Volta qui comparait rtPA et héparine, l'obstruction vasculaire pulmonaire, estimée par le score de Miller dont le maximum est de 34 points, diminue significativement de  $28,3 \pm 2,9$  à  $24,8 \pm 5,2$  points après 2 heures de traitement par le rtPA, alors qu'aucune modification n'est observée sous héparine [161].

Dans l'essai rapporté par Goldhaber, la différence de désobstruction en faveur du rtPA, persiste sur la scintigraphie 24 heures après le début du traitement [162].

En revanche, 7 jours après le début du traitement, aucune différence n'est trouvée entre fibrinolyse et héparine [161]. La rapidité de la désobstruction se traduit par une baisse précoce des résistances artérielles pulmonaires, mesurable dès la première heure de traitement fibrinolytique alors qu'aucune amélioration hémodynamique n'est observée après 24 heures de traitement par héparine.

Dans l'étude italienne déjà citée, la pression artérielle pulmonaire moyenne diminue de  $30,2 \pm 7,8$  à  $21 \pm 6,7$  mmHg à la 2<sup>e</sup> heure sous rtPA, alors qu'elle augmente non significativement de  $22,3 \pm 10,5$  à  $24,8 \pm 11,2$  mmHg sous héparine [161]. L'index cardiaque augmente significativement de  $2,1 \pm 0,5$  à  $2,4 \pm 0,5$  L/min/m<sup>2</sup> sous rtPA alors qu'il n'augmente pas sous héparine [161].

L'amélioration hémodynamique se traduit également sur l'échocardiographie, dont les paramètres de dysfonction ventriculaire droite sont modifiés plus rapidement après fibrinolyse que sous héparine [162].

- **Complications hémorragiques, récurrences thrombo-emboliques et mortalité**

Les quatre méta-analyses donnent, sur l'ensemble de la population (malades stables et instables), des résultats très cohérents (Tableau 47).

Les **complications hémorragiques graves** sont numériquement plus fréquentes chez les patients fibrinolytés mais la différence n'apparaît pas significative, à l'exception de l'analyse de Thabut.

- Le risque relatif varie de 1,42 à 1,76.
- La majorité des complications graves et l'excès de saignements dans les groupes traités par fibrinolytique sont retrouvés dans les essais qui ont fait appel à des explorations invasives et à une surveillance hémodynamique par cathétérisme droit pendant la fibrinolyse.
- Les taux de saignement grave (hémorragie intracérébrale ou hémorragie à l'origine d'une transfusion, d'une interruption du traitement, d'un décès ou d'une intervention chirurgicale) varient de 0 à plus de 20% dans les groupes traités par héparine avec une moyenne pondérée de 12,5% et de 0 à 30% dans les groupes fibrinolytés avec une moyenne pondérée de 20%.
- Ces chiffres sont beaucoup plus bas dans les essais qui font appel à des explorations non invasives chez tous ou la majorité des malades. La moyenne pondérée des hémorragies graves est de 3% chez les malades traités par héparine et de 2% chez ceux qui ont reçu un traitement fibrinolytique [160,162,163,164].
- La fréquence des hémorragies intracérébrales, dans d'autres essais qui ont comparé plusieurs protocoles d'administration de la fibrinolyse dans l'embolie pulmonaire, varie de 1,9 à 3% [172].
- Les facteurs qui augmentent le risque d'hémorragie sévère sont l'âge (RR = 3,9 ; IC 95% : 1,7-8,9) pour les malades de plus de 70 ans comparés à ceux de moins de 50 ans, et les procédures diagnostiques invasives (RR = 5,2 ; IC 95% : 1,5-17,8) [173].

**Les récurrences thrombo-emboliques** ne sont pas confirmées objectivement dans la majorité des essais. Dans les méta-analyses, le risque relatif ou l'Odds ratio varie de 0,59 à 0,67 en faveur de la fibrinolyse, mais aucune de ces différences n'est significative.

Le traitement fibrinolytique est également associé à un risque relatif de **décès** hospitalier de l'ordre de 0,6 à 0,9, sans que celui-ci soit significatif.

Dans les essais qui ont inclus des patients cliniquement stables et des patients en état de choc, sans que

la proportion de ces derniers soit toujours précisée ni majoritaire, Wan a mis en évidence une différence significative dans les échecs du traitement définis par la survenue d'un décès ou d'une récurrence embolique avec OR = 0,45 ; IC 95% : 0,22-0,92.

Dans les mêmes études, une forte tendance non significative est observée pour la mortalité : OR = 0,47 ; IC 95% : 0,20-1,10. En revanche, aucune tendance n'est mise en évidence dans les études qui n'ont inclus que des malades cliniquement stables : OR = 1,16 ; IC 95% : 0,44-3,05. Ces chiffres soulignent les faibles effectifs et le manque de puissance des essais.

#### En résumé,

- les essais comparant le traitement fibrinolytique à l'héparine ont inclus des populations hétérogènes et des effectifs restreints ;
- l'analyse des études qui ont inclus des embolies graves, responsables de choc cardiogénique, suggère une réduction des échecs de traitement définis par la mortalité hospitalière ou la récurrence thrombo-embolique grâce à la fibrinolyse (niveau de preuve 2) ;
- les complications hémorragiques graves paraissent également plus fréquentes chez les malades fibrinolytés, mais ces complications sont essentiellement observées au cours d'études anciennes qui ont utilisé une méthode diagnostique et une surveillance hémodynamique invasive. Cette différence n'est plus mesurable dans les essais les plus récents qui ont employé des méthodes diagnostiques non invasives ;
- chez les malades cliniquement stables, les essais ne suggèrent aucun bénéfice du traitement fibrinolytique mais les patients inclus avaient soit une embolie de gravité intermédiaire responsable de dysfonction droite, soit une embolie parfaitement bien tolérée, les effectifs évalués sont également trop faibles pour permettre de conclure (niveau de preuve 2) ;
- les études disponibles ne permettent donc pas d'exclure un bénéfice ni un excès de mortalité important chez les malades atteints d'embolie pulmonaire responsable d'une dysfonction cardiaque droite asymptomatique.

---

## **Synthèse et recommandations**

### **Place du traitement fibrinolytique à la phase aiguë de l'embolie pulmonaire**

Un traitement fibrinolytique est recommandé chez les malades atteints d'embolie pulmonaire avec état de choc ([Grade B](#)).

Chez les patients sans état de choc, en cas d'embolie pulmonaire de gravité intermédiaire, définie par une dysfonction ventriculaire droite objectivée par une élévation de la troponine ou du BNP ou une dilatation ventriculaire droite objectivée à l'échocardiographie ou au scanner spiralé, une administration [systématique](#) de traitement fibrinolytique n'est pas recommandée ([Grade B](#)). Des essais sont en cours pour répondre à cette question.

## 4 TRAITEMENT INITIAL AMBULATOIRE DES TVP PROXIMALES ET DES EMBOLIES PULMONAIRES

### 4.1 RAPPORT BENEFICE-RISQUE DU TRAITEMENT AMBULATOIRE DES TVP PROXIMALES ET DES EMBOLIES PULMONAIRES

Les HBPM et le fondaparinux sont prescrits par voie sous-cutanée en 1 ou 2 injections par jour selon les molécules utilisées. Il n'est pas nécessaire de réaliser une surveillance biologique systématique de l'hémostase avec ces molécules. Ce schéma d'administration simplifié par rapport à l'HNF permet d'envisager un traitement initial ambulatoire des TVP proximales.

#### 4.1.1 HBPM et traitement ambulatoire des TVP proximales et des embolies pulmonaires

- **Etudes randomisées avec les HBPM**

Dans le cadre des TVP proximales, 5 études randomisées ont été réalisées :

- 4 comparant une HBPM prescrite en ambulatoire à l'HNF prescrite à l'hôpital [174, 175, 176, 177] ;
- 1 comparant une HBPM prescrite soit en ambulatoire, soit à l'hôpital [178].

Dans toutes ces études, le traitement ambulatoire n'a été en fait purement ambulatoire que dans 30 à 50% des cas. Cependant, la durée d'hospitalisation a été considérablement réduite puisque la plupart des patients de ces groupes ambulatoires a été hospitalisée moins de 48 heures. Les raisons du maintien partiel à l'hôpital des malades des groupes ambulatoires ne sont pas accessibles dans ces études. Cependant, pour au moins une de ces études, le maintien partiel à l'hôpital n'était pas dû à la MTEV elle-même dans plus de 50% des cas [178].

Une méta-analyse a été publiée en 2003 mais elle ne prend en compte que 3 de ces 5 études [179]. Une actualisation de cette méta-analyse a donc été effectuée pour ces recommandations avec les 5 études disponibles, soit plus de 1 500 malades (Tableau 48).

**Tableau 48.** Essais comparatifs randomisés des traitements ambulatoires et hospitaliers des TVP.

Auteurs	Traitement ambulatoire versus hôpital puis AVK 3 mois	Traitement ambulatoire pur	Récidive thromboembolique		Hémorragie majeure		Mortalité	
			HBPM domicile	HNF hôpital	HBPM domicile	HNF hôpital	HBPM domicile	HNF hôpital
Koopman, 1996 [174]	Nadroparine en ambulatoire : 8 200 UI < 50 kg, 12 300 UI < 50-70 kg, 18 400 UI > 70 kg versus HNF à l'hôpital : 5 000 UI puis perf 1 250 /h → TCA 1.5-2.0 N = 400	49%	14/202 6.9%	17/198 8.6%	1/202 0.5%	4/198 2.0%	14/202 6.9%	16/198 8.1%
Levine, 1996 [175]	Enoxaparine en ambulatoire : 100 UI/kg x 2 / jour versus HNF à l'hôpital : 5 000 UI puis perf 20 000 → TCA 2.0-3.0 N = 500	36%	13/247 5.3%	17/253 6.7%	5/247 2.0%	3/253 1.2%	11/247 4.4%	17/253 6.7%
Belcaro, 1999 [176]	Nadroparine en ambulatoire : 100 UI/kg x 2 / jour versus HNF à l'hôpital :		6/98 6.1%	6/97 6.2%	0/98 0%	0/97 0%	-	-

	5 000 UI puis perf 1 300 /h N = 195							
ASTH (Chong) 2005 [177]	Enoxaparine en ambulatoire : 150 UI/kg x 1 / jour versus HNF 5 000 UI puis perf 1250 /h → TCA 1.5-2.5 N = 298		4/150 2.7%	13/148 8.8%	0/150 0%	3/148 2.0%	2/150 1.3%	2/148 1.3%
Boccalon, 2000 [178]	Daltéparine ou Enoxaparine ou Nadroparine en ambulatoire versus à l'hôpital N = 201	73%	1/102 1.0%	2/99 2.0%	2/102 2.0%	2/99 2.0%	0/102 0%	2/99 2.0%
Méta-analyse Schraibman, Cochrane, 2001 [179]	3 études N = 1 101		RR = 0.78 [0.48 ; 1.26] P = 0.30 P Het = 0.93	RR = 0.90 [0.35 ; 2.31] P = 0.80 P Het = 0.34	RR = 0.72 [0.44 ; 1.18] p = 0.19 P Het = 0.62			
Méta-analyse actualisée	5 études N = 1 594		RR = 0.71 [0.47 ; 1.06] P = 0.09 P Het = 0.56	RR = 0.83 [0.33 ; 2.10] P = 0.70 P Het = 0.49	RR = 0.76 [0.47 ; 1.22] P = 0.25 P Het = 0.76			

Les résultats montrent une tendance non significative avec une réduction de :

- 29% du risque de récidives thrombo-emboliques,
- 17% du risque hémorragique majeur,
- 24% de mortalité totale.

Même s'il ne s'agit pas d'essai de non infériorité au sens strict du terme (hypothèse *a priori*), on peut conclure que les HBPM prescrites en ambulatoire, entièrement ou partiellement (moins de 48 h d'hospitalisation), sont au moins aussi efficaces et sûres qu'un traitement héparinique purement hospitalier (niveau de preuve 1).

Avant de généraliser la prise en charge purement ambulatoire des TVP proximales à partir de ces résultats, il est judicieux de vérifier, sur des cohortes de patients moins sélectionnés que dans des essais randomisés, si on observe des taux d'événements comparables à ceux des groupes ambulatoires des essais randomisés.

#### • Etudes observationnelles avec les HBPM

Le tableau 49 reprend les données de plusieurs études observationnelles prospectives [180, 181, 182, 183, 184, 185, 186] ou rétrospectives [187, 188].

Ces études confirment que les taux de récidives thrombo-emboliques et d'accidents hémorragiques sont *a priori* comparables avec les données des essais cliniques présentés ci-dessus, notamment dans les études où la proportion des patients purement ambulatoires est égale ou proche de 100%. A noter, dans ce contexte de traitement ambulatoire, qu'une de ces études a comparé une prescription en auto-injection à une prise en charge par une infirmière avec des résultats similaires [181].

**Tableau 49.** Etudes observationnelles des traitements ambulatoires des TVP.

Auteurs	% inclus/ screenés	Traitement ambulatoire + AVK	% ambula- toire pur	Récidive thromboem- bolique	Hémorragie majeure	Mortalité
Harrison, 1998 [180]	79%	Daltéparine x 2 ou tinzaparine x 1/j N = 89	100%	6%	1%	1%
Wells, 1998 [181]	83%	Daltéparine x 2 (n=38) ou X 1/j (n=156) N = 194	95%	4%	4%	7%

Schwarz, 2001 [182]	100%	Nadroparine x 2/j N = 101 ambul. et N = 101 hosp.	81%	6% ambul. 4% hosp.	0	0 ambul. 1% hosp.
Dunn, 2001 [183]	100%	Enoxaparine x 2 N = 89	10%	1%	2%	0
Lapidus, 2002 [184]	?	Tinzaparine x 1 N = 555	60%	3%	0	?
Wells, 2005 [185]	67%	Tinzaparine x 1 ou Daltéparine x 1/j N = 505	nd	2% tinzaparine 2% daltéparine	1% tinzaparine 0,4% daltéparine	2,8% tinzaparine 2,4% daltéparine
Zidane, 2006 [186]	?	Nadroparine x 2 puis 1/j N = 294	100%	3%	1%	3%
Vinson, 2006 [187]	100%	Enoxaparine x 2/j N = 443	57%	2%	0	0,2%
Santamaria, 2006 [188]	97%	Bémiparine x 1/j puis AVK ou Bémiparine 3 mois N = 434 ambul. et N = 149 hosp.	ND	0,5% ambul. 0,7% hosp.	1,4% ambul. 0% hosp.	1,4% ambul. 0,7% hosp.

Ces données confirment que la gestion ambulatoire des TVP proximales est efficace et sûre avec les HBPM, sur les populations étudiées. Avant d'extrapoler ces résultats à la pratique, il est essentiel de définir à partir de ces études quel type de malades peuvent être traités en ambulatoire.

On peut conclure que les TVP proximales peuvent être traitées en ambulatoire ou après une courte hospitalisation après avoir évalué les risques de récurrences thrombo-emboliques et hémorragiques des malades.

#### 4.1.2 Fondaparinux et traitement ambulatoire des TVP proximales et embolies pulmonaires

Il n'existe pas d'étude spécifique sur le traitement ambulatoire des TVP proximales avec le fondaparinux. Cependant au cours de l'étude Matisse-DVT [114] ayant comparé le fondaparinux à une HBPM (enoxaparine) dans le traitement de ces TVP, sur un total de 2 205 malades, 179 (8.1%) et 540 (24.5%) ont respectivement été traités totalement ou partiellement en ambulatoire. Les résultats observés dans ces sous-groupes sont fournis en tableau 50.

**Tableau 50.** Fondaparinux et traitement ambulatoire et hospitalier des TVP proximales [114].

	Total		Patients ambulatoires	
	Fondaparinux N = 1 091	Enoxaparine N = 1 101	Fondaparinux N = 344 (88 purs, 256 partiels)	Enoxaparine N = 375 (91 purs, 284 partiels)
Événement thromboembolique	3.9%	4.1%	2.0%	4.3%
Hémorragie majeure	1.1%	1.2%	1.5%	0.8%

Compte tenu de ces résultats, le fondaparinux peut être utilisé pour le traitement ambulatoire des TVP proximales chez des patients sélectionnés (niveau de preuve 2).

## 4.2 PATIENTS ELIGIBLES POUR LE TRAITEMENT AMBULATOIRE DES TVP PROXIMALES ET DES EMBOLIES PULMONAIRES

Toutes les données relatives au traitement initial en ambulatoire des TVP proximales concernent des patients sélectionnés sur des critères d'inclusion et d'exclusion plus ou moins stricts. Pour définir quel type de patients peut légitimement être traité en ambulatoire, il est logique de repartir de ces critères d'éligibilité, qui relèvent essentiellement de 3 critères d'exclusion liés :

- à la MTEV,
- aux co-morbidités,
- à l'environnement du patient.

### 4.2.1 Les critères d'exclusion liés à la MTEV

Les TVP distales et les TVP des membres supérieurs n'ont pas ou peu été évaluées lors des études cliniques [189]. Cependant le risque embolique de ces TVP est plus faible que celui des TVP proximales. Il est donc possible par extrapolation d'envisager un traitement ambulatoire des TVP distales et des TVP des membres supérieurs.

Les TVP proximales massives associées à un syndrome obstructif sévère (douleur importante, œdème de tout le membre, acrocyanose +/- ischémie d'un membre) ou de localisation sus-inguinale (iliaque ou ilio-cave) ont été peu étudiées dans les études citées ci-dessus. Dans ce contexte, il est légitime d'hospitaliser ces patients.

Les embolies pulmonaires ont été exclues des essais randomisés évaluant le traitement ambulatoire et n'ont été évaluées que dans le cadre de cohortes [180,181,185,190] ou de l'étude MATISSE PE [140], ayant comparé le fondaparinux à l'HNF. Dans cette étude, 14,5% des 1 092 malades traités par fondaparinux ont été traités en ambulatoire. Ces données semblent montrer que cette attitude pourrait être relativement sûre et efficace (niveau de preuve 3). Cependant les embolies pulmonaires graves ont été exclues de ces études. Il est donc nécessaire de définir les embolies pulmonaires pour lesquelles le risque de récurrences et de mortalité est suffisamment faible pour envisager leur traitement en ambulatoire.

### 4.2.2 Les critères d'exclusion liés aux comorbidités

Il est logique de considérer ici toutes les comorbidités reconnues comme augmentant le risque de récurrences thrombo-emboliques ou le risque hémorragique.

#### Cancer

Les patients cancéreux ne sont pas systématiquement exclus des études évaluant le traitement ambulatoire des TVP proximales : 0 à 41% des patients présentent un cancer. Plus spécifiquement, une étude rétrospective portant sur 321 patients cancéreux traités pour TVP montre que 61% d'entre eux ont été traités à la maison et que, avec un statut comparable pour la maladie cancéreuse, il n'y a pas eu plus de récurrences (6% à la maison et 4,8% à l'hôpital) ou d'hémorragie majeure (1% à la maison et 4,8% à l'hôpital) [191]. Une étude prospective de cohorte portant sur 207 patients, dont 137 traités en ambulatoire, trouve le même type de résultats [192]. Le cancer ne doit pas être considéré comme un critère systématique d'hospitalisation lors du traitement initial des TVP proximales (niveau de preuve 3).

#### Insuffisance rénale

Dans la mesure où les HBPM et le fondaparinux sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale et qu'il s'agit d'un facteur de risque hémorragique majeur même sous HNF, il est recommandé d'hospitaliser les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 ml/mn) en cas de MTEV.

#### Pathologie hémorragique

Tout patient nécessitant un traitement anticoagulant et présentant une pathologie hémorragique (maladies hémorragiques constitutionnelles, ulcère gastro-duodéal actif, chirurgie majeure récente ...) doit être hospitalisé.

#### Gravité de l'embolie pulmonaire

Le score de gravité PESI [148] pourrait permettre de sélectionner les patients avec une embolie

pulmonaire pouvant être traités en ambulatoire. Le traitement ambulatoire des patients avec une embolie pulmonaire ne présentant aucun critère de gravité est possible (niveau de preuve 3).

#### 4.2.3 Les critères d'exclusion liés à l'environnement du patient

L'environnement du patient est à l'évidence un critère important de la bonne organisation du traitement ambulatoire et de sa surveillance.

Des facteurs sociaux peuvent limiter la prise en charge à domicile de la TVP :

- patient vivant seul,
- absence d'adhérence ou de compréhension du traitement,
- environnement social défavorable,
- patient à mobilité réduite,
- difficultés de communication.

#### 4.3 MODALITES DE PRISE EN CHARGE A DOMICILE

Il est impératif d'obtenir un diagnostic de certitude de la pathologie thrombo-embolique.

Le traitement injectable peut être initié dès la suspicion de la TVP, en attente d'une confirmation paraclinique [193] (niveau de preuve 2).

Il est nécessaire de rappeler l'absolue nécessité de prévoir un temps d'éducation des patients à leur traitement médicamenteux et non médicamenteux, comme cela a été réalisé dans toutes les études ayant évalué le traitement ambulatoire des TVP proximales.

---

### Synthèse et recommandations Traitement initial ambulatoire des TVP proximales et des EP

Il est recommandé d'hospitaliser (Accord professionnel) :

- les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 ml/mn) ;
- les patients nécessitant un traitement anticoagulant et présentant une pathologie à risque hémorragique ;
- les TVP proximales avec syndrome obstructif sévère ou de localisation ilio-cave ;
- les patients avec embolie pulmonaire en état de choc et hémodynamiquement instables ;
- les patients dont le contexte psycho-social et l'environnement géographique et médical ne permettent pas une prise en charge optimale à domicile.

Dans les autres cas, les patients avec TVP proximales peuvent être traités par HBPM en ambulatoire ou après une courte hospitalisation après avoir évalué les risques de récives thrombo-emboliques et hémorragiques (Grade A). Un traitement ambulatoire des patients avec embolie pulmonaire stable peut être envisagé avec les mêmes précautions (Grade C).

Les patients ayant une TVP proximale ou une embolie pulmonaire stable peuvent être traités par le fondaparinux en ambulatoire dans les mêmes conditions que les HBPM (Grade B).

Si un traitement ambulatoire de la MTEV est envisagé, il est recommandé (Grade A) :

- d'obtenir un diagnostic de certitude de la pathologie thrombo-embolique ;
- de rappeler l'absolue nécessité de prévoir un temps d'éducation des patients à leur traitement médicamenteux et non médicamenteux, comme cela a été réalisé dans toutes les études ayant évalué le traitement ambulatoire des TVP proximales ;
- de prescrire et d'organiser la surveillance des traitements anticoagulants en concertation avec le médecin traitant et l'infirmière ;
- d'évaluer les facteurs de risque de récives thrombo-emboliques et hémorragiques et d'évaluer les facteurs psycho-sociaux limitant cette prise en charge.

## 5 RELAIS DU TRAITEMENT INITIAL DES TVP PROXIMALES ET DES EMBOLIES PULMONAIRES

- **Les AVK**

Une étude a comparé la nécessité de poursuivre le traitement anticoagulant à doses curatives (AVK) versus un traitement anticoagulant à doses préventives (HNF) après la prise en charge de la phase aiguë d'une TVP [194]. Cette étude a inclus 68 patients. Aucun des 33 patients sous coumadine n'a présenté de récurrence versus 9 des 35 patients (25.7%) sous HNF sous-cutanée. Notons que 4/33 patients (12.1%) sous AVK ont présenté une hémorragie majeure versus 0 sous HNF prophylactique.

Par ailleurs, l'étude Brandjes ayant comparé un traitement héparine + AVK versus AVK a permis de mettre en évidence une réduction des récurrences lorsque les AVK sont donnés en relais d'une héparinothérapie [103].

Ces données confirment la nécessité de prescrire les AVK en relais d'un traitement anticoagulant parentéral (HNF, HBPM ou fondaparinux) prescrit à dose efficace (niveau de preuve 1).

Le traitement AVK, en raison d'une variabilité inter-individuelle et intra-individuelle, doit être adapté à un temps de coagulation, le temps de Quick, exprimé en INR. L'INR optimal pour le traitement des TVP proximales doit être compris entre 2 et 3 (niveau de preuve 1).

Le relais traitement parentéral - AVK doit être prolongé pendant au moins 5 jours et n'être interrompu que lorsque 2 INR consécutifs espacés de 24 heures ont été trouvés supérieurs à 2 [195].

Ce relais par les AVK prescrits dès le premier jour du traitement parentéral, n'entraîne pas de perte d'efficacité, ni de surcroît de risque hémorragique par rapport à un relais différé au 5<sup>ème</sup> jour de traitement parentéral. Ce relais précoce a l'avantage de réduire la durée de la prescription du traitement héparinique et donc le risque de TIH. Il s'agit d'un niveau de preuve 1 basé sur les résultats de 4 études randomisées résumées dans le tableau 51.

**Tableau 51.** Essais randomisés évaluant un relais précoce de l'héparinothérapie par AVK versus un relais tardif dans la prise en charge des TVP.

Auteurs	N	Relais AVK		Récidive thrombo-embolique	
		Précoce	Tardif	Précoce	Tardif
Gallus, 1986 [196]	Relais HNF - 266 patients	1-3 <sup>e</sup> jour	7 <sup>e</sup> jour	3.6%	4.7%
Hull, 1990 [197]	Relais HNF - 199 patients	1 <sup>er</sup> jour	5 <sup>e</sup> jour	7.1%	7.0%
Mohiuddin, 1992 [198]	Relais HNF - 119 patients	1-2 <sup>e</sup> jour	> 4 <sup>e</sup> jour		
Leroyer, 1998 [199]	Relais HBPM - 223 patients	1 <sup>er</sup> jour	10 <sup>e</sup> jour	0%	0.9%

Le relais AVK doit être prescrit sans dose de charge. Deux études semblent montrer qu'une dose initiale de 5 mg de warfarine permet d'obtenir des INR thérapeutiques aussi rapidement qu'une posologie initiale de 10 mg, tout en réduisant le risque de surdosage [200, 201].

A l'inverse de ces résultats préliminaires, une étude plus récente et plus puissante montre qu'une posologie initiale de 10 mg de warfarine permet d'obtenir un INR thérapeutique plus rapidement qu'une dose initiale de 5 mg et ce, sans augmenter le risque de surdosage [202]. Cependant ces études ont été réalisées chez des sujets relativement jeunes avec une moyenne d'âge < 70 ans (Tableau 52).

**Tableau 52.** Essais randomisés évaluant 2 posologies initiales de warfarine (5 mg versus 10 mg) dans la prise en charge des TVP proximales.

Auteurs	N	INR entre 2 et 3 à J4-J5		INR > 3 à J3	
		5 mg	10 mg	5 mg	10 mg
Harrison, 1997 [200]	49	79 %	63 %	0 %	36 %
Crowther, 1999 [201]	53 (~ 66 ans)	88 %	69 %	4 %	15 %
Kovacs, 2003 [202]	201 (~ 56 ans)	46 %	83 %	-	-

La dose initiale, toujours probatoire, doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre. La posologie initiale des AVK ne doit pas excéder l'équivalent de 10 mg de warfarine. Une posologie initiale équivalente à 5-10 mg de warfarine est efficace et sûre chez le sujet relativement jeune. Elle est habituellement de 4 mg pour l'acénocoumarol et de 20 mg pour la fluindione, à adapter en fonction des résultats biologiques (Vidal®).

Une posologie plus faible sera proposée chez les sujets âgés de plus de 75 ans (niveau de preuve 2). Des nomogrammes ont été proposés dans ce sens [203].

Comme dans le traitement des TVP proximales et par extension aux embolies pulmonaires, il est recommandé de prescrire un AVK en relais du traitement anticoagulant parentéral, en dehors de situations particulières : cancer (cf. chapitre spécifique), geste invasif...

- **Les HBPM**

Compte tenu de la complexité de la gestion des AVK, plusieurs études ont été réalisées pour comparer l'efficacité et la tolérance d'un traitement HBPM maintenu pendant 3 à 6 mois par rapport à la prescription d'un relais par les AVK. Ces études ont été synthétisées par 2 méta-analyses [204, 205] (Tableau 53). Les résultats montrent une réduction significative d'environ 35% des récurrences thrombo-emboliques (niveau de preuve 1), ainsi qu'une réduction des hémorragies majeures.

**Tableau 53.** Méta-analyse des essais randomisés évaluant l'effet des HBPM versus AVK dans la prise en charge des TVP au long cours.

Auteurs	HBPM versus AVK	Récidive thrombo-embolique sous traitement	Hémorragie majeure	Mortalité
Méta-analyse, Lorio, 2003 [204]	7 études, N = 1 379	RR = 0.66 [0.41 ; 1.07] P = 0.09 P Het 0.12	RR = 0.45 [0.18 ; 1.11] P = 0.08 P Het 0.77	RR = 1.19 [0.78 ; 1.83] P = 0.40 P Het 0.89
Méta-analyse, Ferretti, 2006 [205]	11 études, N = 2 907	RR = 0.63 [0.48 ; 0.84] <b>RRR = 37%</b> P = 0.001 P Het 0.38		

Dans la mesure où près de 50% des patients des études incluses dans les méta-analyses étaient des patients cancéreux, le rapport bénéfice-risque de ces études est essentiellement détaillé dans le chapitre 5 de ce document dédié à la prise en charge de la MTEV chez les patients cancéreux. Cependant, compte tenu du mode d'administration par voie sous-cutanée, les HBPM peuvent être prescrites au long cours (3 à 6 mois sans relais AVK) principalement chez les patients non observants au traitement par

vois orale, les patients résistants aux AVK ou pour lesquels les contrôles INR sont peu accessibles.

---

## **Synthèse et recommandations**

### **Relais du traitement initial des TVP proximales et des EP hors cancérologie**

Après confirmation du diagnostic, un relais du traitement anticoagulant initial par les AVK est recommandé ([Grade A](#)). Le relais peut être débuté précocement dès le 1<sup>er</sup> jour de traitement parentéral ([Grade A](#)). L'HNF, l'HBPM ou le fondaparinux pourront être arrêtés au bout de 5 jours à condition que deux INR consécutifs à 24 h d'intervalle soient supérieurs à 2 ([Grade B](#)).

Une dose de charge n'est pas recommandée ([Grade B](#)). La dose visera à obtenir un INR cible de 2.5 (intervalle 2 à 3) ([Grade A](#)).

Dans certains cas particuliers (patients non observants, résistants aux AVK ou pour lesquels les contrôles INR sont peu accessibles...), un traitement par HBPM peut être prescrit pendant 3 à 6 mois sans relais AVK ([Grade B](#)).

Une éducation doit être donnée aux patients et un carnet de suivi remis ([Accord professionnel](#)).

---

## **6 DUREE ET INTENSITE OPTIMALES DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT AU DECOURS D'UN EPISODE DE MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE**

### **6.1 INTRODUCTION**

Les anti-vitamines K (AVK) constituent le traitement de référence de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), dont les deux manifestations cliniques sont l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde. A la phase initiale, les AVK sont initiés en même temps qu'une héparinothérapie (HNF ou HBPM).

Au décours de cette phase initiale, le traitement anticoagulant doit être maintenu tant que les bénéfices de ce traitement demeurent supérieurs aux risques. En effet, si les AVK sont très efficaces dans la prévention du risque de récurrence de la MTEV, en revanche, le principal inconvénient de ce traitement est le risque hémorragique.

L'évaluation de la balance bénéfice-risque du traitement anticoagulant repose sur l'analyse du risque de récurrence de MTEV lorsque l'anticoagulation est interrompue, et sur l'analyse du risque hémorragique induit par le traitement anticoagulant [206]. Ainsi, les deux déterminants majeurs de cette évaluation sont la durée et l'intensité du traitement par AVK.

### **6.2 DUREE MINIMALE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT AU DECOURS D'UN PREMIER EPISODE DE MTEV**

La durée minimale de traitement anticoagulant au décours d'un premier épisode de MTEV, en termes de risque de récurrence thrombo-embolique tout comme en termes de risque hémorragique, a été déterminée dans 4 études randomisées et contrôlées [207, 208, 209, 210] (Tableau 54).

---

**Tableau 54.** Risque de récurrence thrombo-embolique veineuse selon la durée du traitement anticoagulant (pour un 1<sup>er</sup> épisode de MTEV, provoquée ou non).

Etudes	Comparaison	Suivi	Récurrence de MTEV		Risque relatif
			Traitement court	Traitement long	
B.T.S, 1992 [207]	4 semaines versus 3 mois	12 mois	7.8% (28/358)	4.0% (14/354)	1.98 [1.06; 3.69]
Levine, 1995 [208]	4 semaines versus 3 mois	11 mois	11.5%(12/104)	6.8% (7/103)	1.70 [0.70; 4.14]
Schulman, 1995 [209]	6 semaines versus 6 mois	24 mois	18.1% (80/442)	9.5% (43/456)	1.92 [1.36; 2.71]
Kearon, 2004 [210]	4 semaines versus 3 mois	11 mois	6.0%(5/84)	3.7% (3/81)	1.61 [0.40; 6.51]

Dans ces études, une durée du traitement anticoagulant de 4-6 semaines chez des patients présentant un premier épisode d' embolie pulmonaire ou de TVP proximale, est associée à une fréquence deux fois plus importante de récurrence thrombo-embolique pendant la période de suivi considérée (1 à 2 ans) par rapport à 3-6 mois de traitement. Dans ces études, les complications hémorragiques sont rares dans les deux bras de traitement. La principale conclusion de ces études est que la durée du traitement anticoagulant doit être prolongée au delà de 4 ou 6 semaines au décours d'une TVP proximale ou d'une embolie pulmonaire (niveau de preuve 1).

Avec les données disponibles, il n'est pas possible de faire d'extrapolation entre 4-6 semaines et 3 mois et compte tenu du faible risque hémorragique observé dans les études, une durée de traitement minimale de 3 mois doit être prescrite au décours d'une TVP proximale ou d'une embolie pulmonaire (niveau de preuve 1).

Au delà de 3 mois de traitement, 3 études randomisées sont disponibles et ont comparé 3 mois à 6 mois de traitement [211, 212, 213] (Tableau 55).

**Tableau 55.** Comparaison de deux durées de traitement (3 mois versus 6 mois) sur le risque de récurrence thrombo-embolique veineuse chez des patients ayant un 1<sup>er</sup> épisode de MTEV, provoquée ou non.

Etudes	Comparaison	Suivi	Récurrence de MTEV		Risque relatif court / long
			Traitement court	Traitement long	
DOTAVK, Pinède 2001 [211]	3 mois versus 6 mois	15 mois	8.1% (21/270)	8.7% (23/269)	0.93 [0.53 ;1.65]
WODIT-PE, Agnelli 2003 [212]	3 mois versus 6 mois	12 mois	11.2% (18/161)	9.1% (15/165)	1.23 [0.64; 2.36]
Campbell, 2007 [213]	3 mois versus 6 mois	12 mois	6.8% (25/369)	5.0% (19/380)	1.36 [0.76; 2.42]

L'équipe de Pinède a comparé en ouvert, 6 mois versus 3 mois de traitement anticoagulant chez des patients ayant développé une TVP proximale ou distale, ou une embolie pulmonaire (secondaire ou non) [211]. Pendant la période de suivi de 15 mois, la fréquence d'une récurrence thrombo-embolique veineuse est comparable dans les deux bras de traitement, que la MTEV soit provoquée ou non.

Dans une étude randomisée ouverte récente comparant également 3 à 6 mois chez des patients ayant une MTEV secondaire ou non, Campbell [213] ne met pas en évidence de différence en termes de risque de récurrence thrombo-embolique ou de risque hémorragique. Cette étude présente néanmoins des carences méthodologiques majeures : étude ouverte, diagnostic initial confirmé dans 91% des cas seulement et confirmation des récurrences basée sur des explorations dans 75% des cas seulement. Enfin, l'étude conduite chez des patients ayant une embolie pulmonaire retrouve des résultats

comparables [213]. En effet, aucune différence significative n'est mise en évidence en termes de risque de récurrence.

Dans ces études comparant 3 et 6 mois d'AVK au cours d'un premier épisode de MTEV provoquée ou non, aucun bénéfice en termes de récurrence ou d'hémorragie induite par les AVK n'est mis en évidence. A partir de ces études, il est difficile de conclure et la durée optimale de traitement doit être discutée en fonction de certaines caractéristiques de l'événement initial ou des caractéristiques des patients.

Ces caractéristiques sont :

- soit associées à une augmentation du risque de récurrence thrombo-embolique, plaidant pour une prolongation de la durée du traitement au delà de 3 mois :
  - absence d'un facteur déclenchant majeur et transitoire ;
  - présence d'un facteur de risque persistant majeur ;
  - événement idiopathique ;
  - autres : thrombophilie biologique et clinique, SPT, filtre cave, gravité initiale, préférence du patient ;
- soit associées à une augmentation du risque hémorragique, plaidant pour une non prolongation de la durée du traitement.

### 6.3 CARACTERISTIQUES ASSOCIEES A UNE AUGMENTATION DU RISQUE DE RECIDIVE THROMBO-EMBOLIQUE

#### 6.3.1 Présence d'un facteur déclenchant majeur et transitoire

On définit un facteur déclenchant majeur et transitoire par :

- chirurgie récente,
- immobilisation prolongée  $\geq 3$  jours,
- fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois.

Les essais thérapeutiques randomisés contrôlés récents et les études prospectives de cohorte montrent, après arrêt du traitement anticoagulant,

- un risque de récurrence thrombo-embolique veineuse faible, environ 3% par an, chez les patients dont la MTEV est provoquée par un facteur déclenchant majeur et transitoire,
- un risque élevé, environ 10% par an, chez les patients sans facteur déclenchant, à savoir, une MTEV idiopathique ou associée à un facteur de risque persistant (ex : cancer) (Tableau 56) [207, 208, 209, 210, 211, 212, 214, 215, 216].

**Tableau 56.** Risque de récurrence thrombo-embolique en fonction de la présence ou non de facteur déclenchant transitoire ou de facteur de risque persistant ou de MTEV idiopathique.

Études	N	Suivi	Récurrence thromboembolique veineuse		Risque relatif
			<i>Facteur déclenchant transitoire*</i>	<i>Facteur de risque persistant ou MTEV idiopathique</i>	
<b>Essais randomisés</b>					
B.T.S., 1992 [207]	712	12 mois	1/116 0,9%	41/596 6,9%	7.98 [1.11 ; 57.4]
Levine, 1995 [208]	398	11 mois	2/121 1,7%	36/277 13,0%	7.86 [1.92 ; 32.1]
DURAC, Schulman 1995 [209]	898	24 mois	23/341 6,7%	100/557 18,0%	2.66 [1.73 ; 4.10]
DOTAVK, Pinède, 2001 [211]	720	15 mois	19/375 5,1%	34/345 10,0%	1.95 [1.13 ; 3.34]

WODIT-PE, Agnelli, 2003 [212]	326	35 mois	11/145 7,6%	22/181 12,2%	1.60 [0.80 ; 3.19]
<b>Cohortes prospectives</b>					
Prandoni, 1992 [214]	250	24 mois	5/105 4,8%	35/145 24,1%	5.07 [2.06 ; 12.1]
Pini, 1994 [215]	570	12 mois	1/67 1,5%	13/120 11,1%	7.26 [0.97 ; 54.3]
Baglin, 2003 [216]	187	24 mois	0/98 0%	53/472 11,2%	22.0 [1.37 ; 353]

Cette différence du risque de récurrence est observée quelle que soit la durée du traitement anticoagulant (de 1 à 6 mois), sur une période d'observation de 1 à 2 ans pour la majorité des études. Cette observation suggère que les MTEV « provoquées » par un facteur majeur réversible nécessitent un traitement moins long que les MTEV non provoquées ou idiopathiques.

Les résultats des 4 études randomisées ayant comparé 4-6 semaines à 3-6 mois de traitement ont été analysés dans le sous-groupe de MTEV avec facteur déclenchant majeur et transitoire [207, 208, 209, 210]

**Tableau 57.** Comparaison de deux durées de traitement (3-6 mois versus 4-6 semaines) sur le risque de récurrence thrombo-embolique veineuse dans les sous-groupes des patients présentant un épisode de MTEV avec facteur déclenchant majeur et transitoire.

Etudes	Suivi	Traitement court (4-6 sem)	Traitement conventionnel (3 - 6 mois)	RR 3-6 mois / 4-6 sem
B.T.S., 1992 [207]	12 mois	1/60 1.7%	0/56 0%	-
Levine, 1995 [208]	11 mois	2/37 5.4%	0/84 0%	-
DURAC, Schulman 1995 [209]	24 mois	15/177 8,5%	8/167 4,8%	0.57 [0.25;1.30]
Kearon, 2004 [210]	11 mois	5/84 6,0%	3/81 3,7%	0.62 [0.15-2.52]

NB : toutes les études ont comparé 4 semaines à 3 mois d'AVK, à l'exception de l'étude de Schulman comparant 6 semaines à 6 mois.

Ces données confirment qu'en présence d'un facteur déclenchant majeur et transitoire, le risque de récurrence est faible mais que 4 à 6 semaines de traitement est une durée trop courte.

Deux études randomisées ayant comparé 3 mois à 6 mois de traitement ont analysé les résultats sur le sous-groupe de MTEV associée à un facteur déclenchant majeur et transitoire [211,212] (Tableau 58). L'analyse du sous-groupe n'a pas été réalisée dans l'étude de Campbell [213].

**Tableau 58.** Comparaison de deux durées de traitement (6 mois versus 3 mois) sur le risque de récurrence thrombo-embolique veineuse chez les patients présentant un épisode de MTEV avec facteur déclenchant majeur et transitoire.

Etudes	Suivi	Traitement court (3 mois)	Traitement conventionnel (6 mois)	RR 6 mois / 3 mois
DOTAVK, Pinède 2001 [211], sous groupe	15 mois	5.9%	4.4%	0.75 [0.31 ; 1.82]
WODIT-PE, Agnelli 2003 [212], sous-groupe	12 mois	7/70 10%	4/75 5.3%	0.53 [0.16; 1.74]

La tendance observée en faveur d'une durée de traitement de 6 mois n'est pas significative. Cependant, ces résultats associés à ceux des comparaisons 4-6 semaines versus 3-6 mois confirment que 3 mois est une durée minimale (niveau de preuve 1).

### 6.3.2 Présence d'un facteur de risque persistant majeur ou événement idiopathique

Deux études randomisées ont été conduites spécifiquement chez des patients avec une MTEV idiopathique ou avec un facteur de risque persistant majeur [217, 218] (Tableau 59).

Dans l'étude de Kearon, un traitement anticoagulant oral d'une durée de 2 ans a été comparé au placebo chez des patients traités trois mois pour une MTEV idiopathique [217]. Cette étude a été interrompue au terme d'un suivi moyen de dix mois suite aux résultats d'une analyse intermédiaire mettant en évidence une fréquence plus élevée que celle anticipée de MTEV récidivante dans le groupe recevant un placebo pendant 2 ans (27% par an). Une réduction du risque de MTEV récidivante de 95% est observée dans le groupe de patients recevant un traitement anticoagulant d'une durée prolongée. Toutefois ce traitement est associé à une augmentation du risque de saignement grave induit par AVK (3,8% par an). Compte tenu de l'interruption prématurée de cette étude, il n'a donc pas été possible de déterminer si le bénéfice obtenu par l'allongement de la durée de traitement anticoagulant aurait pu être obtenu avec un traitement de moins de deux ans, ou s'il est préférable d'interrompre le traitement au terme de deux ans par AVK. Le constat majeur de cette étude est que 3 mois d'AVK pour une première MTEV idiopathique sont insuffisants.

Dans l'étude randomisée ouverte d'Agnelli, les patients ayant une TVP idiopathique ont été randomisés, après 3 mois de traitement, pour recevoir soit 9 mois de traitement anticoagulant, soit aucun traitement [218]. Sur cette période de 9 mois de prise en charge, la fréquence de récurrence thrombo-embolique veineuse est moins élevée chez les patients traités pendant 9 mois supplémentaires comparés aux patients ayant arrêté le traitement après les 3 mois initiaux (3% versus 8,3%). Toutefois, sur une période de suivi de 2 ans après l'interruption du traitement anticoagulant, ce bénéfice n'est plus observé (fréquence de récurrence de 16% dans les deux groupes).

Outre ces deux études randomisées, nous disposons également des données des sous-groupes de MTEV idiopathique ou avec un facteur de risque persistant majeur, de 3 essais randomisés ayant comparé deux durées de traitement (Tableau 59).

Les données comparant une durée de traitement de 6 mois par rapport à 3 mois ne montrent pas de différence et ne permettent pas de conclure. En revanche, il existe une tendance en faveur d'une prolongation de traitement jusqu'à un an par rapport à 3 mois, avec une réduction de 35% des récurrences en fin de suivi ( $p=0.07$ ), suggérant que 3 mois sont insuffisants en cas de MTEV idiopathique ou avec un facteur de risque persistant majeur (niveau de preuve 2).

L'ensemble de ces données démontre ainsi que 3 mois de traitement anticoagulant sont insuffisants au décours d'un premier épisode de MTEV idiopathique (niveau de preuve 1) ; dans ce contexte, la durée minimale devrait être de 6 mois (niveau de preuve 2).

Une étude est actuellement en cours afin de comparer 24 mois versus 6 mois après un premier épisode d'embolie pulmonaire idiopathique : l'étude PADIS-EP ; 374 patients sont prévus (NCT00740883).

**Tableau 59.** Comparaison de deux durées de traitement (durée conventionnelle par rapport à durée prolongée) sur le risque de récurrence thrombo-embolique veineuse après arrêt d'un traitement anticoagulant pour un 1<sup>er</sup> épisode de MTEV idiopathique ou associée à un facteur de risque persistant majeur.

Auteurs	Comparaison	Suivi	Récurrence thromboembolique veineuse		Risque relatif
			Traitement conventionnel (3 mois)	Traitement prolongé (1 an)	
Kearon, 1999 [217]	3 mois versus 12 mois	10 mois	17/83 20%	17/134 13%	0.62 [0.34 ; 1.14]

Agnelli (TVP), 2001 [218]	3 mois versus 12 mois	38 mois	21/133 16%	10/90 11.1%	0.70 [0.35 ; 1.42]
Méta-analyse, 440 patients					RR=0.65 [0.41 ; 1.04] P = 0.07 P Het 0.79
			<b>Traitement conventionnel (3 mois)*</b>	<b>Traitement prolongé (6 mois)</b>	
DURAC, Schulman 1995 [209], sous-groupe (553 patients)	6 semaines versus 6 mois	15 mois	65/266 24.2%	35/287 12.1%	0.50 [0.34 ; 0.73]
DOTAVK, Pinède 2001 [211], sous- groupe (322 patients)	3 mois versus 6 mois	15 mois	8.9%	9.5%	1.07 [0.53 ; 2.13]
WODIT-PE, Agnelli 2003 [212], sous-groupe (181 patients)	3 mois versus 6 mois	12 mois	11/91 12.1%	11/90 12.2%	1.01 [0.46;2.21]

\* Le traitement conventionnel dans l'étude de Schulman [209] est de 6 semaines et non de 3 mois.

#### 6.4 AUTRES FACTEURS ASSOCIES A UNE AUGMENTATION DU RISQUE DE RECIDIVE THROMBO-EMBOLIQUE

En dehors du caractère transitoire ou non des facteurs de risque majeurs sus-mentionnés, d'autres facteurs de risque sont impliqués dans la survenue d'une MTEV. Toutefois, leur importance relative sur le risque de récurrence de MTEV, comparée à celle de la nature réversible ou non du facteur de risque initial, est moindre ou incertaine pour la majorité d'entre eux, ces facteurs ayant été principalement évalués au cours d'études prospectives de cohorte. Seul un nombre restreint semble en effet constituer des facteurs de risque indépendants : c'est le cas de certaines thrombophilies et des cancers. Ces facteurs seront intégrés comme modulateurs du risque de récurrence et non comme paramètres déterminants.

- **Thrombophilie biologique ou facteur biologique de risque**

Les anomalies héréditaires et acquises de la coagulation qui sont associées à la survenue d'une MTEV (« thrombophilie ») diffèrent en termes de fréquence de détection dans la population générale ainsi qu'en termes d'intensité du risque thrombotique [219, 220, 221]. Plus elles sont fréquentes et moins elles sont intenses et inversement. La démonstration d'un risque accru de récurrence thrombo-embolique veineuse en présence d'une de ces anomalies demeure incertaine, soit en raison de résultats contradictoires soit en raison d'un manque d'études (Tableau 60).

**Tableau 60.** Risque de récurrence de MTEV selon la présence ou non d'une thrombophilie détectable.

Auteur	Type d'étude	Durée suivi	N	Récidive groupe T+	Récidive groupe T-	RR brut	RR multivarié
<b>Toute thrombophilie</b>							
Christiansen [222]	Prospective	7,3 ans	474	28‰	22‰		1.4 (0,9-2,2)
Santamaria [223]	Prospective	46,8 mois	195	20/57	29/138	1,7 (1,0-2,7)	1,8 (1,0-3,1)
Garcia-Fuster [224]	Prospective	117 mois	98			2,7 (1,0-6,9)	3,3 (1,3-8,6)
Baglin [216]	Prospective	2 ans	570				1,5 (0,8-1,4)
<b>FV Leiden</b>							
Kearon [217]	ERC	10 mois	162	3/37	14/46	0,3 (0,1-0,9)	0,5 (0,1-1,8)
Ridker [225]	ERC	4,3 ans	508	17/147	34/361	1,2 (0,7-2,1)	NS
Kearon [210]	ERC	2,4 ans	738	4/231	16/507	0,6 (0,2-1,6)	1,0 (0,1-7,0)
Schulman [226]	Prospective	10 ans	545	35%	25%		0.03
Christiansen [222]	Prospective	7,3 ans	474	30‰	22‰		1,3 (0,8-2,1)
Baglin [216]	Prospective	2 ans	570	-	-		1,4 (0,7-2,8)
Eichinger [227]	Prospective	20 mois	380	10/112	26/268	0,9 (0,5-1,8)	P=0,3

Auteur	Type d'étude	Durée suivi	N	Récidive groupe T+	Récidive groupe T-	RR brut	RR multivarié
Lindmarker [228]	Prospective	4 ans	534	21/118	58/338	1,0 (0,7-1,6)	0,9 (0,2-2,9)
Simioni [229,230]	Prospective	3,9 ans	251	14/41	35/210	2,1 (1,2-3,5)	2,4 (1,3-4,5)
Ridker [231]	Prospective	68 mois	77	4/14	7/63	2,6 (0,9-7,6)	4,6 p=0,047
DeStephano [232]	Rétrospective		395	34/112	86/283	1,0 (0,6-1,6)	1,1 (0,7-1,6)
Margaglione [233]	Rétrospective		626	16/99	47/366	0,6 (0,4-1,1)	1,4 (0,7-2,6)
<b>Homo FVL</b>							
Eichinger [227]	Prospective	20 mois	380	1/10	26/268	1,0 (0,2-6,9)	NS
Lindmarker [228]	Prospective	4 ans	534	16/11	58/338	8,9 (5,5-14,7)	
<b>MGP</b>							
Kearon [217]	ERC	10 mois	162	1/7	16/76	0,7 (0,1-4,4)	2,2 (0,3-17)
Schulman [226]	Prospective	10 ans	545	32%	25%	1,3 (0,5-3,8)	0,8
Christiansen [222]	Prospective	7,3 ans	474	19‰	22‰		0,7 (0,3-2,0)
Baglin [216]	Prospective	2 ans	570	-	-		1,7 (0,5-5,6)
Lindmarker [228]	Prospective	4 ans	534	4/28	57/428	1,1 (0,4-2,7)	NS
Eichinger [234]	Prospective	24 mois	492	3/42	54/450	0,6 (0,2-1,8)	0,7 (0,2-2,1)
Margaglione [233]	Rétrospective		626	11/55	47/366	1,6 (0,9-2,8)	1,8 (0,9-3,8)
<b>FVL + MGP</b>							
Kearon [235]	ERC	10 mois	162	1/4	16/79	2,9 (1,2-6,8)	2,0 (0,2-16)
De Stephano [232]	Rétrospective		395	11/17	86/283	2,1 (1,4-3,2)	2,7 (1,4-5,0)
Margaglione [233]	Rétrospective		626	8/22	47/366	2,8 (1,5-5,2)	4,8 (1,9-12,2)

<b>Toute thrombophilies combinées</b>							
Christiansen [222]	Prospective	7,3 ans	474	30‰	22‰		
<b>Protéine C, S, AT</b>							
Christiansen [222]	Prospective	7,3 ans	474	45‰	22‰		1,8 (0,9-3,8)
Prandoni [236]	Prospective	5 ans	355				1,4 (1,0-2,0)
De Stephano [237]	Rétrospective	8 ans	602	31/64	149/538	1,5 (1,0-2,2)	1,5 (1,0-2,3)
Margaglione [233]	Rétrospective		626				3,0 (1,2-7,5)
<b>Protéine C</b>							
Baglin [216]	Prospective	2 ans	570	-	-		1,8 (0,3-10,8)
De Stephano [237]	Rétrospective	8 ans	602	14/28	149/538	1,4 (0,9-2,2)	1,4 (0,9-2,2)
<b>Protéine S</b>							
Baglin [216]	Prospective	2 ans	570	-	-		1,0 (0,3-3,0)
De Stephano [237]	Rétrospective	8 ans	602	8/22	149/538	1,4 (0,9-2,2)	1,4 (0,9-2,2)
<b>AT</b>							
Baglin [216]	Prospective	2 ans	570	-	-		2,6 (0,8-8,8)
De Stephano [237]	Rétrospective	8 ans	602	9/14	149/538	1,9 (1,0-3,8)	1,9 (1,0-3,9)
<b>Facteur VIII</b>							
Christiansen [222]	Prospective	7,3 ans	474	29‰	22‰		1,3 (0,8-2,1)
Kyrle [238]	Rétrospective						
<b>Homocystéine</b>							
Christiansen [222]	Prospective	7,3 ans	474	23‰	22‰		0,9 (0,5-1,6]
Eichinger [234]	Prospective	24 mois	264	12/66	16/198	2,3 (1,1-4,5)	2,6 (1,1-6,1)
<b>APL</b>							
Kearon [217]	ERC	10 mois	162	4/8	13/75		4,0 (1,2-13)
Schulman [239]	Prospective	48 mois	412	20/68	47/334	2,1 (1,3-3,3)	
Margaglione [233]	Rétrospective		542			2,0 (1,0-3,8)	2,5 (1,2-7,5)

Un polymorphisme génétique du facteur V (facteur V Leiden) et du facteur II (mutation G20210A portant sur le gène de la prothrombine), à l'état hétérozygote, est fréquent ; il confère un risque modéré de

développer un premier épisode de MTEV (OR de 3 environ pour la mutation G20210A et de 4 à 6 pour le facteur V Leiden). Toutefois, toutes les études randomisées contrôlées et la majorité des études prospectives et rétrospectives de cohorte portant sur de larges effectifs ne mettent pas en évidence d'association entre ces mutations et un risque accru de récurrence thrombo-embolique. Dans une méta-analyse récente, le faible impact de ces thrombophilies sur le risque de récurrence est confirmé : RR = 1,4 ; IC 95% : 1,1-1,8 pour le facteur V Leiden et RR = 1,7 ; IC 95% : 1,3-2,3 pour le polymorphisme génétique du facteur II. Notons que ce travail ne porte pas sur des données individuelles et ne prend pas en compte le rôle d'autres facteurs potentiels de récurrence [240]. En revanche, lorsque ces deux thrombophilies héréditaires sont présentes chez une même personne ou lorsque l'une d'entre elles est à l'état homozygote, le risque de récurrence thrombo-embolique veineuse est significatif [222, 228, 233, 232, 241].

S'agissant de thrombophilies héréditaires rares telles que le déficit en protéine C, S ou antithrombine, trois larges études prospectives sont disponibles, rapportant des risques relatifs entre 1,4 et 1,8 [216,222, 236] . Dans deux de ces études, le risque de récurrence est environ 1,5 en présence d'un déficit en protéine C ou S, tandis qu'il est supérieur ou égal à 2 en présence d'un déficit en antithrombine [222, 236]. Toutefois, ces résultats sont probablement sous-estimés (patients traités plus longtemps), si bien que ces anomalies, en présence desquelles le risque de développer un premier épisode de MTEV est élevé (odds ratio de 20 à 50) [241], sont potentiellement des facteurs de risque importants. Cependant, ces conclusions ne tiennent pas compte des différents types de déficit, notamment en antithrombine et protéine S.

La présence du facteur VIII à un taux très élevé semble être associée à un risque accru de MTEV récidivante dans 2 études sur 3 [222, 238, 242]. Cependant, l'élévation du facteur VIII n'apparaît pas être un facteur de risque de récurrence important.

S'agissant du rôle de l'hyperhomocystéinémie sur le risque de récurrence thrombo-embolique, les résultats sont contradictoires [222, 243]. La correction de l'hyperhomocystéinémie par l'administration d'une vitaminothérapie (acide folique) pourrait réduire le risque de récurrence thrombo-embolique [244], toutefois, dans une étude récente, cette hypothèse n'a pas été confirmée [245].

Dans une étude randomisée et une étude prospective de cohorte, la détection répétée d'anticorps anticardiolipines ou d'anticoagulant lupique [217, 246] est associée à un risque deux fois plus élevé de récurrence thrombo-embolique ainsi qu'à une mortalité plus importante, après arrêt du traitement anticoagulant. La poursuite des AVK pour une durée illimitée semblait réduire la mortalité chez ces patients [246].

Ainsi, à l'exception du syndrome des antiphospholipides (APL), aucune de ces anomalies n'a été retrouvée comme facteur indépendant du risque de récurrence thrombo-embolique dans les larges études randomisées contrôlées comparant différentes durées de traitement anticoagulant.

Au total, seul le syndrome des APL doit être considéré comme un facteur de risque persistant majeur (niveau de preuve 2). Parmi les autres facteurs biologiques de risque, pourront être pris en compte pour moduler la durée de traitement, un déficit en antithrombine, une mutation homozygote du facteur V Leiden, une mutation homozygote du facteur II ou une thrombophilie biologique multiple (niveau de preuve 3). Les modalités de recherche et de diagnostic de ces différents facteurs biologiques de risque ont fait l'objet de recommandations françaises récentes [247].

- **Cancer**

En présence d'un cancer, le risque de récurrence thrombo-embolique veineuse est environ trois fois plus élevé pendant et après arrêt du traitement par AVK [236, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255].

Chez les patients ayant un cancer, la fréquence d'une récurrence est de 10 à 20% dans l'année suivant l'arrêt du traitement anticoagulant, particulièrement chez les patients au stade métastatique ou sous chimiothérapie [236,254,255].

Certaines formes anatomopathologiques comme les adénocarcinomes pourraient être à plus fort risque de récurrence [251].

Dans ces conditions, la présence d'un cancer évolutif ou sous traitement doit être considérée comme un

facteur de risque persistant majeur (niveau de preuve 2).

- **Antécédent de MTEV**

Dans une étude prospective de cohorte, la présence d'un antécédent de MTEV est associée à un risque de récurrence une fois et demi plus élevé chez les patients ayant développé un deuxième épisode de TVP comparé à ceux ayant développé un premier épisode [352]. Dans la pratique médicale, la présence d'un antécédent de MTEV est considérée comme un facteur de risque important de MTEV récidivante.

Toutefois, dans l'étude de Schulman, le risque de récurrence est comparable, après 6 mois de traitement anticoagulant, pour un premier et pour un deuxième épisode thrombotique veineux [256]. Les patients ayant eu un second épisode de MTEV ont été traités six mois versus 4 ans par AVK. Si le risque de récurrence est significativement diminué sous traitement de longue durée (0,65% comparé à 5,2% par an avec 6 mois de traitement), en revanche, le risque de saignement grave induit par AVK est augmenté (2,2% comparé à 0,45% par an dans le bras « six mois de traitement »). Au vu de cette étude, 6 mois de traitement semble une durée trop courte, mais le rapport bénéfice-risque d'un traitement anticoagulant de longue durée n'est pas évalué pour cette catégorie de patients (niveau de preuve 2).

- **Filtre cave**

Dans une étude randomisée contrôlée récente, il a été montré que l'insertion d'un filtre cave réduit le risque d'embolie pulmonaire durant la phase aiguë d'une TVP proximale. En revanche, à long terme, la fréquence des TVP récidivantes est deux fois plus importante [352, 353].

Dans une autre étude récente, la présence d'un filtre cave était associée à un risque deux fois plus important de TVP récidivante (OR = 1,8), tandis que le risque d'embolie pulmonaire récidivante n'est pas augmenté (OR = 1,0) [257].

Les résultats de ces deux vastes études incitent donc à instituer un traitement anticoagulant, lorsqu'un filtre cave a été initialement inséré, dès que le risque hémorragique devient acceptable. En outre, un traitement anticoagulant d'une durée prolongée (mais pas nécessairement indéfinie) pourrait être justifié.

- **Thrombose veineuse résiduelle**

Au décours d'une TVP proximale, la persistance d'un thrombus veineux résiduel est une observation fréquente. Ainsi, chez près de la moitié des patients ayant une TVP proximale, l'échographie-doppler veineuse met en évidence une compression incomplète de la veine atteinte un an après le diagnostic et le traitement de l'épisode thrombotique [253, 258, 259, 260, 261]. Toutefois l'association entre ces anomalies résiduelles et un risque accru de MTEV demeure controversée : deux études randomisées contrôlées concluent à l'absence d'association alors qu'une relation est observée dans quatre études prospectives de cohorte.

Dans un essai thérapeutique comparatif, la mise en évidence d'une thrombose veineuse résiduelle n'est pas associée à un risque accru de MTEV récidivante dans le groupe de patients ayant reçu trois mois de traitement anticoagulant pour un premier épisode de MTEV idiopathique (RR = 1,25 ; IC 95% : 0,5-3,3) [217]. Des résultats similaires sont rapportés par le même auteur dans une autre étude randomisée contrôlée comparant deux intensités de traitement anticoagulant [235].

Dans une autre étude comparative, chez des patients traités trois mois pour une TVP proximale et chez qui la pléthysmographie d'impédance demeure anormale, le risque de récurrence n'est pas supérieur à celui des patients chez qui la pléthysmographie d'impédance est normale (RR = 1,3) [208].

Ces observations suggèrent ainsi que la persistance d'une thrombose veineuse résiduelle ou d'une obstruction veineuse locale n'est pas associée à un risque accru de MTEV récidivante.

Dans une étude prospective récente de cohorte incluant un groupe hétérogène de patients atteints d'une TVP proximale, notamment des patients avec un cancer et/ou une TVP asymptomatique, la persistance d'une thrombose veineuse résiduelle après 3 mois de traitement anticoagulant est associée à un risque accru de récurrence thrombo-embolique (75% sur le membre ipsilatéral) [253]. Toutefois, la présence d'un thrombus veineux résiduel est associée à celle d'une TVP étendue et symptomatique ainsi qu'à celle d'un

cancer.

Dans une autre étude prospective de cohorte, le risque relatif de récurrence thrombo-embolique veineuse est de 2,9 en présence d'un thrombus résiduel. Toutefois, dans cette étude, plus de 80% des patients ayant une thrombose veineuse récidivante ont une thrombose initiale idiopathique ou associée à une thrombophilie [252]. Enfin, Young dans une cohorte prospective de patients très hétérogènes, rapporte des résultats analogues [261].

Dans ces trois études, les critères diagnostiques de TVP résiduelle diffèrent, ce qui constitue une limite importante.

Dans ce contexte, deux essais randomisés ont évalué l'efficacité d'une prolongation du traitement anticoagulant en fonction de la présence ou non d'un thrombus résiduel à l'écho-doppler (Tableau 61).

**Tableau 61.** Etudes randomisées ayant comparé une durée de traitement flexible en fonction des résultats de l'écho-doppler par rapport à une durée fixe.

Auteurs	Comparaison	Suivi	Récidive thromboembolique veineuse		Risque relatif*
			Durée flexible (en fonction de l'écho-doppler)	Durée fixe	
DACUS, Siragusa 2008 [262]	1 <sup>er</sup> épisode de TVP – étude en ouvert	1 an	17/88 19.3%	25/92 27.2%	0.71 [0.41 ; 1.22]
AESOPUS, Prandoni 2009 [263]	2 strates (idiopathiques et secondaires) – étude en ouvert	3 ans	32/270 11.9%	46/268 17.2%	0.64 [0.39 ; 0.99]

\* Hazard ratio pour l'étude de Prandoni [263]

Les résultats de ces études semblent montrer que la présence d'un thrombus résiduel pourrait modérer la durée du traitement anticoagulant. Cependant, les résultats ne sont pas fournis en fonction du niveau des D-dimères. Or une étude de Cosmi a montré que la corrélation entre présence d'un thrombus résiduel et risque de récurrence est faible si on prend en compte la positivité ou non des D-dimères [264].

Dans l'étude de Prandoni, le risque de récurrence n'est plus significatif dans l'analyse des sous-groupes de patients ayant une MTEV idiopathique ou secondaire du fait du manque de puissance de l'étude. Des études complémentaires sont nécessaires.

Enfin, si on s'intéresse non plus à la présence d'un thrombus résiduel échographique mais à un syndrome post-thrombotique obstructif symptomatique, l'étude de Schulman (DURAC) a montré que la présence d'un syndrome post-phlébitique précoce (dans les semaines suivant l'épisode aigu de MTEV) est associée à un risque accru de récurrence thrombo-embolique (35% versus 25%) [265] (niveau de preuve 3). A partir de la même étude, l'analyse de Lindmarker, comparant 6 mois et 6 semaines de traitement anticoagulant oral pour un premier épisode de MTEV, apporte des données complémentaires : en effet, 59% des épisodes de récurrence thrombo-embolique veineuse se produisent sur le membre homolatéral dans les 6 premiers mois de suivi, tandis qu'ultérieurement une récurrence tardive affecte le membre initialement atteint dans 31% des cas [266]. La majorité des récurrences thrombo-emboliques sont survenues chez les patients traités pendant 6 semaines. Ces résultats suggèrent ainsi que les récurrences précoces pourraient être liées à un traitement anticoagulant insuffisant (6 semaines), tandis que les récurrences tardives pourraient être dues à une thrombophilie détectable ou non.

- **D-dimères**

Le dosage plasmatique des D-dimères, produit de dégradation de la fibrine, pourrait permettre d'identifier les patients à plus haut risque de récurrence thrombo-embolique veineuse en cas de positivité. En effet, une méta-analyse récente montre un risque de récurrence de 8.9% en cas de D-dimères positifs contre 3.5% en cas de D-dimères négatifs chez des patients initialement traités pour une MTEV idiopathique [267].

Toutefois, l'impact de la durée du traitement anticoagulant, variable selon les patients (3 mois ou plus), n'a pas été évalué. Dans une étude récente randomisée, les patients ayant une MTEV idiopathique traitée 3 à 17 mois et une concentration plasmatique de D-dimères élevée (> 500 µg/l) 1 mois après

l'arrêt du traitement anticoagulant ont été randomisés pour reprendre ou non un traitement par AVK. Le risque de récurrence thrombo-embolique est de 16% dans le groupe sans reprise des AVK versus 3% dans le groupe avec reprise des AVK [268]. Toutefois, il s'agit d'une étude ouverte, la durée initiale du traitement est très variable, la technique de dosage des D-dimères est semi-quantitative, le seuil de prédiction de la récurrence est identique au seuil diagnostique sans évaluation préalable. En outre, les patients randomisés (D-dimères positifs) sont plus âgés que ceux du groupe avec D-dimères négatifs. Dans ces conditions il est difficile de conclure aujourd'hui sur l'intérêt des D-dimères comme facteur modulateur de la durée du traitement (niveau de preuve 2).

- **Autres facteurs**

Sexe et hormones. Dans une étude de cohorte portant sur 826 patients ayant présenté un premier épisode de MTEV idiopathique, le risque de récurrence thrombo-embolique veineuse est 3 à 4 fois plus élevé chez les hommes comparé aux femmes [269].

Cette observation est confirmée, bien que l'intensité du risque soit faible : RR = 1,6 ; IC 95% : 1,2-2,0, dans une méta-analyse récente évaluant l'effet du sexe sur le risque de récurrence thrombo-embolique veineuse et compilant des études randomisées contrôlées ayant comparé différentes durées de traitement anticoagulant [270].

Dans ces deux études, l'accroissement du risque de récurrence chez les hommes est indépendant du caractère réversible ou non du facteur déclenchant de l'épisode thrombo-embolique initial. Plus surprenant est l'observation d'un risque de récurrence faible chez les femmes, qu'elles poursuivent ou non un traitement hormonal. Cette observation n'est pas confirmée dans les études prospectives de Christiansen [222] et de Cushman [271] : dans ces études, les femmes qui arrêtent une contraception oestro-progestative ont un risque deux fois moins élevé de récurrence que celles qui poursuivent leur contraception orale.

Age : Dans la méta-analyse de Boutitie (méta-analyse à partir des données individuelles de 5 essais randomisés), il existe un risque accru de récurrence chez les sujets de plus de 70 ans [272].

Une élévation du risque de récurrence thrombo-embolique veineuse est également rapportée par Heit dans une large étude prospective [254].

Une des implications importantes de cette observation est que la durée de traitement anticoagulant ne devrait pas être diminuée chez le sujet âgé.

Histoire familiale. Dans une étude randomisée contrôlée [209] et dans deux cohortes prospectives [273], la présence d'une histoire familiale de MTEV n'est pas associée à un risque accru de récurrence thrombo-embolique veineuse.

Autres tests biologiques que les D-dimères. Dans l'étude de Hron, un test de génération de thrombine anormal est associé à un risque accru de MTEV récidivante lorsque l'épisode initial est idiopathique [274]. Du même auteur, toujours dans une étude prospective, un risque accru de récurrence thrombo-embolique est observé chez les patients ayant un temps de céphaline activée abaissé [275]. Ces résultats préliminaires sont prometteurs mais ils nécessitent d'être confirmés dans des études randomisées.

- **Létalité d'une récurrence thrombo-embolique veineuse**

Au décours d'une embolie pulmonaire ou d'une TVP proximale, le risque d'une MTEV récidivante est identique [209, 254, 276, 277, 278].

En revanche, les conséquences de la récurrence en termes de létalité sont nettement plus graves au décours d'une embolie pulmonaire. En effet, au décours d'une embolie pulmonaire, le risque de récurrence sous la présentation clinique d'une embolie pulmonaire est 4 fois plus élevé qu'au décours d'une TVP proximale [277, 278, 279]. Or la létalité d'une récurrence sous la présentation clinique d'une embolie pulmonaire est d'environ 15% (10% des embolies pulmonaires symptomatiques sont mortelles rapidement [278, 279, 280] et plus de 5% des patients ayant une embolie pulmonaire diagnostiquée et traitée décèdent de l'épisode thrombo-embolique [278, 279, 281, 282, 283, 284, 285, 286], versus 2%

voire moins pour une récurrence sous la présentation d'une TVP [277, 279, 283, 287].

En combinant l'estimation de la proportion de récurrences thrombo-emboliques veineuses sous la présentation clinique d'une embolie pulmonaire ou d'une TVP et celle de la létalité de chacune de ces deux complications, on peut estimer à 12% la létalité d'une récurrence thrombo-embolique veineuse survenant au décours d'une embolie pulmonaire et à 5% celle d'une récurrence survenant au décours d'une TVP. Enfin, le taux d'embolie pulmonaire fatale est au moins 5 fois plus élevé en cas d'embolie pulmonaire hémodynamiquement instable [152] (niveau de preuve 3).

Concernant cette dernière estimation, un taux de létalité de récurrence thrombo-embolique de 5,1% au décours d'une TVP est rapporté dans une méta-analyse récente chez des patients ayant été traités 3 mois [277]. Cette analyse suggère que le traitement d'une embolie pulmonaire devrait être différent de celui d'une TVP proximale, mais aucune étude randomisée n'a confirmé cette hypothèse.

Chez les patients ayant une hypertension artérielle pulmonaire post-embolique, le traitement anticoagulant doit être poursuivi indéfiniment, en raison de l'importance de la fréquence et de la létalité des embolies pulmonaires récidivantes [288] (niveau de preuve 3).

## 6.5 FACTEURS ASSOCIES A UNE AUGMENTATION DU RISQUE HEMORRAGIQUE INDUIT PAR LES AVK

Au cours d'un traitement anticoagulant oral de longue durée, ajusté afin d'obtenir un INR compris entre 2 et 3, le risque de récurrence thrombo-embolique est faible (proche de 0), tandis que l'incidence d'un saignement grave est estimée à 3% par an [217, 256, 289, 290, 291]. Ceux-ci sont mortels une fois sur cinq (incidence annuelle d'une complication hémorragique mortelle de 0,6% par an) [291].

Toutefois, ce risque diffère selon :

- l'âge des patients (moins ou plus de 65 ans),
- la prévalence des facteurs de risque hémorragique associés (antécédent d'hémorragie digestive, accident vasculaire cérébral, alcoolisme chronique, diabète),
- la prise concomitante de traitements antiagrégants [289, 290, 291, 292, 293, 294].

En outre, le risque hémorragique est plus élevé pendant les premiers jours d'institution du traitement anticoagulant ainsi qu'en contexte de traitement anticoagulant oral difficile à équilibrer [266, 295].

Dans des études randomisées récentes, il est montré qu'un meilleur contrôle de l'INR sous traitement anticoagulant oral peut être obtenu au moyen de logiciels informatiques d'adaptation de la posologie de warfarine comparé à un suivi traditionnel au sein d'une équipe expérimentée [296].

L'éducation et la participation active des patients dans leur prise en charge thérapeutique semblent également améliorer l'équilibration du traitement anticoagulant oral [297]. Notamment, une diminution de moitié de la fréquence des saignements graves a été rapportée.

Enfin, certains facteurs héréditaires, comme les polymorphismes affectant le cytochrome P450 dans le foie, pourraient accroître la sensibilité des individus à la warfarine et ainsi prédisposer aux hémorragies induites par anticoagulants oraux [298, 299].

Pour chaque patient atteint de MTEV, les risques et les bénéfices du traitement anticoagulant doivent être appréciés non seulement en fonction du risque absolu de récurrence thrombo-embolique (en l'absence de traitement) et de saignement majeur (lié au traitement), mais aussi en fonction des conséquences associées à chacune de ces complications.

Comme énoncé auparavant, la létalité d'une récurrence thrombo-embolique veineuse peut être estimée à environ 12% dans les suites d'une embolie pulmonaire et à 5% au décours d'une TVP.

La létalité d'un saignement grave lié au traitement anticoagulant est d'environ 20% [289]. Ce taux est susceptible d'être augmenté lorsque les patients ont un antécédent d'accident vasculaire cérébral non lié à une fibrillation auriculaire. Chez ces patients, le risque d'hémorragie intracérébrale est en particulier très élevé (létalité de 50%) [300].

Ainsi, en comparant la létalité d'une récidive thrombo-embolique et d'une hémorragie grave, on peut estimer que la fréquence d'un décès occasionné par un saignement grave induit par le traitement anticoagulant est en moyenne :

- 2 fois plus élevée que la fréquence d'un décès lié à une embolie pulmonaire ;
- 4 fois plus élevée que celle d'un décès lié à une récidive sous la présentation clinique d'une TVP.

Compte tenu du risque de saignement grave induit sous traitement anticoagulant d'environ 3% par an, le risque annuel de MTEV récidivante devrait être au moins de 6% au décours d'une embolie pulmonaire initiale et d'au moins 12% au décours d'une TVP initiale, pour justifier la poursuite d'un traitement anticoagulant oral au long cours chez un patient [217, 254, 289, 290].

## 6.6 INTENSITE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT PROLONGE

### • Intensité réduite (INR 1,5 – 2) versus placebo

L'étude de Ridker s'intéresse au suivi des patients ayant une MTEV idiopathique, qu'il s'agisse de premiers épisodes ou de récidives [231]. Après une première phase de traitement (médiane 6,5 mois) d'AVK aux doses thérapeutiques conventionnelles (INR entre 2 et 3), les patients ont reçu soit un placebo soit un traitement par AVK à dose réduite (INR entre 1,5 et 2). Sur une moyenne de suivi de 4,3 ans, la réduction du risque de récidive dans le groupe de traitement actif est de 64%, qu'il y ait ou non une thrombophilie héréditaire (exploration limitée à la recherche d'un polymorphisme génétique des facteurs V Leiden et G20210 A de la prothrombine). Aucune différence significative n'est trouvée en termes de complication hémorragique majeure ou de mortalité globale. Notons que dans cette étude, certains patients, notamment les patients porteurs d'anticorps antiphospholipides, tout comme la majorité des patients recevant des anti-agrégants ont été exclus.

### • Intensité réduite (INR 1,5 – 2) versus intensité conventionnelle (INR 2,0 – 3,0)

Récemment, Kearon a comparé, dans une étude randomisée contrôlée en double aveugle, un traitement prolongé par AVK à dose réduite (INR entre 1,5 et 1,9) à un traitement prolongé par AVK à dose conventionnelle (INR entre 2 et 3) chez 738 patients traités pendant au moins trois mois pour un épisode, récidivant ou non, de MTEV idiopathique [288]. Sur une durée moyenne de traitement de 2,4 ans, le risque de récidive de MTEV était supérieur (OR = 2.8 ; IC 95% : 1.1-7.0) et le risque hémorragique similaire dans le groupe recevant des AVK à dose réduite comparé au groupe recevant des AVK à dose conventionnelle.

Ces résultats diminuent l'impact de l'étude de Ridker [231] dans la mesure où ils montrent que si un traitement anticoagulant de longue durée est initié (chez des patients jugés à haut risque de récidive thrombo-embolique veineuse), alors il devrait être conduit avec un objectif d'INR entre 2 et 3 plutôt que 1,5 et 1,9 (niveau de preuve 1). Cependant, les patients dont le traitement anticoagulant est instable étaient exclus de l'étude ce qui a probablement limité le risque hémorragique observé. De plus, 50% des patients de cette étude avait déjà présenté un premier épisode de MTEV. Un traitement avec un INR entre 1.5 et 2 pourrait être intéressant chez des patients à plus haut risque hémorragique et plus faible risque thrombo-embolique (niveau de preuve 3).

### • Intensité augmentée (INR 3,1 – 4,0) versus intensité conventionnelle (INR 2,0 – 3,0)

Les bénéfices et les risques d'un traitement anticoagulant d'intensité augmentée ont été évalués dans une étude randomisée contrôlée incluant uniquement des patients ayant présenté au moins un épisode de MTEV ou de thrombose artérielle en association avec un syndrome des anti-phospholipides [301]. Sur 2,7 ans de suivi moyen, le risque d'une récidive thrombotique artérielle ou veineuse n'est pas statistiquement différent selon que les patients ont reçu un traitement par AVK avec un INR entre 3,1 et 4 ou AVK avec un INR conventionnel entre 2 et 3. Aucune différence en termes de complication hémorragique n'a été mise en évidence non plus. Cette étude est importante dans la mesure où elle contribue à confirmer qu'un INR entre 2 et 3 constitue la zone thérapeutique de choix pour le traitement par AVK au long cours des MTEV à haut risque de récidive (niveau de preuve 2). Cette analyse est confirmée dans la conférence de l'ACCP [302].

---

## Synthèse et recommandations

### Durée et intensité optimale du traitement anticoagulant au décours d'un épisode de MTEV

Quel que soit le contexte clinique, une durée minimale de 3 mois de traitement anticoagulant en cas de TVP proximale et/ou d'embolie pulmonaire est recommandée ([Grade A](#)).

Au delà de 3 mois, le contexte clinique de survenue de l'événement thrombo-embolique veineux est le paramètre déterminant du risque de récurrence thrombo-embolique et de la durée du traitement anticoagulant.

- **Contexte clinique déterminant la durée de traitement anticoagulant**

	Facteurs	Risque annuel de récurrence après arrêt d'un traitement de 3 mois	Durée de traitement recommandée	Grade de recommandation
MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire	- chirurgie, - immobilisation prolongée ≥ 3 jours, - fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois	Faible (3%)	3 mois	<a href="#">Grade A</a>
MTEV avec facteur de risque persistant majeur	- cancer en cours de traitement, - syndrome des anti-phospholipides	Elevé (9%)	≥ 6 mois, prolongé tant que le facteur persiste	<a href="#">Accord professionnel</a>
MTEV idiopathique	- absence de facteur déclenchant majeur - absence de facteur de risque persistant majeur	Elevé (9%)	≥ 6 mois	<a href="#">Grade B</a>

En dehors du contexte clinique décrit ci-dessus, d'autres facteurs, dont l'influence sur le risque thrombo-embolique est faible ou mal démontrée, peuvent contribuer à moduler la durée optimale de traitement anticoagulant ([Accord professionnel](#)).

- **Facteurs de modulation pour un allongement de la durée de traitement**

Il est suggéré d'allonger la durée de traitement en cas de :

- thrombophilie majeure connue (déficit en antithrombine, facteur V Leiden homozygote, mutation homozygote sur le gène de la prothrombine, thrombophilie multiple) ([Grade C](#)),
- récurrence de TVP proximale ou d'embolie pulmonaire ([Grade C](#)),
- mise en place d'un filtre cave permanent ([Grade C](#)),
- persistance d'un syndrome obstructif post-thrombotique symptomatique sévère ([Accord professionnel](#)),
- HTAP ([Grade C](#)),
- embolie pulmonaire associée à un état de choc ([Accord professionnel](#)),
- préférence du patient (en fonction de la perception que le patient a du risque et en l'absence de consensus sur la durée optimale de traitement).

En présence d'un des facteurs ci-dessus, la durée totale du traitement recommandée est :

- en cas de MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire : 6 mois ([Accord professionnel](#)) ; il n'y a pas de données dans la littérature avec un traitement supérieur à 6 mois.
- en cas de premier épisode de MTEV idiopathique : 1 à 2 ans ([Accord professionnel](#)) ; le rapport bénéfice-risque, inconnu au-delà de 2 ans ; est en cours d'évaluation.
- en cas de MTEV idiopathique récidivante, le rapport bénéfice-risque d'un traitement d'une durée

non limitée est favorable ([Grade B](#)).

- **Facteurs de modulation pour une réduction de la durée du traitement**

Le risque hémorragique est élevé en cas d'association aux facteurs de risque tels que : âge des patients (moins ou plus de 65 ans), antécédents d'hémorragie digestive, accident vasculaire cérébral, alcoolisme chronique, diabète, prise concomitante de traitements antiagrégants.

Les autres facteurs de modulation pour une réduction de la durée du traitement sont l'instabilité de l'INR sous AVK et l'observance médiocre.

En présence d'un des facteurs ci-dessus, la durée totale du traitement recommandée est :

- en cas de MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire : 3 mois maximum ([Accord professionnel](#)) ;
- en cas de premier épisode de MTEV idiopathique : 6 mois voire 3 mois ([Accord professionnel](#)) ;
- en cas de MTEV idiopathique récidivante : 6 mois voire 3 mois avec possibilité de reprendre le traitement si la balance bénéfice-risque devient favorable pour un traitement prolongé ([Accord professionnel](#)).

- **Critères ne devant pas modifier la durée du traitement**

L'influence des thrombophilies biologiques sur le risque de récurrence étant incertaine mais probable pour les plus sévères ([Grade C](#)) et inexistante pour les plus fréquentes ([Grade A](#)), la recherche systématique d'une thrombophilie ne doit pas être proposée au décours d'une MTEV ([Grade C](#)). Ces recommandations sont cohérentes avec celles émises par le GEHT<sup>2</sup>.

A ce jour, il est recommandé de ne pas doser les D-Dimères en fin de traitement pour décider de la prolongation de la durée de traitement au-delà de 3 mois ([Grade B](#)).

Il est recommandé de ne pas réaliser un écho-doppler en fin de traitement pour décider de sa prolongation au-delà de 3 mois ([Grade B](#)). Si un écho-doppler veineux a été réalisé en fin de traitement afin d'obtenir une imagerie de référence pour une analyse comparative de l'imagerie en cas de suspicion de récurrence, il est recommandé de ne pas tenir compte du résultat pour décider de la durée optimale de traitement.

Si un traitement anticoagulant de longue durée est institué, alors l'INR optimal doit être compris entre 2 et 3 ([Grade A](#)). Après 3 à 6 mois de traitement, un INR cible plus bas, entre 1.5 et 2 peut être envisagé, notamment chez des patients à risque hémorragique ([Grade C](#)).

En cas de cancer, la durée du traitement par HBPM doit idéalement être de 3 à 6 mois en fonction de la tolérance et de l'évolution du cancer ainsi que des modifications de son traitement. Au-delà de 6 mois, le traitement anticoagulant doit être poursuivi tant que le cancer est présent ou traité (chimiothérapie, hormonothérapie) ([Accord professionnel](#)).

---

## 7 FORMES PARTICULIERES

### 7.1 TRAITEMENT DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES DISTALES

Les thromboses veineuses distales sont des thromboses veineuses profondes (TVP) infra-poplitées touchant le tronc veineux tibio-péronier, les veines jambières (tibiales antérieure et postérieure, fibulaires)

---

<sup>2</sup> GEHT 2008 « Recommandations pour la pratique des explorations de thrombophilie dans le cadre des maladies thromboemboliques veineuses » G Pernod, C Biron-Andreani, PE Morange, F Boehlen, J Constans, F Couturaud, L Drouet, B Jude, T Lecompte, G Le Gal, N Trillot, D Wahl.

ou musculaires (gastrocnémiennes et soléaires).

### 7.1.1 Incidence des thromboses veineuses profondes distales

En cas de suspicion de TVP, les TVP distales représentent environ 50% de l'ensemble des TVP [303, 304]. Cependant leur gravité, *i.e.* leur potentiel thrombo-embolique et le risque de maladie post-phlébitique, reste débattue. De plus, la technique habituellement utilisée pour leur diagnostic correspond à une exploration écho-doppler, dont les performances sont également débattues avec dans la plupart des études publiées, une sensibilité comprise entre 50 et 75% et une spécificité de 90 à 95%. Par comparaison, les performances de l'écho-doppler pour le diagnostic des TVP proximales correspondent à une sensibilité et une spécificité supérieures à 95% [305].

Aussi, dans une situation où il n'y a pas de consensus sur l'intérêt même de leur diagnostic, la décision de les rechercher et de les traiter n'est pas consensuelle et varie selon les pays [305].

En cas de suspicion de TVP, deux stratégies diagnostiques et thérapeutiques ont ainsi été évaluées :

- la première repose sur une exploration écho-doppler limitée à l'étage proximal sans prise en compte des TVP distales, exploration répétée à 1 semaine d'intervalle en cas de négativité du premier examen ;
- la deuxième correspond à une exploration écho-doppler complète des veines des membres inférieurs et un traitement systématique des TVP lorsqu'elles ont été détectées, qu'elles soient distales ou proximales.

Les résultats des ces 2 types de stratégie sont fournis respectivement dans les tableaux 62 et 63. L'incidence des événements thrombo-emboliques veineux à 3 mois semble comparable selon la stratégie utilisée : 0.67% (IC 95% : 0,41-0,93) pour l'exploration proximale itérative contre 0,34% (IC 95% : 0,10-0,58) pour l'exploration complète.

**Tableau 62.** Risque thrombo-embolique à 3 mois en cas de suspicion de TVP avec une exploration limitée par échographie (doppler proximal).

Auteurs	N	Stratégie diagnostique	Prévalence TVP	TVP proximale non confirmée	Incidence thrombo embolique à 3 mois [IC 95%]
Birdwell, 1998 [306]	405	2 dopplers proximaux	16	335	0.6 [0.1 - 2.1]
Cogo, 1998 [307]	1 702	2 dopplers proximaux	24	1 290	0.7 [0.3-1.2]
Bernardi, 1998 [308]	946	Doppler proximal + D-dimères +/- 2 <sup>ème</sup> doppler proximal	28	598	0.4 [0-0.9]
Kraaijen-Hagen, 2002 [309]	1 756	Doppler proximal + D-dimères +/- 2 <sup>ème</sup> doppler proximal	22	828	0.6 [0.1-1.8]
Wells, 1997 [310]	593	Doppler proximal + test de probabilité clinique +/- phlébographie ou 2 <sup>ème</sup> doppler proximal	16	501	0.6 [0.1-1.8]
Perrier, 1999 [311]	474	D-dimères +/- doppler proximal	24	286	2.6 [0.2-4.9]
<i>Total</i>	<i>5 471</i>				<i>Incidence 0.67 [0.41 - 0.93]</i>

**Tableau 63.** Risque thrombo-embolique à 3 mois en cas de suspicion de TVP avec une exploration complète par échographie.

Auteurs	N	Prévalence TVP		TVP non confirmée	Risque thromboembolique à M3 % (IC 95%)
		TVP proximale	TVP distale		
Elias, 2003 [304]	623	112	92	401	0.5 [0.1-1.8]
Schellong, 2003 [312]	1 646	121	154	1 023	0.3 [0.1-0.8]
Stevens, 2004 [313]	445	42	19	375	0.8 [0.2-2.3]
Subramaniam, 2005 [314]	526	49	64	413	0.2 [0.01-1.3]
<i>Total</i>	<i>3 240</i>				<i>Incidence : 0.34 [0.10-0.58]</i>

Une étude récente en double aveugle comparant ces deux méthodes permet de fournir une comparaison directe : cette étude confirme l'équivalence en termes de risque thrombo-embolique à 3 mois de ces deux méthodes [315] (Tableau 64). Même si l'exploration complète est plus complexe à mettre en œuvre et nécessite des opérateurs entraînés, il s'agit de la stratégie habituellement utilisée en France en cas de suspicion de TVP.

**Tableau 64.** Etude randomisée comparant la technique du doppler proximal versus doppler complet sur le risque thrombo-embolique à 3 mois en cas de suspicion de TVP.

Auteurs	Événement thromboembolique symptomatique à 3 mois chez les patients avec un écho-doppler normal		Différence absolue (IC 95%)
	2-point (proximal) 1 045 patients	Complet 1 053 patients	
Bernardi 2008 [315]	7/801 0.9% [0.3 ;1.8%]	9/763 1.2% [0.5 ;2.2%]	0.3% [-1.40-0.8]

## 7.1.2 Prise en charge thérapeutique des TVP distales

### 7.1.2.1 Traitement médical à la phase initiale

Les données concernant le traitement initial des TVP distales à la phase aiguë sont pauvres. En effet, dans l'attente des résultats de l'étude CACTUS actuellement en cours, il n'existe pas d'étude randomisée sur le traitement à la phase aiguë des TVP distales symptomatiques (Tableau 65).

Les recommandations concernant cette phase initiale reposent essentiellement sur l'extrapolation des données du traitement des TVP proximales, que ce soit pour les HNF ou les HBPM. Il n'existe pas non plus de données spécifiques pour l'utilisation du fondaparinux dans le traitement des TVP distales mais cette dernière molécule s'est avérée non inférieure aux HBPM pour le traitement des TVP proximales.

**Tableau 65.** Etudes en cours dans la thrombose veineuse distale.

Essais randomisés	Anticoagulant versus pas de traitement	Evénement thromboembolique		Hémorragie majeure	
		Anticoag	Contrôle	Anticoag	Contrôle
PROTHEGE, Barrellier	Héparines à doses prophylactiques versus contrôle Strate distale N = 877			<i>Etude terminée*</i>	
CACTUS, Quéré	Nadroparine versus placebo, Double aveugle N = 600			<i>En cours (NCT00539058)</i>	

\* résultats présentés courant 2009

Dans l'étude PROTHEGE, les TVP distales asymptomatiques sont systématiquement recherchées par échodoppler après prothèse totale de genou. Seule l'étude CACTUS s'intéresse aux TVP distales symptomatiques.

En pratique et par extrapolation, le traitement en phase aiguë repose sur l'administration de doses curatives identiques à celles utilisées pour les TVP proximales d'HNF ou d'HBPM ou de fondaparinux avec un relais précoce par les AVK.

#### 7.1.2.2 *Durée de traitement*

Les données concernant la durée du traitement des TVP distales sont relativement limitées mais comme pour les TVP proximales, on peut retenir que les facteurs pronostics majeurs de récurrences thromboemboliques sont :

- la présence d'un facteur déclenchant évident (chirurgie, hospitalisation pour une affection médicale aiguë, immobilisation plâtrée...)
- ou à l'inverse le caractère idiopathique de la TVP,
- la présence d'un cancer évolutif,
- le caractère récidivant de la TVP.

La présence d'un de ces facteurs a une influence sur la durée du traitement.

Pour les TVP distales, on dispose essentiellement de 3 études randomisées ayant évalué des durées de traitement différentes. Ces 3 études sont résumées dans le tableau 66.

**Tableau 66.** Taux de complications thrombo-emboliques et hémorragiques en fonction de la durée de traitement des TVP distales.

Essais randomisés	Traitement prolongé versus traitement court	Evénement thromboembolique à 1-2 ans		Hémorragie majeure	
		Long	Court	Long	Court
Lagerstedt, 1985 [316]	Anticoagulation 3 mois versus anticoagulation phase aiguë N = 51	1/23 4.3%	9/23 32%	-	-
Schulman, 1995 [317]	Anticoagulation 6 semaines versus anticoagulation 6 mois N = 347	10/176 5.8%	20/171 11.4%	-	-
DOTVAK, Pinède 2001 [318]	Anticoagulation 6 semaines versus anticoagulation 3 mois N = 197	3/92 3.3%	2/105 2%	3/92 3.3%	1/105 1.0%

A partir de ces 3 études, on peut conclure les points suivants :

- un traitement court, inférieur à 6 semaines, expose à un risque important de récurrences ;
- à l'inverse, il ne semble pas exister de réduction significative du risque de récurrence lorsque le traitement est prolongé au delà de 6 semaines ;
- en revanche, il existe une augmentation significative du risque d'hémorragie majeure avec une multiplication par environ 3.5 lorsque le traitement est prolongé au delà de 6 semaines.

### 7.1.2.3 **Bas de compression**

Aucune étude n'a porté spécifiquement sur la prévention du syndrome post-thrombotique (SPT) chez les patients porteurs de TVP distale.

Néanmoins, il faut sans doute distinguer 3 cas de figure :

- TVP distales massives étendues (impliquant la grande majorité des veines jambières) pour lesquelles la problématique en matière de SPT ne semble pas très différente de celle des TVP proximales.
- TVP distales avec thrombose étendue des veines tibiales postérieures. Ces veines tibiales postérieures étant fortement valvulées et le reflux dans ces veines tibiales postérieures étant un acteur essentiel du syndrome post-thrombotique (SPT), il semble logique de leur appliquer un principe de prévention du SPT proche de celui des TVP proximales.  
Le consensus dirigé par Partsch ne fait d'ailleurs pas la distinction entre TVP distales et TVP proximales pour ce qui est de l'indication et du bénéfice de la compression veineuse élastique dans la prévention du syndrome post-thrombotique [102].
- TVP distales segmentaires courtes des veines jambières, TVP des veines musculaires. Il n'existe pas d'argument pour imposer le port de chaussette ou de bas de compression forte à moyen terme.

### 7.1.2.4 **Immobilisation et traitement ambulatoire**

Là, encore les données disponibles sont relatives au traitement des TVP proximales et par extrapolation, on peut établir les mêmes recommandations.

---

## **Synthèse et recommandations** **Traitement des thromboses veineuses profondes distales**

Si une TVP distale symptomatique isolée est confirmée objectivement, un traitement anticoagulant à dose curative est suggéré ([Grade C](#)). A la phase initiale, essentiellement par extrapolation des données issues du traitement des TVP proximales, une HBPM ou le fondaparinux peuvent être préférés à une HNF ([Accord professionnel](#)).

Si un traitement anticoagulant est mis en route, un relais précoce par AVK est recommandé ([Grade C](#)).

En cas de premier épisode de TVP distale symptomatique avec facteur déclenchant évident et en l'absence de facteurs de risque persistant, un traitement anticoagulant à dose curative de 6 semaines est recommandé ([Grade C](#)).

Une durée de traitement de 3 mois au moins est suggérée ([Accord professionnel](#)) en cas de TVP distale symptomatique :

- idiopathique,
- ou associée à un facteur de risque persistant,
- ou récidivante,
- ou survenant dans un contexte de cancer évolutif.

Bien qu'il n'existe pas de données spécifiques concernant la compression élastique dans la prise en charge des TVP distales, que ce soit sur la prévention de la maladie post-thrombotique ou sur un effet antalgique, le port de chaussettes de compression veineuse élastique délivrant 30 à 40 mmHg à la cheville (classe 3 française) est suggéré dès que possible après le diagnostic de thrombose veineuse distale et à l'instauration du traitement anticoagulant, pour une durée minimale de 2 ans (ou plus s'il persiste des symptômes) dès lors qu'il s'agit de TVP étendues des veines tibiales postérieures ou fibulaires ([Accord professionnel](#)).

Un alitement systématique n'est pas recommandé ; au contraire, une mobilisation précoce (lever) est recommandée dès qu'elle est possible ([Accord professionnel](#)).

Le traitement devra, sauf cas particulier, être ambulatoire avec les mêmes précautions que pour une TVP proximale ([Accord professionnel](#)).

---

## 7.2 THROMBOSE VEINEUSE SUPERFICIELLE

### 7.2.1 Incidence sans traitement

Même si les données épidémiologiques sont peu nombreuses, on peut noter :

- l'existence d'un lien évident entre thrombose veineuse superficielle (TVS) et TVP puisque les facteurs de risque de ces deux entités sont similaires [319, 320], et que la TVS est elle-même un facteur de risque de TVP et d'embolie pulmonaire [321, 322],
- cependant le pronostic des TVS isolées, sans TVP-EP associée semble meilleur avec un taux de décès à 3 mois compris entre 0.1 et 1% [323, 324, 325, 326].

Enfin dans les essais randomisés ayant inclus des patients présentant une TVS, l'incidence des événements thrombo-emboliques (TVP-EP) sans traitement varie de 0 à 14% [326, 327, 328, 329], avec une incidence pondérée estimée à 6.2% ± 1.4%.

Dans ce texte, ne sont évoquées que les TVS isolées, c'est-à-dire sans TVP ou embolie pulmonaire associée.

### 7.2.2 Prise en charge thérapeutique

Ne sont pas évoqués ici les traitements dont le seul objectif est de réduire les symptômes de la TVS (antalgiques...), sans objectif de réduction des événements thrombo-emboliques.

Dans ce sens, plusieurs essais randomisés sont disponibles et seront abordés selon le plan suivant :

- pour les AINS prescrits par voie générale :
  - AINS versus placebo,
- pour les héparines :
  - héparines à dose prophylactique versus absence de traitement ou placebo,
  - héparines à fortes doses versus doses prophylactiques,
  - héparines versus AINS,
  - héparines versus chirurgie.

#### 7.2.2.1 Les AINS

Plusieurs études randomisées ont été réalisées avec les AINS prescrits par voie générale mais une seule a évalué l'effet de ce traitement sur le risque thrombo-embolique [326] (Tableau 67).

**Tableau 67.** AINS *per os* versus placebo.

Auteurs	AINS versus contrôle	Récidive thromboembolique à 3 mois		Hémorragie majeure	
		AINS	Contrôle	AINS	Contrôle
STENOX, [326]	Decousus, 2003 AINS versus placebo N = 211	4/99 4.6%	4/112 3.6%	0/99	0/112

S'ils n'augmentent pas le risque hémorragique par rapport à l'absence de traitement, les AINS prescrits par voie générale ne semblent pas être efficaces pour réduire le risque de survenue de TVP ou d'embolie pulmonaire, mais la comparaison présente une puissance statistique faible (niveau de preuve 2).

Ainsi, les AINS administrés par voie générale ne doivent pas être prescrits en première intention pour prévenir les complications thrombo-emboliques (TVP-EP) des TVS.

### 7.2.2.2 Les héparines

- **Héparines à doses prophylactiques versus absence de traitement**

Les 4 études randomisées ayant comparé une héparine à doses prophylactiques par rapport à l'absence de traitement sont résumées dans les tableaux 68 et 69.

**Tableau 68.** Héparines à doses prophylactiques versus contrôle ou pommade.

Essai	Anticoagulation	Plan expérimental	Diagnostic complications thrombo-emboliques
STENOX, Decousus 2003 [326]	Enoxaparine 4000 UI	Double aveugle – <b>212</b> patients	Echographie-doppler systématique
Belcaro 1999 [327]	HBPM ou HNF	Ouvert – <b>225</b> patients	Echographie-doppler systématique
Gorski 2005 [328]	Enoxaparine 4000 UI	versus spraygel d'héparine – <b>46</b> patients	Echographie-doppler systématique
Katzenschlager 2003 [329]	HBPM	versus spraygel d'héparine – <b>39</b> patients	
CALISTO	Fondaparinux 2.5 mg	Double aveugle – <b>2500</b> patients	<i>En cours (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00443053)</i>
Palareti	Parnaparine	Ouvert – <b>1100</b> patients	<i>En cours (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00362947)</i>

**Tableau 69.** Héparines à doses prophylactiques versus contrôle ou pommade.

Auteurs	Anticoagulation versus pas d'anticoagulation	Récidive thromboemboliques		Hémorragie majeure	
		HBPM	Contrôle	HBPM	Contrôle
STENOX, Decousus 2003 [326]	Enoxaparine 4 000 UI versus placebo N = 212	1/110 0.9%	4/112 3.6%	0/110	0/112
Belcaro 1999 [327]	HBPM ou HNF versus contrôle N = 225	0/147 0%	6/78 7.7%	0/149	0/78
Gorski 2005 [328]	Enoxaparine 4 000 UI versus spray-gel d'héparine N = 46	1/23 4.3%	3/21 14.3%	-	-
Katzenschlager 2003 [329]	HBPM versus spray-gel d'héparine N = 39	0/21 0%	0/18 0%	-	-
<i>Total</i>	<i>542</i>	<i>RR = 0.26 [0.07 ; 0.93] P = 0.039 P Het = 0.61</i>		<i>Non déterminable</i>	

Les héparines et notamment les HBPM prescrites à doses prophylactiques réduisent le risque de complication thrombo-embolique sans augmentation du risque hémorragique *a priori* mais la puissance statistique de cette comparaison est faible (638 patients pour 4 études) (niveau de preuve 2). De plus le

critère d'évaluation est un critère intermédiaire puisque les récurrences emboliques incluent les extensions et récurrences de TVS. Les résultats de l'étude de Palareti et l'étude CALISTO devraient apporter les informations concernant l'efficacité des HBPM sur la réduction du risque d'événements thromboemboliques majeurs (TVP + EP).

- **Héparines à fortes doses versus héparines à dose prophylactique**

Quatre études randomisées ont comparé une héparine à forte dose par rapport à une héparine à dose prophylactique et par rapport à l'absence de traitement anticoagulant (Tableaux 70 et 71).

Les héparines, notamment les HBPM, semblent réduire le risque de complications thrombo-emboliques lorsqu'elles sont prescrites à fortes doses par rapport à des doses prophylactiques, mais cet effet n'est pas significatif (niveau de preuve 2).

**Tableau 70.** HBPM fortes doses versus HBPM faibles doses.

Auteurs	Anticoagulation	Récidive thromboembolique		Hémorragie majeure	
		Fortes	Faibles	Fortes	Faibles
Titon, 1994 [330]	Nadroparine 57 UI/kg versus nadroparine 5 700 UI N = 78	0/40	0/38	0/40	0/38
Marchiori, 2002 [325]	HNF 12 500 x 2 puis 10 000 x 2 versus HNF 5 000 x 2 N = 60	1/30	6/30	0/30	0/30
STENOX, Decousus, 2003 [326]	Enoxaparine 150 UI/kg versus enoxaparine 4 000 UI N = 216	1/106	1/110	0/106	0/110
VESALIO, Prandoni, 2005 [331]	Nadroparine 171 UI/kg x 1 10 j puis la moitié 20 j versus nadroparine 2 850 UI N = 71	2/81	4/83	1/81	1/83
<i>Total</i>	<i>N = 518</i>	<i>RR = 0.45 [0.15 ; 1.30] P = 0.14 P Het = 0.73</i>		<i>-</i>	

Compte tenu du risque hémorragique potentiel chez des patients moins sélectionnés et des résultats ci-dessus, il n'est pas recommandé d'utiliser en première intention un traitement héparinique à fortes doses dans le traitement des TVS.

En l'absence de données spécifiques, les TVS étendues à la jonction grande saphène – veines fémorales peuvent relever d'un traitement par héparine à fortes doses.

- **Héparines à doses prophylactiques versus AINS par voie générale**

Trois études randomisées ont comparé une HBPM à dose prophylactique à un AINS prescrit par voie générale (Tableau 71).

**Tableau 71.** Héparines à doses prophylactiques versus AINS *per os*.

Auteurs	HBPM versus AINS	Récidive thromboembolique		Hémorragie majeure	
		HBPM	AINS	HBPM	AINS
STENOX, Decousus. 2003 [326]	Enoxaparine 2 000 UI versus AINS N = 209	1/110	4/99	0/110	0/99
Titon, 1994 [330]	Nadroparine 5 700 UI versus AINS N = 77	0/38	0/39	0/386	0/39
Razo-Mosier	Fragmine versus AINS N = 150	<i>En cours (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00264381)</i>			
<i>Total</i>		<i>RR = 0.30 [0.05 ; 1.96] P = 0.21 P Het = 0.68</i>		<i>Non déterminable</i>	

On observe une réduction non significative de 70% du risque de complication thrombo-embolique avec les HBPM comparées aux AINS. Bien que non significative, cette comparaison conforte les recommandations faites ci-dessus pour les AINS par voie générale et pour les HBPM à doses prophylactiques.

- **Héparines à doses prophylactiques versus traitement chirurgical**

Deux études randomisées ont comparé une HBPM à dose prophylactique à un traitement chirurgical des TVS (Tableau 72).

**Tableau 72.** Héparines à doses préventives versus traitement chirurgical.

Essai	HBPM versus chirurgie	Récidives thrombo-emboliques		Hémorragies majeures	
		HBPM	chirurgie	HBPM	chirurgie
Belcaro et al. 1999 [327]	HBPM ou versus ligature ou stripping – 295 patients	0/147 <b>0%</b>	4/148 <b>2.7%</b>	-	-
Lozano et al. 2003 [332]	HBPM doses thérapeutiques versus chirurgie – 60 patients	3/30 <b>10.0%</b>	1/30 <b>3.3%</b>	0/30	0/30

Ces résultats montrent que les HBPM sont *a priori* plus efficaces que la chirurgie (niveau de preuve 2). La chirurgie n'est pas recommandée en première intention pour le traitement des TVS.

Dans la mesure où les patients présentant une TVS étendue à la jonction de la veine grande saphène – veine fémorale ont été exclus de la plupart des études citées ci-dessus, il n'est pas possible d'établir de recommandations fiables quant au traitement chirurgical chez ce type de patients.

### 7.2.2.3 La compression élastique

La prescription d'un traitement compressif (plus par bandage que par chaussette ou bas) fait partie du traitement classiquement recommandé à la phase aiguë.

La compression élastique n'a pas été testée seule versus placebo, néanmoins la prescription d'une compression veineuse élastique est recommandée ou conseillée dans tous les articles de synthèse ou les consensus, dans un triple objectif : effet antalgique, prévention de l'extension de la TVS, prévention de la TVP [333, 334, 335].

### 7.2.3 Durée du traitement

A ce jour les durées de traitement évaluées dans les études ci-dessus vont de 7 à 30 jours. En l'absence de donnée fiable et compte tenu du risque d'événements thrombo-emboliques observés, une durée de traitement d'au moins 7 jours doit être recommandée.

Aucune recommandation fiable ne peut être faite au-delà de ce délai minimum.

---

## Synthèse et recommandations

### Thrombose veineuse superficielle

Les données disponibles à ce jour sont issues d'essais de faible puissance et sur des critères intermédiaires, et nous sommes dans l'attente des résultats de 2 études randomisées de phase III évaluant un anticoagulant à dose prophylactique de la MTEV dans cette indication.

Dans ce contexte :

- les AINS administrés par voie générale ne sont pas recommandés en première intention (et n'ont qu'un effet antalgique par voie locale) pour prévenir les complications thrombo-emboliques des TVS ([Grade C](#)) ;
- les anticoagulants à dose curative de la MTEV ne sont pas recommandés en première intention pour le traitement des TVS ([Grade C](#)) ;
- la chirurgie n'est pas recommandée en première intention dans le traitement des TVS n'atteignant pas la jonction grandes saphènes – veines fémorales ([Grade C](#)).

La prescription d'une compression veineuse, de préférence par bandage (en compression élastique ou inélastique selon la clinique et les préférences du praticien) est recommandée à la phase aiguë d'une thrombose veineuse superficielle d'un membre, en l'absence de contre-indication ([Accord professionnel](#)).

Les TVS étendues à la jonction grande saphène – veines fémorales peuvent relever d'un traitement anticoagulant à dose curative de la MTEV ou d'un traitement chirurgical ([Accord professionnel](#)).

Les HBPM à dose prophylactique de la MTEV sont suggérées dans le traitement de TVS pour prévenir le risque de complications thrombo-emboliques ([Grade C](#)).

Par extrapolation, le fondaparinux à dose prophylactique de la MTEV est suggéré dans le traitement de TVS pour prévenir le risque de complications thrombo-emboliques ([Accord professionnel](#)).

Si un traitement anticoagulant est instauré, il est suggéré de traiter 7 à 30 jours, seules durées de traitement évaluées dans les essais ([Accord professionnel](#)).

---

## 7.3 TRAITEMENT DE LA MTEV EN PRESENCE D'UN CANCER

Un cancer est présent chez 12 à 22% des malades atteints de maladie veineuse thrombo-embolique [336, 337]. Réciproquement, une thrombose veineuse ou une embolie pulmonaire complique l'évolution de 7 à 10% des cancers [338, 339]. Ce risque est particulièrement élevé pour les cancers pancréatiques, bronchiques, gastro-intestinaux, rénaux, et le cancer du sein. Il est également plus élevé au cours de la première année qui suit le diagnostic de cancer, dans les tumeurs métastasées, lors de la chimiothérapie et pendant la période post-opératoire [340, 341]. La survenue d'une complication thrombo-embolique veineuse est un marqueur de mauvais pronostic de la maladie tumorale [342].

Le traitement de la maladie thrombo-embolique au cours du cancer est particulièrement difficile. Plusieurs

études montrent que le traitement anticoagulant classique basé sur une héparinothérapie initiale suivie d'AVK est à la fois moins efficace et moins bien toléré chez les patients atteints de cancer qu'en l'absence de pathologie tumorale sous-jacente.

Prandoni rapporte les effets du traitement anticoagulant chez 842 patients atteints de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, dont 181 avaient également une pathologie tumorale maligne évolutive. La fréquence des récurrences thrombo-emboliques est de 30 pour 100 patients-année en présence d'un cancer contre 12,8 en l'absence de cancer, soit un hazard ratio de 3,2 (IC 95% : 1,9-5,4). La fréquence des complications hémorragiques graves est de 17,7 pour 100 patients-année dans le groupe atteint de cancer contre 8,6 dans le groupe contrôle, soit un hazard ratio de 2,2 (IC 95% : 1,2-4,1) [343]. Le risque de récurrence ne semble pas influencé par le stade du cancer, alors que les hémorragies sont plus fréquentes en présence d'un cancer évolué.

Palaretti trouve un risque relatif d'hémorragie majeure de 6,0 (IC 95% : 1,99-18,3) chez 74 patients cancéreux traités par anticoagulants oraux qui étaient comparés à 670 patients qui n'avaient pas de cancer [344]. Dans cette étude, le risque de récurrence thrombo-embolique est marginalement plus élevé chez les patients atteints de cancer (RR = 2,5 ; IC 95% : 0,96-6,5).

Des constatations similaires sont établies parmi 1 303 malades traités par anticoagulants pour maladie veineuse thrombo-embolique, dont 264 avaient également un cancer. La fréquence des récurrences est de 27,1 pour 100 patients-année dans le groupe atteint de cancer contre 9,0% dans le groupe contrôle (RR : 3,0 ; IC 95% : 1,5-5,9) et celle des hémorragies majeures est de 13,3 pour 100 patients-année en présence d'un cancer contre 2,1% dans le groupe indemne de cancer (RR : 6,2 ; IC 95% : 2,0-19,7) [345].

Dans ces trois études, il ne semble pas que le traitement anticoagulant oral ait été moins bien équilibré chez les patients atteints de cancer. D'autres études suggèrent toutefois que l'équilibre du traitement anticoagulant oral est moins bon en présence d'un cancer [346]. Dans ce contexte, plusieurs études de cohorte ont évalué la possibilité d'un traitement prolongé par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) avec des résultats prometteurs, notamment en présence d'un cancer.

Quatre essais contrôlés et randomisés (Tableau 73) ont comparé un traitement prolongé par HBPM au relais par AVK chez des patients atteints de cancer et de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire symptomatique confirmée objectivement [347, 348, 349, 350]. Quelle que soit la dose utilisée, l'HBPM était administrée une fois par jour dans les quatre études. Ces essais ont été réalisés en ouvert, les événements critiques étaient évalués à l'aveugle du traitement par un comité indépendant. Le comparateur était la warfarine avec un objectif d'INR entre 2 et 3. La durée du traitement à l'épreuve était de 3 ou 6 mois. Les populations incluses étaient atteintes de cancers évolutifs dont la nature était variable. La proportion de malades atteints de cancer métastatique variait de 41 à 67%.

- Le premier essai a évalué l'énoxaparine administrée à la dose de 150 UI/kg une fois par jour pendant 3 mois chez 67 patients comparée à la warfarine administrée à 71 patients. Le critère de jugement principal était la combinaison des récurrences et des hémorragies majeures pendant les trois mois de traitement [347].
- Le deuxième essai a évalué la daltéparine administrée à posologie curative pendant un mois (200 UI/kg une fois par jour) suivie de 150 UI/kg une fois par jour pendant 5 mois chez 336 patients, les 336 patients du groupe contrôle recevant de la warfarine avec un objectif d'INR de 2,5 [348]. Le critère de jugement principal était la récurrence thrombo-embolique symptomatique confirmée objectivement pendant les 6 mois de traitement.
- Le troisième essai a comparé deux posologies d'énoxaparine : 150 UI/kg une fois par jour et 100 UI/kg une fois par jour pendant 6 mois comparées à la warfarine chez 102 malades. Le critère principal de jugement était la faisabilité ; l'efficacité était jugée sur la fréquence des récurrences thrombo-emboliques et des extensions symptomatiques de thrombose pendant la période thérapeutique [349].
- Dans le dernier essai, la tinzaparine était employée à posologie curative habituelle (175 UI/kg une fois par jour) pendant 3 mois chez 100 patients qui étaient comparés à 100 patients recevant de la warfarine [350]. Le critère de jugement principal était constitué par les récurrences thrombo-emboliques symptomatiques évaluées à la fin des 3 mois de la période thérapeutique et 12 mois après le début du traitement.

A la fin du traitement à l'étude, une des quatre études met en évidence une réduction significative du risque de récurrence dans le groupe traité par HBPM [348]. Dans l'étude de Hull, une différence significative est observée à un an alors que le traitement avait été laissé au libre arbitre de l'investigateur après les 3 mois initiaux [350]. Aucune thrombopénie induite par l'héparine n'est rapportée dans ces 4 études.

**Tableau 73.** Description des quatre essais qui ont comparé HBPM et AVK en traitement prolongé de la maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients atteints de cancer.

Essai	HBPM	Type d'essai	Durée du traitement*
Meyer, CANTHANOX [347]	Enoxaparine 150 UI/kg x 1	Ouvert	3 mois
Lee, CLOT [348]	Daltéparine 200 UI/kg x1, 30 jours puis 150 UI/kg x 1	Ouvert	6 mois
Deitcher, ONCENOX [349]	Enoxaparine 150 UI/kg x 1 ou Enoxaparine 100 UI/kg x 1	Ouvert	6 mois
Hull, LITE [350]	Tinzaparine 175 UI/kg x 1	Ouvert	3 mois

\* : durée du traitement à l'épreuve, au-delà il pouvait être poursuivi, arrêté ou remplacé par un AVK.

Les résultats de la méta-analyse des quatre études sont résumés dans le tableau 74 :

- l'analyse ne met pas en évidence d'hétérogénéité entre les essais ;
- quand les récurrences thrombo-emboliques sont évaluées à l'issue du traitement à l'étude, après 3 ou 6 mois, on observe une réduction significative de leur incidence chez les malades traités par HBPM dont l'utilisation est associée à une réduction relative du risque de récurrence de 46% (RR= 0.54 ; IC 95% : 0,37-0,79) ;
- en revanche, les incidences d'hémorragie majeure et de mortalité globale ne semblent pas être influencées par la nature du traitement anticoagulant.

**Tableau 74.** Méta-analyse des quatre essais comparant HBPM et AVK en traitement prolongé de la maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients atteints de cancer.

Essais randomisés	HBPM versus AVK	Récurrence thromboembolique à 3 mois		Hémorragie majeure à 3 mois		Hazard Ratio Mortalité
		HBPM	AVK	HBPM	AVK	
Meyer, CANTHANOX [347]	N = 146	2/67 3.0%	3/71 4.2%	5/71 7.0%	12/75 16%	0.72 [0.41;1.26]
Lee, CLOT [348]	N = 672	27/336 8.0%	53/336 15.8%	19/338 5.6%	12/338 3.5%	0.93 [0.73;1.18]
Deitcher, ONCENOX [349]	N = 102	4/61 6.5%	3/30 10%	6/67 8/9%	1/34 2.9%	1.19 [0.56;2.51]
Hull, LITE [350]	N = 200	6/100 6%	10/100 10%	7/100 7%	7/100 7%	0.97 [0.65;1.46]
<b>Total</b>	<b>N = 1120</b>	RR = 0.54 [0.37 ; 0.79] RRR=46%, P < 0.001 P <sub>Het</sub> = 0.96		RR = 1.08 [0.67 ; 1.76] ARR=8%, P = 0.74 P <sub>Het</sub> = 0.15		HR = 0.92 [0.77; 1.11] RRR = 8%, P = 0.4 P <sub>Het</sub> = 0.78

\* résultats à 6 mois

---

## **Synthèse et recommandations**

### **Traitement de la TVEV en présence d'un cancer**

Le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) par AVK en présence d'un cancer évolutif est moins efficace et moins bien toléré que chez les patients indemnes de cancer.

En présence d'un cancer, le traitement prolongé par HBPM permet une réduction significative et importante du risque de récurrence sans réduction de tolérance. Ces résultats ont été obtenus avec des posologies d'HBPM légèrement inférieures aux posologies curatives habituelles, sauf pour la tinzaparine.

Devant une MTEV confirmée objectivement survenant au cours d'un cancer, une HBPM en relais du traitement initial est recommandée (Grade A).

La posologie de daltéparine est de 200 UI/kg 1x/j pendant 1 mois, suivie de 150 UI/Kg 1x/j (niveau de preuve 1). En alternative à la daltéparine, l'emploi de la tinzaparine (175 UI/Kg 1x/j) ou de l'énoxaparine (150 UI/kg 1x/j) est recommandé (niveau de preuve 2).

En cas de thrombopénie survenant au décours d'une chimiothérapie (plaquettes < 50 G/L), il est recommandé d'interrompre le traitement par HBPM et de le reprendre quand la concentration des plaquettes est à nouveau supérieure à cette valeur (Accord professionnel).

Dans cette situation, la durée du traitement par HBPM doit idéalement être de 3 à 6 mois en fonction de la tolérance et de l'évolution du cancer ainsi que des modifications de son traitement.

Au delà de 6 mois, si le traitement anticoagulant est nécessaire :

- si le cancer est toujours traité et si le patient tolère le traitement héparinique, il est recommandé de poursuivre les HBPM ;
- si le cancer n'est plus traité ou si le patient ne tolère plus les HBPM, il est recommandé d'instaurer un relais par AVK (Accord professionnel).

Le choix entre HBPM et AVK dépendant de la balance bénéfice-risque (interactions médicamenteuses, chimiothérapie, procédures invasives, état général) et de l'acceptabilité du traitement (Accord professionnel). Si le relais du traitement initial se fait par AVK, il faut se référer aux recommandations hors cancérologie (Chapitre 5, « Relais du traitement initial des TVP proximales et des embolies pulmonaires »).

---

## **8 PLACE DE L'INTERRUPTION PARTIELLE DE LA VEINE CAVE INFÉRIEURE**

Le rapport bénéfice-risque du traitement anticoagulant est favorable en moyenne avec un taux d'échec (récurrence thrombo-embolique et hémorragie majeure) relativement bas. Cela laisse supposer d'emblée qu'une utilisation systématique d'une interruption partielle de la veine cave inférieure dans la prise en charge de la maladie thrombo-embolique ne sera pas justifiée.

On distingue les filtres cave permanents, les filtres temporaires et ceux à option de retrait, dits filtres optionnels.

### **8.1 LES FILTRES PERMANENTS**

Les filtres permanents peuvent exposer les malades à 4 types de complication thrombo-embolique :

- embolie pulmonaire malgré le filtre,
  - TVP majorée par la gêne du retour veineux,
  - thrombose de filtre,
-

- syndrome post-thrombotique.

Pour apprécier ces différents risques, plusieurs séries de cas prospectives et rétrospectives ont été réalisées et compilées dans une revue [351] montrant une incidence des embolies pulmonaires de 2.6 à 3.8% et des TVP de 5.9 à 32% (Tableau 75).

**Tableau 75.** Compilation des séries évaluant les filtres cave permanents.

Filtre	Etudes	Suivi (min-max)	EP (min-max)	TVP	Thrombose du filtre	Syndrome post- thrombotique
Stainless steel Greenfield	40 études N = 3164	18 mois (1-60)	66/2561 2.6% (0-9%)	96/1634 5.9%	73/2033 3.6%	254/1353 19%
Titanium Greenfield	10 études N = 511	6 mois (0-81)	13/422 3.1% (0-3.8%)	5/22 22.7%	15/230 6.5%	34/236 14.4%
Bird's nest	16 études N = 1 426	14 mois (0-60)	32/1111 2.9% (0-4.2%)	27/448 6%	36/940 3.9%	37/267 14%
Simon	8 études N = 319	17 mois (0-62)	10/265 3.8% (0-5.3%)	11/123 8.9%	17/220 7.7%	16/124 12.9%
Vena Tech	15 études N = 1 050	12 mois (0-81)	33/963 3.4% (0-8%)	8/25 32%	83/741 11.2%	95/232 41%

Ces données sont d'interprétation difficile, avec des études prospectives et rétrospectives, des critères diagnostiques différents, des patients avec des indications différentes, sous traitement anticoagulant ou non.

Un essai randomisé a évalué la mise en place d'un filtre cave définitif dans la prévention de l'embolie pulmonaire chez des patients présentant une TVP proximale, avec ou sans embolie pulmonaire (niveau de preuve 1) ; ses résultats sont disponibles après 2 ans [352] et 8 ans de suivi [353] (Tableau 76) :

- à 2 ans, une réduction non significative de l'incidence des embolies pulmonaires au prix d'un surcroît significatif de thromboses, principalement dues à des thromboses du filtre, ne permet pas de se prononcer en faveur de l'insertion d'un filtre chez tous les patients présentant une TVP proximale. De plus, aucune différence sur la mortalité n'est observée [352] ;
- à 8 ans, une réduction significative de l'incidence des embolies pulmonaires s'accompagne également d'une augmentation des TVP [353].

Il serait intéressant d'évaluer l'efficacité du filtre cave chez des patients à haut risque d'embolie pulmonaire : c'est le cas de deux études en cours (Tableau 76).

**Tableau 76.** Essais randomisés comparant « filtre » versus « non filtre » chez des patients présentant une TVP.

Essais randomisés	Filtre versus non filtre	EP à 2 ans		TVP à 2 ans		Mortalité à 2 ans	
		Filtre	Contrôle	Filtre	Contrôle	Filtre	Contrôle
PREPIC	Filtre permanent HNF ou HBPM pour tous les patients N = 400	6/200 3.0%	12/200 6.0%	37/200 20.8%	21/200 11.6%	43/200 21.6%	40/200 20.1%
PREPIC II	Filtre optionnel 3 mois chez des patients à risque d'EP N = 400	<i>En cours (ClinicalTrials.gov Identifieur NCT00457158)</i>					
Barginear	Fondaparinux chez tous les patients N = 106	<i>En cours (ClinicalTrials.gov Identifieur NCT00423683)</i>					
<i>Total</i>	<i>N = 1 123</i>	<i>OR = 0.50</i> <i>[0.19 ; 1.33]</i> <i>RRR=50%,</i> <i>P = 0.16</i>		<i>RR = 1.87</i> <i>[1.10 ; 3.20]</i> <i>ARR=87%,</i> <i>P = 0.02</i>		<i>OR = 1.10</i> <i>[0.72 ; 1.70]</i> <i>ARR = 10%,</i> <i>P = 0.65</i>	

Les autres complications liées au filtre permanent sont :

- un décès lié à la pose de filtre (0.1-0.2%),
- une migration ou bascule de filtre (3-70%),
- une thrombose au point d'insertion (2-28%),
- une transfixion de la paroi de la veine cave inférieure (9-24%) [354].

Les autres études rapportant l'utilisation des filtres permanents sont des études non randomisées.

## 8.2 LES FILTRES TEMPORAIRES ET LES FILTRES A OPTION DE RETRAIT

Des cohortes récentes ont collecté des patients ayant reçu un filtre temporaire de longue durée [355, 356] ou un filtre cave optionnel, c'est-à-dire à option de retrait. Ces études restent de faible taille ; elles ont donné lieu à une revue [357], que l'on peut actualiser par des études récentes (Tableau 77).

Entre 10 et 100% des patients ont bénéficié d'un retrait du filtre en fonction des cohortes : le retrait a été un succès dans 95% des cas. Les durées moyennes de mise en place sont très variables d'une cohorte à l'autre, ainsi que les indications.

**Tableau 77.** Cohortes de patients ayant reçu un filtre temporaire ou un filtre à option de retrait en cas de TVP.

Etudes	N	Filtre	% filtres retirés	% succès de retrait	Durée moyenne de mise en place (min-max)
Poncho, 1999 [358]	10	Gunther Tulip	80%	88%	12 jours (8-14)
Milward, 2001 [359]	91	Gunther Tulip	57%	96%	9 jours (2-25)
Asch, 2002 [360]	32	Recovery	75%	100%	53 jours (5-134)
Ishikura, 2002 [361]	17	Gunther Tulip	53%	88%	
Offner, 2003 [362]	44	Gunther Tulip	84%	97%	14 jours (3-30)
Pieri, 2003 [363]	18	ALN	39%	100%	63 jours (49-192)
Morris, 2004 [364]	130	Variés	11%	93%	19 jours (11-41)
Imberti, 2005 [365]	30	ALN	47%	78%	123 jours (30-345)
Grande, 2005 [366]	107	Recovery	13%	93%	150 jours (0-419)
Oliva, 2005 [367]	27	OptEase	78%	100%	11 jours (5-14)
Rosenthal, 2005 [368] et 2006 [369]	127	Variés	52%	100%	
Barral, 2003 ; Mismetti, 2007 [370, 371]	220	ALN	25%	100%	51 jours (6-352)
Pancione, 2004 [372] et 2006 [373]	276	ALN	71%	93%	
Yamagami, 2006 [374]	86	Gunther Tulip	93%	96%	
De Gregorio, 2006 [375]	35	Gunther Tulip	91%	98%	

Aucun essai randomisé n'a évalué l'efficacité et les complications de ces filtres temporaires ou à option de retrait ; leur possibilité de retrait est estimée entre 80 et 90% à ce jour. Aucune évaluation fiable de l'efficacité et la tolérance de ces filtres n'est à ce jour disponible.

---

## Synthèse et recommandations

### Interruption partielle de la veine cave inférieure

L'insertion d'un filtre cave n'est pas recommandée de façon systématique chez des patients ayant une TVP proximale, avec ou sans embolies pulmonaires (Grade B).

L'insertion d'un filtre cave est suggérée :

- chez les patients ayant une contre-indication au traitement anticoagulant ou ayant récidivé sous traitement bien conduit (Accord professionnel) ;
- dans les suites d'une embolectomie pour embolie aiguë massive (Accord professionnel).

Il n'existe pas de données pour choisir préférentiellement un filtre plutôt qu'un autre.

Il faut noter que le rapport bénéfice-risque des filtres à option de retrait est en cours d'évaluation.

---

## 9 SURVEILLANCE DES TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS ET PRECAUTIONS PARTICULIÈRES

En préambule, notons que les considérations pré-analytiques et analytiques de la surveillance biologique des traitements ne rentrent pas dans le champ de compétence de ces RBP. Ce chapitre aborde donc les tests d'hémostase à utiliser pour le suivi biologique des traitements anticoagulants et les objectifs thérapeutiques à atteindre.

Concernant les traitements AVK et l'HNF dont la posologie est adaptée à une surveillance biologique, les différents protocoles d'initiation des traitements ne sont pas détaillés dans ces RBP dans la mesure où ils relèvent plus de considérations détaillées dans les Résumés des Caractéristiques du Produit de chacune des molécules concernées.

Ce chapitre aborde également les modalités de surveillance biologique des effets indésirables des traitements hépariniques et du fondaparinux, à savoir les TIH. Cependant, les problèmes concernant la confirmation diagnostique et la prise en charge thérapeutique des TIH ne rentrent pas dans le champ de ces RBP.

### 9.1 SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DES TRAITEMENTS ANTIVITAMINE K

Elle est indispensable compte tenu de la variabilité de réponse interindividuelle et des fluctuations des résultats biologiques au cours du temps. Cette surveillance repose sur la mesure du temps de Quick, dont le résultat doit être exprimé en INR :

$$\text{INR} = (\text{Temps de Quick du patient} / \text{Temps de Quick du témoin})^{\text{ISI}}$$

L'INR permet de réduire les variations des résultats entre des laboratoires utilisant des réactifs et des appareils de mesure différents. Cependant, hors du champ d'expertise et d'application de ces RBP, les limites inhérentes aux conditions pré-analytiques et d'analyse biologique ne sont donc pas abordées ici.

La valeur de l'INR cible varie en fonction de l'indication du traitement. Pour le traitement de la MTEV, le niveau d'INR optimal en termes de rapport bénéfice risque correspond à un INR cible de 2,5 avec des

---

valeurs extrêmes comprises entre 2 et 3 (niveau de preuve 1) [113, 231].

Une cible d'INR plus élevée a été évaluée pour la prise en charge des patients avec un syndrome des antiphospholipides (SAPL). Cette intensité d'anticoagulation ne s'est pas avérée plus efficace ni plus sûre qu'une anticoagulation conventionnelle avec un INR cible de 2,5 (niveau de preuve 2) [301].

Un INR cible supérieur à 2,5 en première intention n'est pas recommandé pour le traitement de la MTEV (niveau de preuve 2).

En cas de récurrence malgré un traitement AVK optimal, un INR cible voisin de 3 est suggéré.

Après 6 mois de traitement par AVK conventionnel, un INR cible plus faible, compris entre 1,5 et 2 s'est avéré plus efficace et aussi sûr qu'un placebo [231]. En revanche, chez des patients traités par AVK de façon stable depuis 6 mois, un INR entre 1,5 et 2 s'est avéré significativement moins efficace sans être plus sûr qu'un INR entre 2 et 3 [235]. Il faut noter que ces patients étaient à haut risque de récurrence thrombo-embolique puisque 50% étaient traités pour une récurrence de MTEV.

Dans ces conditions, un INR entre 1,5 et 2 n'est pas recommandé en première intention (niveau de preuve 1).

Au delà de 6 mois de traitement conventionnel, un INR entre 1,5 et 2 peut être recherché chez des patients avec des INR préalables instables ou chez des patients à haut risque hémorragique (niveau de preuve 2).

La fréquence de surveillance est dépendante des fluctuations de l'INR, des comorbidités, de l'addition ou de l'arrêt d'autres médicaments ou de molécules interférentes ou de changement de doses d'un médicament interférant, de modifications du régime alimentaire et de la qualité des réponses aux modifications de posologie quotidienne. Cependant, après la période d'initiation du traitement et quand le patient est proche de l'INR cible dans la zone recherchée, un intervalle de 3 ou au maximum 4 semaines entre 2 contrôles de l'INR semble réduire les fluctuations de l'INR et par extrapolation le risque d'échec thérapeutique [376, 377] (niveau de preuve 2).

L'appréciation de la qualité du traitement anticoagulant est fondée sur la fraction de temps (pendant la période de traitement) au cours de laquelle l'INR se trouve dans la zone thérapeutique souhaitée. La qualité de l'équilibration de cette anticoagulation pendant la durée du traitement, et tout particulièrement pendant les premiers mois du traitement, influence directement le risque de récurrence à distance [378]. Plusieurs méthodes ont été évaluées et ont montré qu'elles permettaient d'obtenir un meilleur équilibre du traitement AVK comme l'adaptation posologique à partir de logiciel d'adaptation ou par des cliniques d'anticoagulation, par des techniques d'auto-surveillance avec mesure de l'INR sur sang capillaire [379]. La détermination initiale de certains polymorphismes génétiques (VKORC1, CYP2C9) permet également de réduire la variabilité de réponse [380]. Malheureusement, toutes ces mesures sont encore peu ou pas développées en France et ne peuvent donc faire l'objet de recommandation nationale si ce n'est d'insister sur la nécessité de les développer le plus rapidement possible.

Des recommandations françaises viennent d'être publiées concernant la prise en charge des surdosages en AVK, des situations à risque hémorragique et des événements hémorragiques sous AVK [381].

## **9.2 SURVEILLANCE BIOLOGIQUES DES TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS PARENTERAUX**

### **9.2.1 Surveillance biologique de l'héparine non fractionnée**

L'effet anticoagulant de l'héparine non fractionnée, qu'elle soit prescrite par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse était classiquement suivi sur le temps de céphaline activé (TCA) pour les traitements curatifs. Cependant, il existe une grande variabilité de réponse en fonction des réactifs et des appareils de mesure utilisés pour la mesure de ce TCA.

Aussi, si le TCA est utilisé pour la surveillance des traitements par HNF, l'index thérapeutique recherché

et exprimé par rapport à une valeur témoin, doit être déterminé par chaque laboratoire concerné en fonction de la méthode de mesure utilisée afin de correspondre à une activité anti-facteur Xa comprise entre 0,3 et 0,7 unités/ml. Dans ce cas, la détermination d'un TCA initial avant tout traitement, est recommandée afin d'éliminer un allongement de ce temps de coagulation par la présence éventuelle d'un anticoagulant circulant [382].

Compte tenu de cette variabilité, un traitement par HNF peut être directement évalué par la détermination de l'activité anti-facteur Xa. L'objectif thérapeutique est alors défini par une zone optimale comprise entre 0,3 à 0,7 unités anti-facteur Xa/ml [382].

La détermination du TCA ou de l'activité anti-facteur Xa se fait entre 2 injections lorsque l'HNF est administrée par voie sous-cutanée ou 6 heures après le début du traitement par voie intraveineuse et 4 à 6 heures après chaque changement posologique [382].

Il a été récemment montré que l'HNF prescrite par voie sous-cutanée selon un schéma posologique adapté au poids corporel uniquement (333 unités/kg en bolus sous-cutané puis 250 unités / kg toutes les 12 heures) et sans surveillance biologique était aussi efficace et sûre qu'un traitement par HBPM (niveau de preuve 2) [113].

Ce schéma posologique sans surveillance biologique peut donc représenter une alternative au schéma conventionnel avec adaptation à la biologie en cas d'accès impossible ou difficile à un plateau de biologie, notamment à l'initiation du traitement en fin de semaine (niveau de preuve 2).

### 9.2.2 Surveillance de l'effet anticoagulant des HBPM

Les HBPM sont administrées selon un schéma posologique fixe pour la thromboprophylaxie, et adapté au poids corporel pour les traitements curatifs conformément aux AMM individuelles. Le rapport bénéfice-risque des HBPM a été évalué avec ces schémas posologiques sans surveillance biologique. Une surveillance systématique de l'activité anticoagulante par la mesure de l'activité anti-facteur Xa n'est pas nécessaire, ce d'autant qu'il n'existe pas de donnée actuelle permettant de définir pour chaque HBPM, un index thérapeutique optimal.

Cependant, pour des populations particulières à risque d'accumulation (insuffisant rénal modéré) et/ou à risque hémorragique élevé (âge élevé, petit poids corporel ...), le recours à une surveillance biologique permet de contrôler que les activités anti-facteur Xa obtenues sont de l'ordre de celles attendues dans la population générale. L'objectif de la surveillance est donc de modifier les posologies afin d'obtenir des activités anti-facteur Xa proches de ces valeurs attendues.

Il existe cependant une variabilité entre les différentes HBPM et les activités anti-facteur Xa attendues sont donc spécifiques à chaque HBPM.

**Tableau 78.** Activités anti-facteur Xa observées en moyenne après administration de différentes HBPM (données des Résumés des Caractéristiques du Produit).

HBPM	Posologie	Horaire prélèvement	Activité anti-facteur Xa observée en moyenne
Enoxaparine	100 UI / kg / 12 heures	4 h après 7 <sup>ème</sup> injection	1,20 UI/ml ± 0,17
Daltéparine	100 UI / kg / 12 heures	4 h après 3 <sup>ème</sup> injection	0,59 UI/ml ± 0,25
Fraxiparine	88 UI / kg / 12 heures	4 h après 3 <sup>ème</sup> injection	1,01 UI/ml ± 0,18
Fraxiparine	166 UI / kg / 24 heures	4 h après 2 <sup>ème</sup> injection	1,34 UI/ml ± 0,15
Tinzaparine	175 UI / kg / 24 heures	4 h après 2 <sup>ème</sup> injection	0,87 UI/ml ± 0,15

On rappelle que les HBPM, prescrites à dose thérapeutique sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère définie par une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn. Compte tenu de l'absence de donnée fiable sur l'efficacité d'un schéma posologique adapté à l'activité anti-facteur Xa avec les HBPM, l'HNF doit être considérée comme le traitement de référence en cas d'insuffisance rénale sévère (niveau de preuve 3).

Cette surveillance de l'activité anti-facteur Xa peut également être proposée lorsqu'il existe un risque de sous-dosage comme chez les patients obèses. Cependant, des données récentes montrent qu'une adaptation des posologies au poids corporel sans limite de poids et sans surveillance biologique semble aussi efficace et sûre que l'HNF pour des patients pesant jusqu'à 150 kg [249]. Ces données sont confirmées avec une HBPM prescrite selon un schéma posologique adapté au poids corporel sans limite de poids, que les patients pèsent plus de 100 kg (maximum 217 kg) ou moins de 100 kg [114] (niveau de preuve 2).

**Tableau 79.** Rapport bénéfice-risque des HBPM chez les patients obèses.

<b>Merli 2001</b> [249]	<b>HNF</b> (n = 290)	<b>Enoxaparine 1 mg/kg/12 h</b> (n = 312)
Age	61 ans (18-91)	61 ans (18-92)
Poids corporel	79 kg (41-146)	81 kg (47-156)
Récidive thromboembolique	4,1 %	2,9 %
Hémorragie majeure	2,1 %	1,3 %
<b>Enoxaparine 1 mg/kg/12 h</b>		
<b>Davidsonl 2007</b> [383]	<b>Patients &lt; 100 kg</b> (n = 1 971)	<b>Patients &gt; 100 kg</b> (n = 245)
Age	63 ans ± 17	54 ans ± 14
Poids corporel	76 kg (33-100)	110 kg (100-217)
Posologie Enoxaparine/jour	152 mg (60-200)	220 mg (106-344)
Récidive thromboembolique	4,4 %	5,7 %
Hémorragie majeure	1,2 %	0,8 %

- **Surveillance du fondaparinux**

Pour le fondaparinux, les schémas posologiques prophylactiques et curatifs ont été évalués sans surveillance biologique. Comme pour les HBPM, la surveillance de l'activité anticoagulante n'est pas nécessaire, ce d'autant que les données concernant l'activité anti-facteur Xa obtenues sous fondaparinux sont encore plus imprécises.

Afin de prendre en compte un éventuel risque de surdosage, le fondaparinux à dose prophylactique est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/mn, une posologie réduite de 1.5 mg/jour à l'AMM en cas d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml/mn. Pour les dosages curatifs, le fondaparinux est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn). En cas de poids corporel inférieur à 50 kg, l'AMM propose une posologie réduite à 5 mg/jour.

A l'inverse, afin de prendre en compte un éventuel sous-dosage, une posologie curative de 10 mg à l'AMM pour les patients de plus de 100 kg.

Au total, dans la mesure où les HBPM et le fondaparinux sont contre-indiqués ou nécessitent des précautions particulières en cas d'insuffisance rénale modérée et sévère, il est nécessaire de réaliser un dosage de la créatininémie en début de traitement pour évaluer la fonction rénale à partir d'une estimation de la clairance de la créatinine.

### 9.3 SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DES EFFETS INDESIRABLES DES ANTICOAGULANTS.

Parmi les effets indésirables des anticoagulants, en dehors du risque hémorragique évoqué ci-dessus, seules les thrombopénies induites par héparines ou éventuellement par fondaparinux (TIH) peuvent nécessiter une surveillance biologique systématique et régulière. Seules les TIH seront donc évoquées dans ces RBP.

Les TIH représentent une complication grave des traitements anticoagulants parentéraux généralement utilisés pour la prévention et le traitement de la MTEV (HNF, HBPM et fondaparinux). Ces TIH sont

responsables le plus souvent d'accidents thrombo-emboliques artériels ou veineux pouvant menacer le pronostic vital ou fonctionnel des patients.

La fréquence de ces TIH dépend des molécules prescrites avec par ordre décroissant l'HNF, puis les HBPM (niveau de preuve 2). Cette fréquence des TIH est encore plus faible avec le fondaparinux. Enfin la fréquence de ces TIH dépend également des situations cliniques pour lesquelles elles sont prescrites avec par ordre décroissant les situations post-opératoires et les situations médicales (niveau de preuve 2). A l'inverse les schémas posologiques prophylactiques ou curatifs ne semblent pas avoir d'influence majeure sur le risque de TIH en milieu médical [384, 385, 386] (niveau de preuve 3).

Dans la mesure où ces RBP s'adressent à des situations médicales où le risque de TIH est relativement faible, il est proposé un allègement de la surveillance plaquettaire pour les produits associés à un faible risque de TIH comme pour les HBPM ou plus rarement encore pour le fondaparinux. De plus, les durées de traitement préconisées dans ces RBP pour les molécules citées ci-dessus sont courtes, généralement inférieures à 10 jours (en dehors de situations particulières évoquées dans le chapitre Relais du traitement initial...).

Dues à la présence préalable d'anticorps, les TIH sont plus fréquentes en cas d'administration préalable d'héparine dans les 3 mois précédents et plus particulièrement pendant le mois précédent [384, 387]. Aussi cet allègement de la surveillance ne sera proposé qu'en l'absence de traitement par HNF préalable.

Cet allègement de la surveillance fait déjà l'objet d'un certain consensus international et de recommandations internationales (ACCP 2008).

### **Il ne s'agit pas ici de remettre en cause l'existence des TIH mais de discuter la rentabilité d'une surveillance biologique régulière face à un événement rare.**

Afin que cet allègement de la surveillance se fasse dans des conditions optimales de sécurité, il est absolument nécessaire que les conditions suivantes soient respectées. En effet, compte tenu de la gravité potentielle des TIH, il est absolument nécessaire de pouvoir les diagnostiquer sans retard.

Le diagnostic des TIH repose avant toute chose sur la mise en évidence d'une thrombopénie définie par un compte plaquettaire inférieur à 150 Giga/L ou par une diminution des plaquettes de 30 à 50% par rapport au compte plaquettaire avant tout traitement [388]. Il est donc indispensable d'obtenir une numération plaquettaire avant tout traitement héparinique ou par fondaparinux ou le plus tôt possible après l'instauration du traitement. Cette numération plaquettaire sera effectuée en même temps que la détermination initiale de la créatininémie.

Le diagnostic des TIH repose également sur l'apparition de symptômes évocateurs. Ainsi toute nouvelle suspicion d'événements thrombo-emboliques veineux et/ou artériels doit faire évoquer le diagnostic et faire réaliser une numération plaquettaire [389]. D'autres manifestations que les événements thrombo-emboliques sont également évocateurs de TIH. Ainsi toute lésion cutanée douloureuse au point d'injection sous-cutanée doit faire réaliser une numération plaquettaire [390]. De même, la survenue précoce de toute manifestation systémique anaphylactoïde, notamment en cas d'injection intraveineuse d'HNF, doit faire évoquer le diagnostic en cas de traitement héparinique antérieur (3 mois) [387, 391].

En cas de traitement ambulatoire, le patient doit être informé de la possibilité de survenue de ces manifestations et de la nécessité de prévenir son médecin référent le cas échéant.

#### Au total :

- Il est nécessaire de réaliser :
  - une numération plaquettaire avant tout traitement héparinique ou par fondaparinux ou le plus tôt possible après l'instauration du traitement.
- une surveillance biologique systématique n'est pas nécessaire en cas :
  - de traitement par HBPM à dose prophylactique ou curative en dehors d'un contexte post-opératoire,
  - de traitement par fondaparinux à dose prophylactique ou à dose curative.

- une surveillance biologique systématique est nécessaire :
  - en cas de traitement par HNF sous-cutanée ou intraveineuse, avec une numération plaquettaire 2 fois par semaine pendant 21 jours ;
  - en cas de traitement par HBPM et administration préalable d'HNF ou en cas de traitement d'une MTEV post-opératoire, avec une numération plaquettaire 2 fois par semaine pendant 1 mois ;
  - devant tout nouvel épisode thrombo-embolique artériel et/ou veineux ;
  - devant toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection ;
  - devant toute manifestation anaphylactoïde en cas d'administration d'HNF intraveineuse faisant suite à un traitement héparinique prescrit dans les 3 à 6 mois précédents.

Si une surveillance plaquettaire est préconisée pendant 1 mois et que le traitement héparinique est poursuivi, notamment chez les patients cancéreux avec un épisode de MTEV, une surveillance régulière systématique ne semble pas nécessaire au delà du 1<sup>er</sup> mois.

---

## **Synthèse et recommandations**

### **Surveillance des traitements anticoagulants et précautions particulières**

Les traitements AVK doivent être surveillés par la mesure de l'INR ([Grade A](#)).

Pour le traitement de la MTEV, le niveau d'INR optimal en terme de rapport bénéfice-risque correspond à un INR cible de 2,5 avec des valeurs extrêmes comprises entre 2 et 3 ([Grade A](#)).

Un INR cible supérieur à 2,5 en première intention n'est pas recommandé pour le traitement de la MTEV ([Grade B](#)). En cas de récurrence malgré un traitement AVK optimal, un INR cible voisin de 3 est suggéré ([Accord professionnel](#)).

Un INR entre 1,5 et 2 n'est pas recommandé en première intention ([Grade A](#)). Au delà de 6 mois de traitement, un INR cible entre 1,5 et 2 peut être recommandé chez des patients avec des INR préalables instables ou chez des patients à haut risque hémorragique ([Grade C](#)).

Après la période d'initiation du traitement, un intervalle de 3 ou 4 semaines entre 2 contrôles de l'INR est recommandé ([Grade B](#)).

L'effet anticoagulant de l'HNF, qu'elle soit prescrite par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse doit être surveillé par la mesure de l'activité anti-facteur Xa ou par le temps de céphaline activé (TCA) pour les traitements curatifs ([Grade A](#)). L'effet anticoagulant optimal de l'HNF à dose curative correspond à une activité anti-facteur Xa comprise entre 0,3 et 0,7 unités anti-facteur Xa/ml ou à un allongement correspondant du TCA ([Grade B](#)).

La détermination du TCA ou de l'activité anti-facteur Xa se fait entre 2 injections lorsque l'HNF est administrée par voie sous-cutanée ou 6 heures après le début du traitement par voie intraveineuse continue et 4 à 6 heures après chaque changement posologique ([Grade B](#)).

L'HNF peut être prescrite par voie sous-cutanée selon un schéma posologique adapté au poids corporel uniquement (333 unités/kg en bolus sous-cutané puis 250 unités/kg toutes les 12 heures) et sans surveillance biologique en cas d'accès impossible ou difficile à un plateau de biologie ([Grade B](#)).

Les HBPM ne nécessitent pas de surveillance biologique systématique de l'activité anti-facteur Xa ([Grade B](#)). Cette surveillance est suggérée en cas de situation à risque d'accumulation et/ou de risque hémorragique (insuffisant rénal modéré, âge élevé, petit poids corporel ...) 3 à 4 heures après l'initiation du traitement afin de vérifier que les activités anti-facteur Xa obtenues sont de l'ordre de celles attendues dans la population générale ([Accord professionnel](#)).

Le fondaparinux ne nécessite pas de surveillance biologique systématique de l'activité anti-facteur Xa (Grade B)

Une mesure de la créatininémie en début de traitement est recommandée pour évaluer la fonction rénale à partir d'une estimation de la clairance de la créatinine avant tout traitement anticoagulant parentéral ou le plus tôt possible après l'instauration du traitement (Accord professionnel).

Dans la mesure où ces RBP s'adressent à des situations médicales où le risque de TIH est relativement faible, et que les durées de traitement préconisées sont relativement courtes, il est proposé un allègement de la surveillance plaquettaire pour les produits associés à un faible risque de TIH comme avec les HBPM (Accord professionnel) ou à un risque encore plus rare comme avec le fondaparinux (Grade B). Il ne s'agit pas ici de remettre en cause l'existence des TIH mais de discuter la rentabilité d'une surveillance biologique régulière face à un événement rare.

Le diagnostic des TIH repose avant toute chose sur la mise en évidence d'une thrombopénie définie par un compte plaquettaire inférieur à 150 Giga/L ou par une diminution des plaquettes de 50% par rapport au compte plaquettaire avant tout traitement. Il est donc indispensable d'obtenir une numération plaquettaire avant tout traitement héparinique ou par fondaparinux ou le plus tôt possible après l'instauration du traitement (Grade A).

En cas de traitement ambulatoire, le patient doit être informé de la possibilité de survenue d'une TIH et des manifestations pouvant faire évoquer le diagnostic (Accord professionnel).

Une surveillance systématique de la numération plaquettaire n'est pas recommandée en cas de :

- traitement par HBPM à dose prophylactique ou curative en dehors d'un contexte post-opératoire (Accord professionnel) ;
- traitement par fondaparinux à dose prophylactique ou à dose curative (Grade B).

Une surveillance systématique de la numération plaquettaire est recommandée :

- en cas de traitement par HNF sous-cutanée ou intraveineuse, avec une numération plaquettaire 2 fois par semaine pendant 21 jours (Grade B) ;
- en cas de traitement par HBPM et d'administration préalable de traitement par HNF ou en cas de traitement d'une MTEV post-opératoire, avec une numération plaquettaire 2 fois par semaine pendant 1 mois (Grade C) ;
- devant tout nouvel épisode thrombo-embolique artériel et/ou veineux (Grade A) ;
- devant toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection (Grade A) ;
- devant toute manifestation anaphylactoïde en cas d'administration d'HNF intraveineuse faisant suite à un traitement héparinique prescrit dans les 3 à 6 mois précédents (Grade A).

Si une surveillance plaquettaire est préconisée pendant 1 mois et que le traitement héparinique est poursuivi, notamment chez les patients cancéreux avec un épisode de MTEV, une surveillance régulière systématique ne semble pas nécessaire au delà du 1<sup>er</sup> mois (Accord professionnel).

---

## ANNEXE

### INDICATIONS ET POSOLOGIES DES MEDICAMENTS COMMERCIALISES INDIQUES DANS LA PREVENTION ET/OU LE TRAITEMENT DE LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE EN MEDECINE

Remarques :

- Les indications et posologies répertoriées dans ce tableau ne concernent que les thromboses veineuses en milieu médical ; le texte issu du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) de ces médicaments a été adapté en conséquence.
- Les spécialités nommées dans le tableau suivant sont les spécialités *princeps* ; celles-ci sont citées à titre didactique et ne doivent pas occulter la possibilité et l'intérêt économique de prescrire un médicament générique.
- L'utilisation des médicaments présentés dans ce tableau doit s'accompagner de toutes les précautions d'usage.

SPECIALITES DCI	INDICATIONS de l'AMM (seules les indications entrant dans le cadre des recommandations sont présentées ci-dessous)	POSOLOGIES (extraits de la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration du RCP – pour la rubrique complète, se référer au VIDAL)						
<b>ANTIVITAMINE K</b>								
<b>SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable</b> <b>MINISINTROM 1 mg, comprimé sécable</b>  Acénocoumarol	Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.	<i>Mode d'administration</i> Voie orale. <i>Choix de la dose</i> En raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie d'AVK est strictement individuelle. La dose initiale, toujours probatoire, doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre. Elle est à adapter en fonction des résultats biologiques. Ne pas utiliser de dose de charge. La surveillance biologique d'un traitement par AVK est indispensable et repose sur l'INR. La dose d'équilibre sera déterminée en adaptant la dose initiale en fonction de l'INR.  <u>INR recommandé et durée de traitement :</u>						
<b>COUMADINE 2 mg, comprimé sécable</b> <b>COUMADINE 5 mg, comprimé sécable</b>  Warfarine		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">INDICATION</th> <th style="text-align: left;">Recommandation INR - durée de traitement</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <b>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Traitement prolongé si persistance du risque thrombo-embolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer en évolution).</i></li> </ul> </td> <td>                     cible 2.5 ; INR 2 à 3                      3-6 mois*                 </td> </tr> <tr> <td>                     Prévention des thromboses sur cathéter (à faible doses).                 </td> <td>                     L'INR ne doit pas être modifié.                      Pas de contrôle, sauf à J8 pour éliminer une hypersensibilité.                 </td> </tr> </tbody> </table>	INDICATION	Recommandation INR - durée de traitement	<b>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Traitement prolongé si persistance du risque thrombo-embolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer en évolution).</i></li> </ul>	cible 2.5 ; INR 2 à 3 3-6 mois*	Prévention des thromboses sur cathéter (à faible doses).	L'INR ne doit pas être modifié. Pas de contrôle, sauf à J8 pour éliminer une hypersensibilité.
INDICATION		Recommandation INR - durée de traitement						
<b>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Traitement prolongé si persistance du risque thrombo-embolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer en évolution).</i></li> </ul>	cible 2.5 ; INR 2 à 3 3-6 mois*							
Prévention des thromboses sur cathéter (à faible doses).	L'INR ne doit pas être modifié. Pas de contrôle, sauf à J8 pour éliminer une hypersensibilité.							
<b>PREVISCAN 20 mg, comprimé sécable</b>  Fluindione								

SPECIALITES DCI	INDICATIONS de l'AMM (seules les indications entrant dans le cadre des recommandations sont présentées ci-dessous)	POSOLOGIES (extraits de la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration du RCP – pour la rubrique complète, se référer au VIDAL)
<b>HNF</b>		
<p><b><u>CALCIPARINE (SC) 5 000 UI/0,2 ml</u></b>, solution injectable en seringue pré-remplie</p> <p><b><u>CALCIPARINE (SC) 7 500 UI/0,3 ml</u></b>, solution injectable en seringue pré-remplie</p> <p><b><u>CALCIPARINE (SC) 12500 UI/0,5ml</u></b>, solution injectable en ampoule</p> <p><b><u>CALCIPARINE (SC) 20000 UI/0,8ml</u></b>, solution injectable en ampoule</p> <p><b><u>CALCIPARINE (SC) 25000 UI/1ml</u></b>, solution injectable en ampoule</p> <p>Héparine calcique</p>	<p>Prévention des accidents thrombo-emboliques veineux chez les patients alités, présentant une affection médicale aiguë (notamment en post-infarctus, en cas d'insuffisance cardiaque, après un accident vasculaire cérébral ischémique avec paralysie des membres inférieurs). L'utilisation est dans ce cas réservée à l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de l'ordre de moins de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft) comme alternative possible à la prescription d'une héparine de bas poids moléculaire.</p> <p>Traitement des thromboses veineuses profondes constituées et de l'embolie pulmonaire, à la phase aiguë</p>	<p><b>Mode d'administration</b> VOIE SOUS-CUTANEE stricte.</p> <p><b>Prévention des accidents thrombo-emboliques veineux:</b> <i>Dans certaines situations médicales</i> La posologie habituelle est de 5000 UI toutes les 12 heures. <i>En cas de haut risque thrombo-embolique</i>, la posologie pourra éventuellement être augmentée à 5 000 UI 3 fois par jour et adaptée de façon à générer un allongement modéré du TCA (1,2 à 1,3 fois le temps du témoin), lorsque le prélèvement est effectué à mi-chemin entre deux injections. En pratique, il est recommandé de préférer l'utilisation d'une HBPM à ce schéma complexe.</p> <p><b>Traitement curatif</b> <i>Schéma posologique</i> On peut administrer en même temps que la première injection sous-cutanée, un bolus de 50 à 100 UI / kg d'héparine IV, par voie intraveineuse directe, pour atteindre dès le début du traitement une héparinémie efficace. La dose initiale est de 500 UI/ kg par 24 heures par voie sous-cutanée, répartie en deux (toutes les 12 h) ou trois (toutes les 8 h) injections par jour, en fonction du volume à injecter. En effet, l'injection par voie sous-cutanée d'un volume supérieur à 0,6 ml pourrait diminuer la résorption de l'héparine. La dose d'héparine sera ensuite adaptée en fonction des résultats du contrôle biologique. <i>Surveillance biologique</i> Elle doit être au minimum quotidienne, le premier prélèvement doit avoir lieu exactement entre les deux premières injections (soit 6 ou 4 heures après la première, selon que 2 ou 3 injections sont prévues dans la journée). Un prélèvement doit être effectué après chaque modification de dose. On peut utiliser en fonction des cas : . le temps de céphaline activé (TCA) qui doit se situer entre 1 fois et demie et trois fois le témoin selon la sensibilité du réactif utilisé (à définir par le laboratoire), . l'activité anti-Xa (héparinémie), qui est un test spécifique. Elle doit se situer entre 0,2 et 0,6 UI/ml. Ce test sera préféré en cas d'anomalies du TCA préexistantes, chez les malades de réanimation et en cas de syndrome inflammatoire marqué.</p>

<b>SPECIALITES</b> DCI	<b>INDICATIONS de l'AMM</b> (seules les indications entrant dans le cadre des recommandations sont présentées ci-dessous)	<b>POSOLOGIES</b> (extraits de la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration du RCP – pour la rubrique complète, se référer au VIDAL)
<p><b>HEPARINE CHOAY 25 000 UI/5 ml, solution injectable (IV) en flacon</b> <b>HEPARINE CHOAY 5000 UI/ml, solution injectable (IV) en ampoule</b></p> <p>Héparine sodique</p>	<p>Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées et de l'embolie pulmonaire, à la phase aiguë</p>	<p><b>Mode d'administration</b> VOIE INTRAVEINEUSE</p> <p><b>Traitement curatif</b> <i>Schéma posologique (hors coagulopathie)</i> L'héparine doit être administrée en injection continue avec une seringue électrique. On peut administrer auparavant un bolus de 50 UI / kg par voie intraveineuse directe pour atteindre dès le début du traitement une héparinémie efficace. La dose initiale est de 20 UI / kg /heure. La dose d'héparine sera ensuite adaptée en fonction des résultats du contrôle biologique. <i>Surveillance biologique</i> Elle doit être au minimum quotidienne. Le premier prélèvement doit avoir lieu 6 heures après le début du traitement. Un prélèvement doit être effectué 4 à 6 heures après chaque modification de dose. On peut utiliser en fonction des cas: le temps de céphaline activé (TCA) qui doit se situer entre 1 fois et demie et trois fois le témoin selon la sensibilité du réactif utilisé (à définir par le laboratoire), l'activité anti-Xa (héparinémie), qui est un test spécifique. Elle doit se situer entre 0,2 et 0,6 UI/ml. Ce test sera préféré quand il existe des anomalies du TCA préexistantes, chez les malades de réanimation et en cas de syndrome inflammatoire marqué.</p>

SPECIALITES DCI	INDICATIONS de l'AMM (seules les indications entrant dans le cadre des recommandations sont présentées ci-dessous)	POSOLOGIES (extraits de la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration du RCP – pour la rubrique complète, se référer au VIDAL)
<b>HBPM</b>		
<p><b>LOVENOX 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie</b>  <b>LOVENOX 6000 UI anti-Xa/0,6 ml, solution injectable en seringue préremplie</b>  <b>LOVENOX 8000 UI anti-Xa/0,8 ml, solution injectable en seringue préremplie</b>  <b>LOVENOX 10 000 UI anti-Xa/1 ml, solution injectable en seringue préremplie</b>  <b>LOVENOX 30 000 UI Anti-Xa/3 ml, solution injectable en flacon multidose</b></p> <p>Enoxaparine</p>	<p>Traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë:  . une insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA,  . une insuffisance respiratoire aiguë,  . ou un épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë, associé à au moins un autre facteur de risque thrombo-embolique veineux</p> <p>Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées, avec ou sans embolie pulmonaire sans signe de gravité clinique à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical</p>	<p><b>Mode d'administration</b>  <b>VOIE SOUS-CUTANEE</b></p> <p><b>Traitement prophylactique en milieu médical</b>  <i>Dose administrée</i>  La posologie est de 40 mg soit 4 000 UI anti-Xa/0,4 ml, à raison d'une injection sous-cutanée par jour.  <i>Durée du traitement</i>  Le bénéfice du traitement a été établi pour une durée de traitement comprise entre 6 et 14 jours. Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'efficacité et la sécurité d'une prophylaxie prolongée au-delà de 14 jours. Si les facteurs de risque thrombo-emboliques persistent, il est nécessaire d'envisager un traitement prophylactique prolongé, notamment par anti-vitamine K.</p> <p><b>Traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP), avec ou sans embolie pulmonaire sans signe de gravité clinique</b>  <i>Fréquence d'administration:</i>  2 injections par jour espacées de 12 heures.  <i>Dose administrée:</i>  La dose par injection est de 100 UI anti-Xa/kg. La posologie des HBPM n'a pas été évaluée en fonction du poids corporel chez les patients d'un poids supérieur à 100 kg ou inférieur à 40 kg. Il peut apparaître une moindre efficacité des HBPM pour les patients de poids supérieur à 100 kg, ou un risque hémorragique accru pour les patients de poids inférieur à 40 kg. Une surveillance clinique particulière s'impose.  <i>Durée de traitement des TVP:</i>  Le traitement par HBPM doit être relayé rapidement par les anticoagulants oraux, sauf contre-indication. La durée du traitement par HBPM ne doit pas excéder 10 jours, délai d'équilibration par les AVK inclus, sauf en cas de difficultés d'équilibration. Le traitement anticoagulant oral doit donc être débuté le plus tôt possible.</p>

SPECIALITES DCI	INDICATIONS de l'AMM (seules les indications entrant dans le cadre des recommandations sont présentées ci-dessous)	POSOLOGIES (extraits de la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration du RCP – pour la rubrique complète, se référer au VIDAL)
<p>FRAGMINE 5 000 U.I. anti-Xa/0,2 ml, solution injectable en seringue pré-remplie</p> <p>FRAGMINE 7 500 U.I. anti-Xa/0,75 ml, solution injectable en seringue pré-remplie</p> <p>FRAGMINE 10 000 U.I. anti-Xa/1 ml, solution injectable en seringue pré-remplie</p> <p>FRAGMINE 10 000 U.I. anti-Xa/1 ml, solution injectable en ampoule</p> <p>Daltéparine</p>	<p>Traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. une insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA,</li> <li>. une insuffisance respiratoire aiguë,</li> <li>. ou un épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë, associé à au moins un autre facteur de risque thrombo-embolique veineux.</li> </ul> <p>Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées</p>	<p><b>Mode d'administration</b> VOIE SOUS-CUTANEE</p> <p><b>Traitement prophylactique en milieu médical</b> <i>Dose administrée:</i> La posologie est de 5000 U.I. anti-Xa/0,2 ml, à raison d'une injection sous-cutanée par jour. <i>Durée du traitement:</i> Le bénéfice du traitement a été établi pour une durée de traitement comprise entre 12 et 14 jours. Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'efficacité et la sécurité d'une prophylaxie prolongée au-delà de 14 jours. Si les facteurs de risque thrombo-emboliques persistent, il est nécessaire d'envisager un traitement prophylactique prolongé, notamment par anti-vitamine K.</p> <p><b>Traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP)</b> <i>Fréquence d'administration:</i> 2 injections par jour espacées de 12 heures. <i>Dose administrée:</i> La dose par injection est de 100 UI anti-Xa/kg. La posologie des HBPM n'a pas été évaluée en fonction du poids corporel chez les patients d'un poids supérieur à 100 kg ou inférieur à 40 kg. Il peut apparaître une moindre efficacité des HBPM pour les patients de poids supérieurs à 100 kg, ou un risque hémorragique accru pour les patients de poids inférieur à 40 kg. Une surveillance clinique particulière s'impose. <i>Durée de traitement des TVP:</i> Le traitement par HBPM doit être relayé rapidement par les anticoagulants oraux, sauf contre-indication. La durée du traitement par HBPM ne doit pas excéder 10 jours, délai d'équilibration par les AVK inclus, sauf en cas de difficultés d'équilibration. Le traitement anticoagulant oral doit donc être débuté le plus tôt possible.</p>

SPECIALITES DCI	INDICATIONS de l'AMM (seules les indications entrant dans le cadre des recommandations sont présentées ci-dessous)	POSOLOGIES (extraits de la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration du RCP – pour la rubrique complète, se référer au VIDAL)
<p><b>INNOHEP 20 000 UI Anti-Xa/1 ml, solution injectable en seringue préremplie</b></p> <p>Tinzaparine</p>	<p>Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées;</p> <p>Traitement curatif des embolies pulmonaires sans signes de gravité, en l'absence de pathologie cardiopulmonaire pré-existante <u>et</u> à l'exclusion de celles susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.</p> <p>Lorsque des signes d'instabilité hémodynamique sont présents, l'héparine non fractionnée et éventuellement la thrombolyse ou l'embolectomie chirurgicale doivent être préférées.</p> <p>Ce traitement n'est pas indiqué chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale récente.</p>	<p><b>Mode d'administration</b> VOIE SOUS-CUTANEE</p> <p><b>Traitement curatif des TVP et de l'embolie pulmonaire non grave</b> <i>Fréquence d'administration:</i> 1 injection par jour. <i>Dose administrée:</i> La dose par injection est de 175 UI anti-Xa/kg. La posologie des HBPM n'a pas été évaluée en fonction du poids corporel chez les patients d'un poids supérieur à 100 kg ou inférieur à 40 kg. Il peut apparaître chez ces patients une moindre efficacité des HBPM pour les patients de plus de 100 kg ou un risque hémorragique accru pour les patients de poids inférieur à 40 kg. Une surveillance clinique particulière s'impose. <i>Durée de traitement des TVP:</i> Le traitement par HBPM doit être relayé rapidement par les anticoagulants oraux, sauf contre-indications. La durée du traitement ne doit pas excéder 10 jours, délai d'équilibration par les AVK inclus, sauf en cas de difficultés d'équilibration. Le traitement anticoagulant oral doit donc être débuté le plus tôt possible. <i>Durée de traitement dans l'embolie pulmonaire non grave:</i> La durée moyenne de traitement est de 7 jours.</p>

SPECIALITES DCI	INDICATIONS de l'AMM (seules les indications entrant dans le cadre des recommandations sont présentées ci-dessous)	POSOLOGIES (extraits de la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration du RCP – pour la rubrique complète, se référer au VIDAL)
<p>FRAXIPARINE 1 900 U.I. Axa/0,2 ml, solution injectable (SC) en seringue pré-remplie</p> <p>FRAXIPARINE 2 850 U.I. Axa/0,3 ml, solution injectable (S.C) en seringue pré-remplie</p> <p>FRAXIPARINE 3 800 U.I. Axa/0,4 ml, solution injectable (SC) en seringue pré-remplie</p> <p>FRAXIPARINE 5 700 U.I. Axa/0,6 ml, solution injectable (S.C.) en seringue pré-remplie</p> <p>FRAXIPARINE 7 600 U.I. Axa/0,8 ml, solution injectable (SC) en seringue pré-remplie</p> <p>FRAXIPARINE 9 500 U.I. Axa/1 ml, solution injectable (S.C.) en seringue pré-remplie</p> <p>FRAXODI 11400 UI AXa/0,6 ml, solution injectable (S.C.) en seringue pré-remplie</p> <p>FRAXODI 15 200 UI Axa/0,8 ml, solution injectable (S.C.) en seringue pré-remplie</p> <p>FRAXODI 19000 UI Axa/1 ml, solution injectable (S.C.) en seringue pré-remplie</p> <p>Nadroparine</p>	<p>Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées</p>	<p><b>Mode d'administration</b> VOIE SOUS-CUTANEE</p> <p><b>Traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP)</b> <i>Fréquence d'administration :</i> FRAXIPARINE : 2 injections par jour espacées de 12 heures. FRAXODI : 1 injection par jour. <i>Dose administrée :</i> FRAXIPARINE : La dose par injection est de 85 UI anti-Xa/kg. FRAXODI : La dose par injection est de 171 UI anti-Xa/kg. La posologie des HBPM n'a pas été évaluée en fonction du poids corporel chez les patients d'un poids supérieur à 100 kg ou inférieur à 40 kg. Il peut apparaître une moindre efficacité des HBPM pour les patients de poids supérieurs à 100 kg, ou un risque hémorragique accru pour les patients de poids inférieur à 40 kg. Une surveillance clinique particulière s'impose. <i>Durée de traitement des TVP :</i> Le traitement par HBPM doit être relayé rapidement par les anticoagulants oraux, sauf contre-indication. La durée du traitement par HBPM ne doit pas excéder 10 jours, délai d'équilibration par les AVK inclus, sauf en cas de difficultés d'équilibration. Le traitement anticoagulant oral doit donc être débuté le plus tôt possible.</p>

SPECIALITES DCI	INDICATIONS de l'AMM (seules les indications entrant dans le cadre des recommandations sont présentées ci-dessous)	POSOLOGIES (extraits de la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration du RCP – pour la rubrique complète, se référer au VIDAL)
<b>ANTITHROMBOTIQUE</b>		
<p>ARIXTRA 1,5 mg/0,3 ml solution injectable, en seringue pré-remplie  ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml solution injectable, en seringue pré-remplie  ARIXTRA 5 mg/0,4 ml solution injectable, en seringue pré-remplie.  ARIXTRA 7,5 mg/ 0,6 ml solution injectable, en seringue pré-remplie  ARIXTRA 10 mg/0,8 ml solution injectable, en seringue pré-remplie</p> <p>Fondaparinux</p>	<p>Prévention des évènements thrombo-emboliques veineux chez le patient, jugé à haut risque d'évènements thrombo-emboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë telle que insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës</p> <p>Traitement des thromboses veineuses profondes aiguës et des embolies pulmonaires aiguës, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire</p>	<p><b>Mode d'administration</b>  VOIE SOUS-CUTANEE</p> <p><b>Prophylaxie des évènements thrombo-emboliques veineux :</b></p> <p><b><i>Patients en milieu médical, à haut risque d'évènements thrombo-emboliques selon une évaluation du risque individuel</i></b>  La posologie recommandée de fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour, administrée par injection sous-cutanée. Une durée de traitement de 6 à 14 jours a été cliniquement étudiée chez des patients en milieu médical.</p> <p><b><i>Insuffisance rénale</i></b> - Chez les patients dont la clairance de la créatinine est &lt; 20 ml/min, le fondaparinux ne doit pas être utilisé. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min, la posologie de fondaparinux devra être réduite à 1,5 mg une fois par jour. Aucune réduction de posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine &gt; 50 ml/min).</p> <p><b>Traitement curatif :</b>  La posologie recommandée de fondaparinux est de 7,5 mg (pour les patients dont le poids est compris entre 50 et 100 kg) une fois par jour, administrée par injection sous-cutanée. Pour les patients dont le poids est inférieur à 50 kg, la posologie recommandée est de 5 mg. Pour les patients dont le poids est supérieur à 100 kg, la posologie recommandée est de 10 mg.  Le traitement sera poursuivi pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce que la posologie adéquate du traitement anticoagulant oral instauré en relais soit atteinte (International Normalized Ratio compris entre 2 et 3). Un traitement anticoagulant concomitant par voie orale doit être initié dès que possible et généralement dans les 72 heures. La durée moyenne d'administration dans les études cliniques était de 7 jours et l'expérience clinique au-delà de 10 jours est limitée.</p>

## 1 RÉFÉRENCES

---

- 1 Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ; American College of Chest Physicians. Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):71S-109S.
- 2 SFAR 2005 « Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale » [[www.sfar.org](http://www.sfar.org)].
- 3 HAS 2003 « Thrombophilie et grossesse - Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires » [<http://www.has-sante.fr>].
- 4 Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med*.1982;10:448-50.
- 5 Kapoor, M. C., Kupfer, Y., and Tessler, S. Subcutaneous heparin prophylaxis significantly reduces the incidence of deep venous thrombophlebitis in the critically ill. *Crit Care Med* 1999 ; 27 (suppl): A165.
- 6 Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA*.1995; 274:335-7.
- 7 Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C. 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.
- 8 Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Br Med J*.2006;332:325-29.
- 9 Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110:874-79.
- 10 Mahe I, Bergmann JF, D'Azemar P, Vaissie JJ, Caulin C. Lack of effect of a low-molecular-weight heparin (nadroparin) on mortality in bedridden medical in-patients: a prospective randomised double-blind study. *Eur J Clin Pharmacol*.2005; 61:347-51.
- 11 Lederle FA, Sacks JM, Fiore L, Landefeld CS, Steinberg N, Peters RW et al. The prophylaxis of medical patients for thromboembolism pilot study. *Am J Med*.2006;119:54-59.
- 12 Kakkar N, Vasishta RK. Pulmonary embolism in medical patients: an autopsy-based study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2008;14: 159-67.
- 13 Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ, Trebilcock R, O'Brien SE, Carroll JJ. Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med*.1973;288:545-51.
- 14 Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, Forbes CD, Prentice CR. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J*.1981; 26:115-17.
- 15 Gardlund B. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. The Heparin Prophylaxis Study Group. *Lancet*.1996;347:1357-6.
- 16 Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmuller A, Juillard-Delsart D. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost*.2000;83:14-19.
- 17 Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med*.2007;146:278-288.

- 
- 18 Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.*2007;167:1476-1486.
- 19 Dahan R, Houlbert D, Caulin C, Cuzin E, Viltart C, Woler M. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: a randomized double-blind trial. *Haemostasis.* 1986;16:159-64.
- 20 Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, Simonneau G, Bedock B, Feissel M. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med.*2000;161:1109-14.
- 21 Sjalander A, Jansson JH, Bergqvist D, Eriksson H, Carlberg B, Svensson P. Efficacy and safety of anticoagulant prophylaxis to prevent venous thromboembolism in acutely ill medical inpatients: a meta-analysis. *J Intern Med.*2008;263:52-60.
- 22 Poniewierski M, Barthels M, Kuhn M, Poliwoda H. [Effectiveness of low molecular weight heparin (Fragmin) in the prevention of thromboembolism in internal medicine patients. A randomized double-blind study]. *Med Klin (Munich).*1988; 83: 241-5, 278.
- 23 Aquino, J. P., Gambier, A., and Ducros, J. Prevention of thromboembolism accidents in elderly subjects with Fraxiparine. In: Fraxiparine, 2nd international symposium. Recent pharmacological and clinical data. Bounameaux H, Samama MM, Ten Cate JW, eds. Stuttgart, New York: Shattauer 1990, 51-54.
- 24 Harenberg J, Kallenbach B, Martin U, Dempfle CE, Zimmermann R, Kubler W et al. Randomized controlled study of heparin and low molecular weight heparin for prevention of deep-vein thrombosis in medical patients. *Thromb Res* 1990; 59: 639-50.
- 25 Forette B, Wolmark Y. Calcium nadroparin in the prevention of thromboembolic disease in elderly subjects. Study of tolerance. *Presse Med* 1995; 24: 567-71.
- 26 Harenberg J, Roebruck P, Heene DL. Subcutaneous low-molecular-weight heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. The Heparin Study in Internal Medicine Group. *Haemostasis.*1996;26:127-39.
- 27 Manciet, G., Vergnes, C., Vaissié, J. J., and Boisseau, M. R. Etude de l'efficacité et de la tolérance de Fraxiparine administrée au long cours chez le sujet âgé: étude randomisée en double insu (APTE). Bounameaux H, Samama MM, Ten Cate JW, eds. Stuttgart, New York: Shattauer, 55-59. 1990.
- 28 Lechler E, Schramm W, Flosbach CW . The PRIME study group. The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (Enoxaparin). *Haemostasis.*1996; 26 (suppl 2) 49-56.
- 29 Bergmann JF, Neuhart E. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. The Enoxaparin in Medicine Study Group. *Thromb Haemost.*1996;76:529-34.
- 30 Kleber FX, Witt C, Vogel G, MD, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW for the PRINCE Study Group. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J.*2003;145:614-21.
- 31 Goldhaber SZ, Kett DH, Cusumano CJ. Low molecular weight heparin versus minidose unfractionated heparin for prophylaxis against venous thromboembolism in medical intensive care unit patients: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.*2000; 35:325A.
- 32 Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Turpie AGG. Extended-duration venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: the EXCLAIM study. XXIst congress of the international on Thrombosis and Haemostasis, Geneva 2007. *J Thromb Haemost* 2007 (Suppl) : O-S-001 (abstr).

- 
- 33 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;2:800-801.
- 34 Duke RJ, Turpie AGG, Bloch RF, Trebilcock RG, Reivich M, Hurtig HI. Clinical trial of low-dose subcutaneous heparin for the prevention of stroke progression: natural history of acute partial stroke and stroke-in-evolution. *Cerebrovasc Dis. New York*7 Raven Press; 1983. p. 399- 405.
- 35 McCarthy ST, Turner J. Low-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary emboli following acute stroke. *Age Ageing*.1986;15:84-88.
- 36 Prins MH, Gelsema R, Sing AK, van Heerde LR, den Ottolander GJ. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. *Haemostasis*.1989;19:245-50.
- 37 Sandset PM, Dahl T, Stiris M, Rostad B, Scheel B, Abildgaard U. A double-blind and randomized placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep-vein thrombosis in acute ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost*.1990;16 Suppl:25-33.
- 38 Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ. Double-blind randomised trial of Org 10172 low-molecular-weight heparinoid in prevention of deep-vein thrombosis in thrombotic stroke. *Lancet*.1987;1:523-26.
- 39 The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349:1569-81.
- 40 Pambianco G, Orchard T, Landau P. Deep vein thrombosis: prevention in stroke patients during rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*.1995;76:324-30.
- 41 Sandercock GG, Cuncell C. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane database of systematic reviews*.2004; 3: CD000024.
- 42 Kamphuisen PW, Agnelli G. What is the optimal pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute ischemic stroke? *Thromb Res*.2007; 119 : 265-274.
- 43 Shorr AF, Jackson WL, Sherner JH, Moores LK. Differences between low-molecular-weight and unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention following ischemic stroke. A meta-analysis. *CHEST*.2008; 133:149-155.
- 44 Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med*.1995;333:1588-93.
- 45 Hommel, M. and for the FISS bis Investigators Group. Fraxiparine in ischaemic stroke study (FISS bis). *Cerebrovasc.Dis.* 8, 19 [abstract]. 1998.
- 46 Bath PM, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*.2000;31:1770-1778.
- 47 CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet*.1997;349:1641-49.
- 48 Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low-molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomized study. *Lancet*.2000; 355:1205-1210.
- 49 Bath PMW, Lindenstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D. Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): A randomised aspirin-controlled trial. *Lancet*.2001;358:702-10.

- 
- 50 Berge E, Sandercock P. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD003242.
- 51 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J.*2002;324:71-86.
- 52 Hillbom M, Eriola T, Sotaniemi K, Tatlisumak T, Sarna S, Kaste M. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study. *Acta Neurol Scand.*2002;106:84-92.
- 53 Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Landgraf H, Koppenhagen K, Harenberg J, Rektor I, Csányi A, Schneider D, Klingelhöfer J, Brom J, Weidinger G; PROTECT Trial Group. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. *Stroke.*2006; 37:139-44
- 54 Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, O'Riordan W, Pineo GF, on behalf of the PREVAIL Investigators. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet.*2007;369:1347-55
- 55 Shorr AF, Jackson WL, Sherner JH, Moores LK. Differences between low-molecular-weight and unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention following ischemic stroke: a meta analysis. *Chest* 2008; 133: 149-55.
- 56 Hossman V, Loettgen J, Auel H, Bewermeyer H, Heiss WD. Prophylaxis of deep vein thrombosis in acute stroke. A prospective, randomised double-blind study. *Haemostasis.*1986; 16 (suppl 5):54.
- 57 Turpie AG, Gent M, Cote R, Levine MN, Ginsberg JS, Powers PJ. A low-molecular-weight heparinoid compared with unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute ischemic stroke. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1992;117:353-57.
- 58 Dumas R, Woitinas F, Kutnowski M, Nikolic I, Berberich R, Abedinpour F. A multicentre, double-blind, randomized study to compare the safety and efficacy of once-daily ORG 10172 and twice-daily low-dose heparin in preventing deep-vein thrombosis in patients with acute ischaemic stroke. *Age Ageing.*1994;23:512-16.
- 59 Sandercock P, Counsell C, Stobbs SL. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD000119.
- 60 Dickmann U, Voth E, Schicha H, Henze T, Prange H, Emrich D. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 1182-3.
- 61 Boeer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1991; 54:466-7.
- 62 Harvey RL, Lovell LL, Belanger N, Roth EJ. The effectiveness of anticoagulant and antiplatelet agents in preventing venous thromboembolism during stroke rehabilitation: a historical cohort study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(7):1070-5.
- 63 Shaw MD, Foy PM, Conway M, Pickard JD, Maloney P, Spillane JA, Chadwick DW. Dipyridamole and postoperative ischemic deficits in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1985; 63: 699-703.
- 64 Mendelow AD, Stockdill G, Steers AJ, Hayes J, Gillingham FJ. Double-blind trial of aspirin in patient receiving tranexamic acid for subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1982; 62:195-202.
- 65 Suzuki S, Sano K, Handa H, Asano T, Tamura A, Yonekawa Y, Ono H, Tachibana N, Hanaoka K. Clinical study of OKY-046, a thromboxane synthetase inhibitor, in prevention of cerebral vasospasms and delayed cerebral

- 
- ischaemic symptoms after subarachnoid haemorrhage due to aneurysmal rupture: a randomized double-blind study. *Neurol Res* 1989; 11: 79-88.
- 66 Kapp J, Neill WR, Salter JE, Barnes TY. Systemic heparin in the early management of ruptured intracranial aneurysms: review of 104 consecutive cases and comparison with concurrent controls. *Neurosurgery* 1987; 20: 564-70.
- 67 Juvela S. Aspirin and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1995; 82:945-52.
- 68 Vermeer SE, Algra A, Franke CL, Koudstaal PJ, Rinkel GJ. Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2002; 59: 205-9.
- 69 Wasay M, Khan S, Zaki KS, Khealani BA, Kamal A, Azam I, Khatri IA. A non-randomized study of safety and efficacy of heparin for DVT prophylaxis in intracerebral haemorrhage. *J Pak Med Assoc.* 2008; 58: 362-4.
- 70 Keir SL, Wardlaw JM, Sandercock PA, Chen Z. Antithrombotic therapy in patients with any form of intracranial haemorrhage: a systematic review of the available controlled studies. *Cerebrovasc Dis.* 2002;14: 197-206.
- 71 Ono H, Mizukami M, Kitamura K, Kikuchi H. Ticlopidine: quo vadis? Subarachnoid hemorrhage. *Agents Actions Suppl* 1984; 15:259-72.
- 72 Siironen J, Juvela S, Varis J, Porras M, Poussa K, Ilveskero S, Hernesniemi J, Lassila R. No effect of enoxaparin on outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Neurosurg* 2003;99:953—9.
- 73 Turpie AG, Gallus A, Beattie WS, Hirsh J. Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. *Neurology* 1977; 27: 435-8.
- 74 Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, Etienne E, De Tinteniach A, Renault A, Rouhart F, Besson G, Garcia JF, Mottier D, Oger E; VICTORIAH (Venous Intermittent Compression and Thrombosis Occurrence Related to Intracerebral Acute hemorrhage) Investigators. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2005; 65(6):865-9.
- 75 Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P, Miccio M, Salvi R. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD001922 (unchanged since 2004).
- 76 Klerk CP, Smorenburg SM, Buller HR. Thrombosis prophylaxis in patient populations with a central venous catheter: a systematic review. *Arch Intern Med.*2003;163:1913-21.
- 77 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.
- 78 Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, Bothe A Jr, Benotti PN, Arkin CF, Greco FA, Huberman M, Moore C. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med.*1990; 112:423-8.
- 79 Luciani A, Clement O, Halimi P, Goudot D, Portier F, Bassot V, Luciani JA, Avan P, Frijia G, Bonfils P. Catheter-related upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients: a prospective study based on Doppler US. *Radiology.* 2001; 220(3):655-60.
- 80 Caers J, Fontaine C, Vinh-Hung V, De Mey J, Ponnet G, Oost C, Lamote J, De Greve J, Van Camp B, Lacor P. Catheter tip position as a risk factor for thrombosis associated with the use of subcutaneous infusion ports. *Support Care Cancer.* 2005;13(5):325-31.
- 81 Labourey JL, Lacroix P, Genet D, Gobeaux F, Martin J, Venat-Bouvet L, Lavau-Denes S, Maubon A, Tubiana-Mathieu N. Thrombotic complications of implanted central venous access devices: prospective evaluation. *Bull Cancer.* 2004;91(5):431-6.
- 82 Park K, Oh SY, Kim WS, Jeong HS, Lee JT, K- Kong, Kim K, S- Yoon, Kang WK, Lee Mark CH. Randomized Phase III Trial of Very Low Dose Warfarin to Prevent Catheter-Associated Thrombosis (Meeting abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol.*1999.

- 
- 83 Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med J.*2002;32:84-8.
- 84 Couban S, Goodyear M, Burnell M, Dolan S, Wasi P, Barnes D, Macleod D, Burton E, Andreou P, Anderson DR. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol.*2005; 23:4063-9.
- 85 Young AM, Billingham LJ, Begum G, Kerr DJ, Hughes AI, Rea D, Shepherd S, Stanley A, Sweeney A, Wilde J, Wheatley K; WARP Collaborative Group, UK. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 373:567-74.
- 86 Masci G, Magagnoli M, Zucali PA, Castagna L, Carnaghi C, Sarina B, Pedicini V, Fallini M, Santoro A. Minidose warfarin prophylaxis for catheter-associated thrombosis in cancer patients: can it be safely associated with fluorouracil-based chemotherapy? *J Clin Oncol.* 2003;21:736-9.
- 87 Magagnoli M, Masci G, Carnaghi C, Zucali PA, Castagna L, Morengi E, Santoro A. Minidose warfarin is associated with a high incidence of International Normalized Ratio elevation during chemotherapy with FOLFOX regimen. *Ann Oncol.* 2003;14:959-60
- 88 Magagnoli M, Masci G, Castagna L, Bramanti S, Morengi E, Carnaghi C, Santoro A High incidence of haemostatic interference in cancer patients treated with FOLFOX regimen and concomitant minidose of warfarin. *Br J Haematol.* 2005;129:709-10.
- 89 Magagnoli M, Masci G, Castagna L, Morengi E, Santoro A. High incidence of INR alteration in gastrointestinal cancer patients treated with mini-dose warfarin and 5-fluorouracil-based regimens. *Ann Oncol.* 2006;17:174-6.
- 90 Monreal M, Alastrue A, Rull M, Mira X, Muxart J, Rosell R, Abad A. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices--prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost.* 1996; 75:251-3.
- 91 Abdelkefi A, Ben Othman T, Kammoun L, Chelli M, Romdhane NB, Kriaa A, Ladeb S, Torjman L, Lakhal A, Achour W, Ben Hassen A, Hsaïri M, Ladeb F, Ben Abdeladhim A. Prevention of central venous line-related thrombosis by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin, in patients with haemato-oncological disease. A randomized controlled trial. *Thromb Haemost* 2004; 92:654-61.
- 92 Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, Di Somma FC, Paoletti F, Ageno W, Bazzan M, Parise P, Quintavalla R, Naglieri E, Santoro A, Imberti D, Soraru M, Mosca S. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. *J Clin Oncol.*2005;23:4057-62.
- 93 Karthaus M, Kretzschmar A, Kröning H, Biakhov M, Irwin D, Marschner N, Slabber C, Fountzilas G, Garin A, Abecasis NG, Baronius W, Steger GG, Südhoff T, Giorgetti C, Reichardt P. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol.* 2006; 17: 289-96.
- 94 Niers TM, Di Nisio M, Klerk CP, Baarslag HJ, Büller HR, Biemond BJ. Prevention of catheter-related venous thrombosis with nadroparin in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled study. *J Thromb Haemost.* 2007 Sep;5(9):1878-82
- 95 Mismetti P, Mille D, Laporte S, Charlet V, Buchmuller-Cordier A, Jacquin JP, Fournel P, Dutrey-Dupagne C, Decousus H; CIP Study Group. Low-molecular-weight heparin (nadroparin) and very low doses of warfarin in the prevention of upper extremity thrombosis in cancer patients with indwelling long-term central venous catheters: a pilot randomized trial. *Haematologica.*2003;88: 67-73.
- 96 SOR 2008. Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer/ Prévention et traitement des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints de cancer. [<http://www.sor-cancer.fr/>].
- 97 Agu O, Hamilton G, Baker D. Graduated compression stockings in the prevention of venous thrombo-embolism. *Br J Surg* 1999; 86: 992-1004.
- 98 Amaragiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3): CD 001484.
-

- 
- 99 Morris RJ, Woodcock JP. Evidence-based Compression. Prevention of stasis and deep vein thrombosis. *Annals of Surgery* 2004; 239(2): 162-71.
- 100 Sajid MS, Tai NRM, Goli G, Morris RW, Baker DM, Hamilton G. Knee versus Thigh graduated compression stockings for prevention of deep venous thrombosis. Systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32: 730-36.
- 101 Phillips S, Gallagher M, Buchan H. Use graduated compression stocking postoperatively to prevent deep vein thrombosis. *BMJ* 2008 april 28; 336: 943-4.
- 102 Partsch H, Flour M, Coleridge Smith P. Indications for compression therapy in venous and lymphatic disease. Consensus based on experimental data and scientific evidence. *International Angiology*. 2008; 27(3): 193-219.
- 103 Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, de Rijk M, Jagt H, Ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med*.1992;327:1485-9.
- 104 Bentley PG, Kakkar VV, Scully MF, MacGregor IR, Webb P, Chan P, Jones N. An objective study of alternative methods of heparin administration. *Thromb Res*.1980 1-15;18(1-2):177-87.
- 105 Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH, Rosenbloom D, Sackett DL, Anderson C, Harrison L. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*.1986 30;315(18):1109-14.
- 106 Doyle DJ, Turpie AG, Hirsh J, Best C, Kinch D, Levine MN, Gent M. Adjusted subcutaneous heparin or continuous intravenous heparin in patients with acute deep vein thrombosis. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 1987 Oct;107 : 441-5.
- 107 Walker MG, Shaw JW, Thomson GJ, Cumming JG, Thomas ML Subcutaneous calcium heparin versus intravenous sodium heparin in treatment of established acute deep vein thrombosis of the legs: a multicentre prospective randomised trial. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 May 9;294(6581):1189-92.
- 108 Lopaciuk S, Misiak A, Wislawski S, Ciesielski L, Korzycki J, Judkiewicz L, Lewandowski K, Tokarz A, Kloczko J, Bielawiec M, et al. Subcutaneous injections and intravenous infusion of sodium salt of heparin in the treatment of thrombosis of deep veins of the lower extremities. *Pol Tyg Lek*. 1990 19-26;45(47-48):949-52. Polish.
- 109 Pini M, Pattachini C, Quintavalla R, Poli T, Megha A, Tagliaferri A, Manotti C, Dettori AG. Subcutaneous vs intravenous heparin in the treatment of deep venous thrombosis--a randomized clinical trial. *Thromb Haemost*. 1990 22;64(2):222-6.
- 110 Hommes DW, Bura A, Mazzolai L, Büller HR, ten Cate JW. Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis. A meta-analysis. Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands. *Ann Intern Med*. 1992 Feb 15;116(4):279-84.
- 111 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 Feb 6;146(3):211-22. Epub 2007 Jan 29. Review. Erratum in: *Ann Intern Med*.2007 Mar 6;146(5):396. Hoffman, Lawrence V [corrected to Hofmann, Lawrence V].
- 112 Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med*.2000;160:181-8.
- 113 Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, Jackson S, Turpie AG, MacKinnon B, Hirsh J, Gent M; Fixed-Dose Heparin (FIDO) Investigators. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA*.2006; 296: 935-42.

- 
- 114 Buller HR, Davidson BL, Decousus H. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.*2004;140:867-73.
- 115 Watson LI, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4):CD002783. Review.
- 116 Kakkar VV, Flanc C, Howe CT, O'Shea M, Flute PT. Treatment of deep vein thrombosis. A trial of heparin, streptokinase and arvin. *Br Med J.*1969;1(647):806-10.
- 117 Tsapogas MJ, Peabody RA, Wu KT, Karmody AM, Devaraj KT, Eckert C. Controlled study of thrombolytic therapy in deep vein thrombosis. *Surgery.*1973;74(6):973-84.
- 118 Common HH, Seaman AJ, Rosch J, Porter JM, Dotter CT. Deep vein thrombosis treated with streptokinase or heparin. Follow-up of a randomized study. *Angiology.*1976;27(11):645-54.
- 119 Arnesen H, Heilo A, Jakobsen E, Ly B, Skaga E. A prospective study of streptokinase and heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Acta Medica Scandinavica.*1978;203(6):457-63.
- 120 Kiil J, Carvalho A, Sakso P, Nielsen HO. Urokinase or heparin in the management of patients with deep vein thrombosis?. *Acta Chirurgica Scandinavica.*1981;147(7):529-32.
- 121 Schulman S, Granqvist S, Juhlin-Dannfelt A, Lockner D. Long-term sequelae of calf vein thrombosis treated with heparin or low-dose streptokinase. *Acta Medica Scandinavica.*1986;219(4):349-57.
- 122 Verhaeghe R, Besse P, Bounameaux H, Marbet GA. Multicenter pilot study of the efficacy and safety of systematic rt-PA administration in the treatment of deep vein thrombosis of the lower extremities and/or pelvis. *Thrombosis Research.*1989;55(1):5-11.
- 123 Goldhaber SZ, Meyerovitz MF, Green D, Vogelzang RL, Citrin P, Heit J. Randomized controlled trial of tissue plasminogen activator in proximal deep venous thrombosis. *Am J Med.*1990;88(3):235-40.
- 124 Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Ginsberg JS, Cruickshank M, Jay R. Tissue plasminogen activator (rt-PA) vs heparin in deep vein thrombosis. Results of a randomized trial. *Chest.*1990;97(4 Suppl):172S-5S.
- 125 Schweizer J, Elix H, Altmann E, Hellner G, Forkmann L. Comparative results of thrombolysis treatment with rt-PA and urokinase: a pilot study. *VASA.*1998;27(3):167-71.
- 126 Schweizer J, Kirch W, Koch R, Elix H, Hellner G, Forkmann L. Short- and long-term results after thrombolytic treatment of deep venous thrombosis. *J Am Coll Card.*2000;36(4):1336-43.
- 127 Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomised clinical trial. *Eur J Vascular Endovascular Surg.*2002;24(3): 209-14.
- 128 Tardy B, Moulin N, Mismetti P, Decousus H, Laporte S. Intravenous thrombolytic therapy in patients with phlegmasia caerulea dolens. *Haematologica.*2006; 91: 281-2.
- 129 Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet.*1997;349:759-62.
- 130 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;141:249-56.

- 
- 131 Aschwanden M, Jeanneret C, Koller MT, Thalhammer C, Bucher HC, Jaeger KA. Effect of prolonged treatment with compression stockings to prevent post-thrombotic sequelae: a randomized controlled trial. *J Vasc Surg.* 2008 May;47(5):1015-21.
- 132 Arpaia G, Cimminiello C, Mastrogiacomo O, de Gaudenzi E. Efficacy of elastic compression stockings used early or after resolution of the edema on recanalization after deep venous thrombosis: the COM.PRE Trial. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2007 Mar;18(2):131-7.
- 133 Shbaklo H, Kahn SR. Long-term prognosis after deep venous thrombosis. *Curr Opin Hematol.* 2008 Sep;15(5):494-8.
- 134 Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, Roussin A, Desmarais S, Joyal F, Kassis J, Solymoss S, Desjardins L, Lamping DL, Johri M, Ginsberg JS. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2008 Nov 18;149(10):698-707
- 135 Wentel TD, Neumann HA. Management of the postthrombotic syndrome: the Rotterdam approach. *Semin Thromb Hemost.* 2006 Nov;32(8):814-21.
- 136 Trujillo-Santos J, Perea-Milla E, Jiménez-Puente A, Sánchez-Cantalejo E, del Toro J, Grau E, Monreal M; RIETE Investigators. Bed rest or ambulation in the initial treatment of patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest.* 2005;127:1631-6.
- 137 Meignan M, Rosso J, Gauthier H, Brunengo F, Claudel S, Sagnard L. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 2000;160(2):159-64.
- 138 Girard P, Sanchez O, Leroyer C, Musset D, Meyer G, Stern JB. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest.* 2005;128(3):1593-600.
- 139 Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA.* 1998;279(6):458-62.
- 140 Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003;349(18):1695-702.
- 141 Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire.* *N Engl J Med.* 1997;337(10):663-9.
- 142 Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2004;140(3):175-83.
- 143 Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet.* 1960;i:1309-12.
- 144 Hommes DW, Bura A, Mazzolai L, Buller HR, ten Cate JW. Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1992;116(4):279-84.
- 145 Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med.* 1999 Mar 8;159(5):445-53.
- 146 Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2002 Sep;88(3):407-14.

- 
- 147 licki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost.*2000 Oct;84(4):548-52.
- 148 Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.*2005 Oct 15;172(8):1041-6.
- 149 Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, Rauber K, Iversen S, Redecker M, Kienast J. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30:1165-71.
- 150 Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation.*1997 Aug 5;96(3):882-8.
- 151 Vieillard-Baron A, Page B, Augarde R, Prin S, Qanadli S, Beauchet A. Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism: incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate. *Intensive Care Med.* 2001 Sep;27(9):1481-6. uidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J.*2000 Aug;21(16):1301-36.
- 152 Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M; RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation.* 2008; 117: 1711-6.
- 153 Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation.*2000 Jun 20;101(24):2817-22.
- 154 Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, Forissier JF, Peycher P, Pottier JM. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation: results from a 128-patient monocenter registry. *Chest.*2001 Jul;120(1):120-5.
- 155 Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska A. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest.*2003 Jun;123(6):1947-52.
- 156 Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyna M. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J.*2003 Oct;22(4):649-53.
- 157 The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation.*1973 Apr;47(2 Suppl):II1-108.
- 158 Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PIOPED Investigators. *Chest.*1990 Mar;97(3):528-33.
- 159 Dotter CT SA, Rösch J, Poter JM. Streptokinase and Heparin in the treatment of pulmonary embolism: a randomized comparison. *Vascular Surgery.*1979;13(1):42-52.
- 160 Levine M, Hirsh J, Weitz J, Cruickshank M, Neemeh J, Turpie AG. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest.*1990 Dec;98(6):1473-9.
- 161 Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol.*1992 Sep;20(3):520-6.

- 
- 162 Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993 Feb 27;341(8844):507-11.
- 163 Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A. Streptokinase and Heparin versus Heparin Alone in Massive Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled Trial. *J Thromb Thrombolysis*. 1995;2(3):227-9.
- 164 Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2002 Oct 10;347(15):1143-50.
- 165 Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand*. 1978;203(6):465-70.
- 166 Marini C, Di Ricco G, Rossi G, Rindi M, Palla R, Giuntini C. Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Respiration*. 1988;54(3):162-73.
- 167 Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA, Fletcher EW, Hamill J, Holt JM. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J*. 1974 Mar 2;1(5904):343-7.
- 168 Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2002 Dec 9-23;162(22):2537-41.
- 169 Dong B, Jirong Y, Liu G, Wang Q, Wu T. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD004437.
- 170 Thabut G, Thabut D, Myers RP, Bernard-Chabert B, Marrash-Chahla R, Mal H. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Nov 6;40(9):1660-7.
- 171 Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004 Aug 10;110(6):744-9.
- 172 Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest*. 1997 May;111(5):1241-5.
- 173 Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J*. 1997 Jul;134(1):69-72.
- 174 Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, van der Meer J. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:682-7.
- 175 Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1996;334:677-81.
- 176 Belcaro G, Nicolaidis AN, Cesarone MR, Laurora G, De Sanctis MT, Incandela L, Barsotti A, Corsi M, Vasdekis S, Christopoulos D, Lennox A, Malouf M. Comparison of low-molecular-weight heparin, administered primarily at home, with unfractionated heparin, administered in hospital, and subcutaneous heparin, administered at home for deep-vein thrombosis. *Angiology*. 1999;50:781-7.
- 177 Chong BH, Brighton TA, Baker RI, Thurlow P, Lee CH; 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;19:173-81.

- 
- 178 Bocalon H, Elias A, Chale JJ, Cadene A, Gabriel S. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low-molecular-weight heparin: the Vascular Midi-Pyrenees study. *Arch Intern Med.*2000;160:1769-73.
- 179 Schraibman IG, Milne AA, Royle EM. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD003076. Review.
- 180 Harrison L, McGinnis J, Crowther M, Ginsberg J, Hirsh J. Assessment of outpatient treatment of deep-vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. *Arch Intern Med.*1998;158:2001-3.
- 181 Wells PS, Kovacs MJ, Bormanis J, Forgie MA, Goudie D, Morrow B. Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin: a comparison of patient self-injection with homecare injection. *Arch Intern Med.*1998;158:1809-12.
- 182 Schwarz T, Schmidt B, Beyer J, Schroder HE, Schellong SM. Eligibility for home treatment of deep vein thrombosis: a prospective study in 202 consecutive patients. *J Vasc Surg.*2001;34:1065-70.
- 183 Dunn AS, Schechter C, Gotlin A, Vomvolakis D, Jacobs E, Sacks HS. Outpatient treatment of deep venous thrombosis in diverse inner-city patients. *Am J Med.*2001;110:458-62.
- 184 Lapidus L, Borretzen J, Fahlen M, Thomsen HG, Hasselblom S, Larson L. Home treatment of deep vein thrombosis. An out-patient treatment model with once-daily injection of low-molecular-weight heparin (tinzaparin) in 555 patients. *Pathophysiol Haemost Thromb.*2002;32:59-66.
- 185 Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, Forgie MA, Florack P, Touchie D. A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med.*2005;165:733-8.
- 186 Zidane M, van Hulsteijn LH, Brenninkmeijer BJ, Huisman MV. Out of hospital treatment with subcutaneous low molecular weight heparin in patients with acute deep-vein thrombosis: a prospective study in daily practice. *Haematologica.*2006;91:1052-8.
- 187 Vinson DR, Berman DR, Patel PB, Hickey DO. Outpatient management of deep venous thrombosis: 2 models of integrated care. *Am J Manag Care.*2006;12:405-10.
- 188 Santamaria A, Juarez S, Reche A, Gomez-Outes A, Martinez-Gonzalez J, Fontcuberta J; ESFERA Investigators. Low-molecular-weight heparin, bemiparin, in the outpatient treatment and secondary prophylaxis of venous thromboembolism in standard clinical practice: the ESFERA Study. *Int J Clin Pract.*2006; 60: 518-25.
- 189 Savage KJ, Wells PS, Schulz V, Goudie D, Morrow B, Cruickshank M, Kovacs MJ. Outpatient use of low molecular weight heparin (Dalteparin) for the treatment of deep vein thrombosis of the upper extremity. *Thromb Haemost.*1999;82:1008-10.
- 190 Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, Gray L, Touchie D, Wells PS. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost.*2000;83:209-11.
- 191 Ageno W, Grimwood R, Limbiati S, Dentali F, Steidl L, Wells PS. Home-treatment of deep vein thrombosis in patients with cancer. *Haematologica.*2005;90:220-4.
- 192 Siragusa S, Arcara C, Malato A, Anastasio R, Valerio MR, Fulfaro F. Home therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cancer patients. *Ann Oncol.*2005;16:iv136-iv139.
- 193 Imberti D, Ageno W, Dentali F, Giorgi Pierfranceschi M, Croci E, Garcia D. Management of primary care patients with suspected deep vein thrombosis: use of a therapeutic dose of low-molecular-weight heparin to avoid urgent ultrasonographic evaluation. *J Thromb Haemost.*2006;4:1037-41.

- 
- 194 Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D, McLoughlin D, Armstrong P. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med.*1979 Oct 18;301(16):855-8.
- 195 Ansell J, Hirsch J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest.*2004; 126: 204S-33S.
- 196 Gallus A, Jackaman J, Tillett J, Mills W, Wycherley A. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet.*1986 Dec 6;2(8519):1293-6.
- 197 Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Hirsh J, Martin GJ, Green D. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1260-4.
- 198 Mohiuddin SM, Hilleman DE, Destache CJ, Stoysich AM, Gannon JM, Sketch MH Sr. Efficacy and safety of early versus late initiation of warfarin during heparin therapy in acute thromboembolism. *Am Heart J.*1992 Mar;123(3):729-32.
- 199 Leroyer C, Bressollette L, Oger E, Mansourati J, Cheze-Le Rest C, Nonent M, Buchmuller A, Tardy B, Decousus H, Parent F, Simonneau G, Juste K, III P, Abgrall JF, Clavier J, Mottier D. Early versus delayed introduction of oral vitamin K antagonists in combination with low-molecular-weight heparin in the treatment of deep vein thrombosis. a randomized clinical trial. The ANTENOX Study Group. *Haemostasis.*1998;28:70-7.
- 200 Harrison L, Johnston M, Massicotte P, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5-mg and 10-mg Loading Doses in Initiation of Warfarin Therapy. *Ann Intern Med.*1997;126:133-6.
- 201 Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C, Harrison L, Johnson J, Massicotte MP, Hirsh J. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. *Arch Intern Med.*1999;159:46-8.
- 202 Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, Morrow B, Kells G, Kovacs J, Boyle E, Wells PS. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med.*2003 May 6;138(9):714-9.
- 203 Siguret V, Gouin I, Debray M, Perret-Guillaume C, Boddart J, Mahé I, Donval V, Seux ML, Romain-Pilotaz M, Gisselbrecht M, Verny M, Pautas E. Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: a safe and accurate regimen. *Am J Med* 2005;118:137-42.
- 204 Iorio A, Guercini F, Pini, M. Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.*2003;1:1906-13
- 205 Ferretti G, Bria E, Giannarelli D, Carlini P, Felici A, Mandala M, Papaldo P, Fabi A, Ciccarese M, Cuppone F, Cecere FL, Nuzzo C, Terzoli E, Cognetti F. Is recurrent venous thromboembolism after therapy reduced by low-molecular-weight heparin compared with oral anticoagulants? *Chest.*2006;130:1808-16.
- 206 Couturaud F, Kearon C. Traitement anticoagulant de la maladie veineuse thrombo-embolique : quelle est la durée optimale ? In Leroyer C, Mansourati J, Sitbon O, Gouny P, Mottier D, eds. *Thromboses.* Paris: Margaux Orange,2004;71-83.
- 207 Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet.*1992;340:873-76.
- 208 Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.*1995;74:606-11.

- 
- 209 Schulman S, Rhedin A-S, Lindmarker P, Carlsson A, Lärffars G, Nicol P. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med.*1995;332:1661-65.
- 210 Kearon C, Ginsberg JF, Anderson DR, Kovacs MJ, Wells P, Julian JA, Mackinnon B, Demers C, Douketis J, Turpie AG, Van Nguyen P, Green D, Kassis J, Kahn SR, Solymoss S, Desjardins L, Geerts W, Johnston M, Weithz JI, Hirsh J, Gent M. Comparison of 1 month versus 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. *J Thromb Haemost.*2004;2:743-9.
- 211 Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I. 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: 2453-60.
- 212 Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, Imberti D, Poggio R, Ageno W, Pogliani E, Porro F, Zonzin P. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.*2003;139:19-25.
- 213 Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *Br Med J.*2007;334(7595):674.
- 214 Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med.*1992;327:1128-33.
- 215 Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T. Low molecular weight heparin versus warfarin the prevention of recurrence after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.*1994;72(2):191-97.
- 216 Baglin T, Luddington, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet.*2003; 362: 523-26.
- 217 Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med.*1999;340:901-7.
- 218 Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, Moia M, Guazzaloca G, Bertoldi A, Tomasi C, Scannapieco G, Ageno W; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2001;345(3):165-9.
- 219 Kearon C, Crowther M, Hirsh J. Management of patients with hereditary hypercoagulable disorders. *Annu Rev Med.* 2000;51:169-85.
- 220 Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V. Inherited Thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost.*1996;76 (5):651-62.
- 221 Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.*1999;353:1167-73.
- 222 Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA.*2005;293:2351-2361.
- 223 Santamaria MG, Agnelli G, Taliani MR, Prandoni P, Moia M, Bazzan M, Guazzaloca G, Ageno W, Bertoldi A, Silingardi M, Tomasi C, Ambrosio GB. Thrombophilic abnormalities and recurrence of venous thromboembolism in patients treated with standardized anticoagulant treatment. *Thrombosis Research.*2005;116:301-6.

- 
- 224 Garcia-Fuster MJ, Forner MJ, Fernandez C, Gil J, Vaya A, Maldonado L. Long-term prospective study of recurrent venous thromboembolism in patients younger than 50 years. *Pathophysiol Haemost Thromb.*2005;34:6-12.
- 225 Ridker PM, Miletich JP, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Lindpaintner K, Hennekens CH. Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation.*1995;92:2800-2802.
- 226 Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, Lärfars G, Carlsson A, Nicol P, Svensson E, Ljungberg B, Viering S, Nordlander S, Leijd B, Jahed K, Hjorth M, Linder O, Beckman M. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006; 4:734-42.
- 227 Eichinger S, Pabinger I, Stumpflen A, Hirschl M, Bialonczyk C, Schneider B. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with and without Factor V Leiden. *Thromb Haemost.*1997;77(4):624-28.
- 228 Lindmarker P, Schulman S, Sten-Linder M, Wiman B, Egberg N, Johnsson H. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A Allele in the coagulation factor V gene and the G20210A Allele in the prothrombin gene. *Thromb Haemost.*1999;81:684-89.
- 229 Simioni P, Prandoni P, Lensing AWA, Scudeller A, Sardella C, Prins MH. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506-->Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med.*1997;336:399-403.
- 230 Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, Manfrin D, Tormene D, Gavasso S. Risk for subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V gene mutation with a first episode of deep-vein thrombosis. *Blood.*2000;96:3329-33.
- 231 Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E. Long term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.*2003;348:1425-34
- 232 DeStefano V, Martinelli I, Mannucci PM, Paciaroni K, Chiusolo P, Casorelli I. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med.*1999;341:801-6.
- 233 Margaglione, M., Brancaccio, V., Giuliani, N., D'Andrea, G., Cappucci, G., Iannaccone, L., Vecchione, G., Grandone, E., Di Minno, G. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G - A 20210 gene variant. *Ann Intern Med.*1998;129:89-93.
- 234 Eichinger S, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Mannhalter C. The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. *Thromb Haemost.*1999;81:14-17.
- 235 Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent thrombo-embolism. *N Engl J Med.*2003; 349:631-9.
- 236 Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.*1996;125:1-7.
- 237 De Stephano, Simioni P, Rossi E, Tormene D, Za T, Pagnan A, Leone G. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C and protein S. *Haematologica.*2006;91:695-8.
- 238 Kyrle P, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Eng J Med.*2000;343:457-62.

- 
- 239 Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med.* 1998; 104(4):332-8.
- 240 Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med.*2006;166:729-36.
- 241 Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ, Hennekens CH, Ridker PM. G20210A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.*2001;37:215-18.
- 242 Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den EA. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.*2000;83:5-9.
- 243 Eichinger S, Stumplen A, Hirschl M, Bialonczyk C, Herkner K, Stain M. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost.*1998;80:566-69.
- 244 Willems HP, Den Heijer M, Bos GM. Homocysteine and venous thrombosis: outline of a vitamin intervention trial. *Semin Thromb Hemost.*2000;26:297-304.
- 245 Den Heijer M, Willems HPJ, Blom HJ, Gerrits WBJ, Cattaneo M, Eichinger S, Rosendaal FR, Bos GMJ. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism:a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood.*2007;109:139-44.
- 246 Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med.*1998;104:332-38.
- 247 Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, Drouet L, Jude B, Lecompte T, Le Gal G, Trillot N, Wahl D; French group on haemostasis and thrombosis; French Society of vascular medicine. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. *J Mal Vasc.* 2009 May;34(3):156-203.
- 248 Hutten BA, Prins M, Gent M, Ginsberg J, Tijssen J, Buller H. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncology.*2000;18:3078-83.
- 249 Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med.*2001;134:191-202.
- 250 Palareti G, Legnani C, Lee A, Manotti C, Hirsh J, D'Angelo A. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost.*2000;84:805-10.
- 251 Descourt R, Le Gal G, Couturaud F, Mottier D, Bressollette L, Robinet G, Roge C, Oger E, Leroyer C. Recurrent venous thromboembolism under anticoagulant therapy: a high risk in adenocarcinoma? *Thromb Haemost.*2006; 95: 912-3.
- 252 Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.*2002;100:3484-8.
- 253 Piovella F, Crippa L, Barone M, Viganò DS, Serafini S, Galli L. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis. *Haematologica.*2002;87:515-22.
- 254 Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.*2000;160:761-68.

- 
- 255 Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost.*2002;87:7-12.
- 256 Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med.*1997;336:393-98.
- 257 White RH, Zhou H, Kim J, Romano PS. A population-based study of the effectiveness of inferior vena cava filter use among patients with venous thromboembolism. *Arch Intern Med.*2000;160:2033-41.
- 258 Heijboer H, Jongbloets LMM, Buller HR, Lensing AWA, ten Cate JW. Clinical utility of real-time compression ultrasonography for diagnostic management of patients with recurrent venous thrombosis. *Acta Radiologica.*1992;33:297-300.
- 259 Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, Villalta S, Polistena P, Simioni P. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal vein thrombosis. *Circulation.*1993;88:1730-1735.
- 260 Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med.*2002;137:955-60.
- 261 Young L, Ockelford P, Milne D, Rolfe-Vyson V, Mckelvie S, Harper P. Post-treatment residual thrombus increases the risk of recurrent deep vein thrombosis and mortality. *J Thromb Haemost.*2006;4:1919-24.
- 262 Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C, Bellisi M, Attanzio MT, Cormaci O, Pellegrino M, Dolce A, Casuccio A, Bajardi G, Mariani Guglielmo. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood.* 2008;112:511-515.
- 263 Prandoni P, Prins MH, Lensing AWA, Ghirarduzzi A, Ageno W, Imberti D, Scannapieco G, Ambrosio GB, Pesavento R, Cuppini S, Quintavalla R, Agnelli G, for the AESOPUS Investigators. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:577-585.
- 264 Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. D-dimer levels in combination with residual venous obstruction and the risk of recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2005;94(5):969-74.
- 265 Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, Larfars G, Carlsson A, Nicol P, Svensson E, Ljungberg B, Viering S, Nordlander S, Leud B, Jahed K, Hjorth M, Linder O, Beckman M. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost.*2006;4:734-42.
- 266 Lindmarker P, Schulman S. The risk of ipsilateral versus contralateral recurrent deep vein thrombosis in the leg. The DURAC Trial Study Group. *J Intern Med.*2000;247:601-6.
- 267 Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T, Poli D, Lim W. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2008 Oct 7;149(7):481-90, W94.
- 268 Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Lorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Pattacini C, Testa S, Lensing AWA, Tripodi A. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Eng J Med.*2006;355:1780-9.
- 269 Kyrle PA, Minar E, Bialoncck C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and in women. *N Eng J Med.*2004;350:2558-63.

- 
- 270 McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet*.2006;368:371-8.
- 271 Cushman M, Glynn RJ, Goldhaber SZ, Moll S, Bauer KA, Deitcher S, Shrivastava S, Ridker PM. Hormonal factors and risk of recurrent venous thrombosis: the prevention of recurrent venous thromboembolism trial. *J Thromb Haemost*.2006;4:2199-203.
- 272 Boutitie F, Schulman S, Kearon C. Factors baseline influencing the risk of recurrence in venous thromboembolism: results of a meta-analysis on individual patient data. *Blood*.2003;102:Abst 730.
- 273 Hron G, Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Stain M, Gartner V, Kyrle PA. Family history for venous thromboembolism and the risk for recurrence. *Am J Med*.2006;119:50-3.
- 274 Hron G, Kollars M, Binder BR, Eichinger S, Kyrle PA. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA*.2006;296:397-402.
- 275 Hron G, Eichinger S, Weltermann A, Quehenberger P, Halbmayer WM, Kyrle PA. Prediction of recurrent venous thromboembolism by the activated partial thromboplastin time. *J Thromb. Haemost*. 2006;4:752-6.
- 276 Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial. *N Eng J Med*.2000;342:1953-58.
- 277 Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA*.1998;279:458-62.
- 278 Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost*.2002;88:407-14.
- 279 Kniffin WDJr, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med*.1994;154:861-66.
- 280 Bell WR, Simon TL. Current status of pulmonary embolic disease: pathophysiology, diagnosis, prevention, and treatment. *Am Heart J*.1982;103:239-61.
- 281 Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*.1995;108:978-81.
- 282 Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Seminars in Vascular Medicine*.2001;1:27-37.
- 283 Goldhaber SZ, Visni L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*.1999;353:1386-89.
- 284 Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med*.1999;159:445-53.
- 285 Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J*. 1997;134:479-87.
- 286 Bell CM, Redelmeier DA. Mortality among patients admitted to hospitals on weekends as compared with weekdays. *N Eng J Med*.2002;345:663-68.
- 287 Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med*.1995;155:1031-37.

- 
- 288 Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.*2001;345:1465-72.
- 289 Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med.*1993;95:315-28.
- 290 Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: An inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet.*1996;348:423-28.
- 291 White RH, Beyth RJ, Zhou H, Romano PS. Major bleeding after hospitalization for deep-venous thrombosis. *Am J Med.*1999;107:414-24.
- 292 Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld S. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med.*1998;105:91-99.
- 293 Kuijler PM, Hutten BA, Prins MH, Buller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med.*1999;159:457-60.
- 294 Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G. Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study. *Thromb Haemost.*2001;85:418-22.
- 295 Eichinger S, Minar E, Bialonczyk, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, Weltermann A, Wagner O, Kyrle PA. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA.*2003;290:1071-4.
- 296 Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, Johansen AM, Munster AM, Magalhaes A. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation. *Lancet.*1998;352:1505-9.
- 297 Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A Multicomponent Intervention To Prevent Major Bleeding Complications in Older Patients Receiving Warfarin. A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med.*2000;133:687-95.
- 298 Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, Brancaccio V, Ciampa A, Grandone E. Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin. *Thromb Haemost.* 2000;84:775-78.
- 299 Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet.*1999;353:717-19.
- 300 Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med.*1994;120:897-902.
- 301 Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the anti-phospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med.*2003;349:1133-8.
- 302 Büller HR, Agnelli G, Hull R. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Th Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.*2004; 126: 401S-428S.
- 303 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, Quéré I, Bosson JL; OPTIMEV study. [Optimizing history taking for evaluating the risk of venous thromboembolism: the OPTIMEV study] *J Mal Vasc.* 2005 Sep;30(4 Pt 1):217-27.
- 304 Elias A, Mallard L. 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.
- 305 Righini, M., Paris S.. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. Review of literature data. *Thromb Haemost.*2006 ; 95: 56-64.

- 
- 306 Birdwell BG, Raskob GE. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.*1998;128:1-7.
- 307 Cogo A, Lensing AW. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J.*1998; 316:17-20.
- 308 Bernardi E, Prandoni P. 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;317:1037-40.
- 309 Kraaijenhagen RA, Piovella F. Simplification of the diagnostic management of suspected deep vein thrombosis. *Arch Intern Med.*2002;162:907-11.
- 310 Wells PS, Anderson DR. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet.*1997;350:1795-8.
- 311 Perrier A, Desmarais S. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet.*1999;353:190-5.
- 312 Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, Beyer J, Siegert G, Oettler W, Schmidt B, Schroeder HE. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.*2003; 89: 228-34.
- 313 Stevens SM, Elliott CG. Withholding anticoagulation after a negative result on duplex ultrasonography for suspected symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.*2004;140:985-91.
- 314 Subramaniam RM, 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;237:348-52.
- 315 Bernardi E, Camporese G, Büller HR, Siragusa S, Imberti D, Berchio A, Ghirarduzzi A, Verlato F, Anastasio R, Prati C, Piccioli A, Pesavento R, Bova C, Maltempo P, Zanatta N, Cogo A, Cappelli R, Bucherini E, Cuppini S, Noventa F, Prandoni P; Erasmus Study Group. 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: 1653-9.
- 316 Lagerstedt, CI, Olsson CG. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet.*1985;2:515-8.
- 317 Schulman S, Rhedin AS. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thrombo-embolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med.*1995; 332: 1661-5.
- 318 Pinede L, Ninet J. 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;103:2453-60.
- 319 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: 393-7.
- 320 Leon L, Giannoukas AD, Dodd D, Chan P, Labropoulos N. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.*2005;29:10-7.
- 321 Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost.*2001;86:452-63.

- 
- 322 Schonauer V, Kyrle PA, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, Partsch H, Eichinger S. Superficial thrombophlebitis and risk for recurrent venous thromboembolism. *J Vasc Surg.*2003; 37: 834-8.
- 323 Barrellier MT. Superficial venous thromboses of the legs. *Phlebologie.*1993; 46: 633-9.
- 324 Gillet JL, Perrin M, Cayman R. Superficial venous thrombosis of the lower limbs: prospective analysis in 100 patients. *J Mal Vasc.*2001; 26: 16-22.
- 325 Marchiori A,Verlato F, Sabbion P,Camporese G, Rosso F, Mosen L, Andreozzi GM, 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: 523-7.
- 326 The STENOX Study Group. A randomized double-blind comparison of low-molecular-weight heparin, a non-steroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial-vein thrombosis. *Arch Intern Med.*2003; 163: 1657-63.
- 327 Belcaro G, Nicolaidis AN, Errichi BM, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, Venniker R. Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomised, controlled follow-up study. *Angiology.*1999; 50: 523-9.
- 328 Gorski G, Szopinski P, Michalak J, Marianowska A, Borkowski M, Geremek M, Trochimczuk M, Brotanek J, Sarnik S, Semenka J, Wilkowski D, Noszczyk W. Liposomal heparin spray: a new formula in adjunctive treatment of superficial venous thrombosis. *Angiology.*2005; 56: 9-17.
- 329 Katzenschlager R, Ugurluoglu A, Minar E, Hirschl M. Liposomal heparin-spraygel in comparison with subcutaneous low molecular weight heparin in patients with superficial venous thrombosis. A randomized, controlled, open multicentre study. *Journal fur Kardiologie*2003;10(9):375-8.
- 330 Titon JP, Auger D, Grange P. Therapeutic management of superficial venous thrombosis with calcium nadroparin : dosage, testing and comparison with a non-steroidal anti-inflammatory agent. *Ann Cardiol Angeiol.*1994; 43:160-166.
- 331 The Vesalio Investigators Group. High vs. low doses of low-molecular weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double blind, randomized trial. *J Thromb Haemost.*2005; 3: 1152-7.
- 332 Lozano FS, Almazan A. Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. *Vasc Endovascular Surg* 2003; 37: 415-20.
- 333 Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD004982.
- 334 Cesaronne MR. Management of superficial vein thrombophlebitis and Thombophlebitis: status and expert opinion document. *Angiology* 2007; 58(S1):7S-15S
- 335 De Maeseneer MGR on behalf of the Thrombosis Guidelines Group of the Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis and the Belgian Working Group on Angiology. Superficial thrombophlebitis of the lower limb: practical recommendations for diagnosis and treatment. *Acta Chir Belg* 2005;105:145-47.
- 336 Breddin HK, Hach-Wunderle V, Nakov R, Kakkar VV. Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.*2001;344(9):626-31
- 337 Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.*1999;353(9162):1386-9.
- 338 Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol.*2005;23(10):2130-5.

- 
- 339 Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost.*2002;87(4):575-9.
- 340 Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *Jama.*2005;293(6):715-22.
- 341 Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.*2006;166(4):458-64.
- 342 Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.*2000;343(25):1846-50.
- 343 Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.*2002;100(10):3484-8.
- 344 Palareti G, Legnani C, Lee A, Manotti C, Hirsh J, D'Angelo A. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost.*2000;84(5):805-10.
- 345 Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.*2000;18(17):3078-83.
- 346 Bona RD, Sivjee KY, Hickey AD, Wallace DM, Wajcs SB. The efficacy and safety of oral anticoagulation in patients with cancer. *Thromb Haemost.*1995;74(4):1055-8.
- 347 Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med.*2002;162(15):1729-35.
- 348 Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(2):146-53.
- 349 Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost.*2006;12(4):389-96.
- 350 Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med.*2006;119(12):1062-72.
- 351 Streiff MB. Vena caval filters: a comprehensive review. *Blood.*2000; 95: 3669-77.
- 352 Decousus H, Leizorovicz A, Parent F. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.*1998; 338: 409-15.
- 353 The PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism. The PREPIC Randomized Study. *Circulation.*2005; 112: 416-22.
- 354 Kinney TB. Update on inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol.*2003; 14:425-40.
- 355 Bovyn G, Gory P, Reynaud P. The tempofilter: a multicenter study of a new temporary caval filter implantable for up to six weeks. *Ann Vasc Surg.*1997; 11:520-8.
- 356 Bovyn G, Ricco JB, Reynaud P, Le Blanche AF; European Tempofilter II Study Group. Long-duration temporary vena cava filter: a prospective 104-case multicenter study. *J Vasc Surg.* 2006 Jun;43(6):1222-9
- 357 Imberti D, Ageno W, Carpenedo M. Retrievable vena cava filters: a review. *Curr Opin Hematol.*2006; 13:351-356.

- 
- 358 Ponchon M, Goffette P, Hainaut P. Temporary vena caval filtration: preliminary clinical experience with removable vena caval filters. *Acta Clin Belg.*1999; 54:223-228.
- 359 Millward SF, Oliva VL, Bell SD. Gunther Tulip retrievable vena cava filter: results from the Registry of the Canadian Interventional Radiology Association. *J Vasc Interv Radiol.*2001; 12:1053-1058.
- 360 Asch MR. Initial experience in humans with a new retrievable inferior vena cava filter. *Radiology.*2002; 225:835-844
- 361 Ishikura K, Yamada N, Oota M, Yazu T, Nakamura M, Isaka N, Nakano T. Clinical experience with retrievable vena cava filters for prevention of pulmonary thromboembolism. *J Cardiol.*2002;40: 267-73.
- 362 Offner PJ, Hawkes A, Madayag R. The role of temporary inferior vena cava filters in critically ill surgical patients. *Arch Surg.*2003; 138:591-594; discussion 594–595
- 363 Pieri S, Agresti P, Morucci M. Optional vena cava filters: preliminary experience with a new vena cava filter. *Radiol Med (Torino).*2003; 105:56-62.
- 364 Morris CS, Rogers FB, Najarian KE. Current trends in vena caval filtration with the introduction of a retrievable filter at a level I trauma center. *J Trauma.*2004; 57:32-36
- 365 Imberti D, Bianchi M, Farina A. Clinical experience with retrievable vena cava filters: results of a prospective observational multicenter study. *J Thromb Haemost.*2005; 3:1370-1375
- 366 Grande WJ, Trerotola SO, Reilly PM, Clark TW, Soulen MC, Patel A, Shlansky-Goldberg RD, Tuite CM, Solomon JA, Mondschein JI, Fitzpatrick MK, Stavropoulos SW. Experience with the recovery filter as a retrievable inferior vena cava filter. *J Vasc Interv Radiol.*2005;16: 1189-93
- 367 Oliva VL, Szatmari F, Giroux MF, Flemming BK, Cohen SA, Soulez G. The Jonas study: evaluation of the retrievability of the Cordis OptEase inferior vena cava filter. *J Vasc Interv Radiol.* 2005 Nov;16(11):1439-45; quiz 1445.
- 368 Rosenthal D, Swischuk JL, Cohen SA, Wellons ED. OptEase retrievable inferior vena cava filter: initial multicenter experience. *Vascular.* 2005 Sep-Oct;13(5):286-9.
- 369 Rosenthal D, Wellons ED, Lai KM, Bikk A, Henderson VJ. Retrievable inferior vena cava filters: initial clinical results. *Ann Vasc Surg.*2006; 20:157-65.
- 370 Barral F, Tardy B, Guillot K, Laporte S, Decousus H, Mismetti P. Clinical experience with optional cava filters. *J Thromb Haemost.*2003 ; 1(suppl): OC441.
- 371 Mismetti P, Rivron-Guillot Karine, Quenet S, Decousus H, Laporte S, Epinat M, Barral FG. A prospective long-term study of 220 patients with a retrievable vena cava filter for secondary prevention of venous thromboembolism. *Chest.*2007;131:223-229.
- 372 Pancione L, Mecozzi B. Permanent/removable vena cava filter ALN (France): our experience with 96 patients [abstract]. Proceedings of the 90th Annual Meeting of the Radiological Society of North America 2004 (Abstr SSJ03–01). <http://rsna2004.rsna.org>
- 373 Pancione L, Pieri S, Agresti P, Lagana D, Carrafiello G, Mecozzi B. Use of the ALN permanent/removable vena cava filter. A multicentre experience. *Minerva Chir.*2006;61:501-7.
- 374 Yamagami T, Kato T, Hirota T, Yoshimatsu R, Matsumoto T, Nishimura T. Evaluation of retrievability of the gunter tulip vena cava filter. *Cardiovasc Intervent Radio.*2007;30:226-31

- 
- 375 De Gregorio MA, Gamboa P, Bonilla DL, Sanchez M, Higuera MT, Medrano J, Mainar A, Lostale F, Laborda A. Retrieval of Gunther Tulip optional vena cava filters 30 days after implantation: a prospective clinical study. *J Vasc Interv Radiol.*2006; 17:1781-9.
- 376 Pengo V, Barbero F, Biasiolo A et al. A comparison between six- and four-week intervals in surveillance of oral anticoagulant treatment. *Am J Clin Pathol.* 2003;120:944-7.
- 377 Shalev V, Rogowski O, Shimron O et al. The interval between prothrombin time tests and the quality of oral anticoagulants treatment in patients with chronic atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2007;120:201-6.
- 378 Palareti G, Legnani C, Cosmi B et al. Poor anticoagulation quality in the first 3 months after unprovoked venous thromboembolism is a risk factor for long-term recurrence. *J Thromb Haemost* 2005;5:955-61.
- 379 Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Growther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists ; ACCP evidence based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008 ;133 :160S-199S.
- 380 Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements--a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;4:365-75.
- 381 Haute Autorité de Santé. Good management practices for oral anticoagulant overdose, situations of hemorrhagic risk and hemorrhagic events in patients taking oral anticoagulants in the ambulatory and hospital setting--April 2008. *J Mal Vasc.* 2008;33:202-13.
- 382 Hirsh J, Bauer KA, Donati MB et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:141S-159S.
- 383 Davidson BL, Büller HR, Decousus H et al, Effect of obesity on outcomes after fondaparinux, enoxaparin, or heparin treatment for acute venous thromboembolism in the Matisse trials. *J Thromb Haemost.* 2007; 6:1191-4.
- 384 Prandoni P, Siragusa S, Girolami B et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005;106:3049-54.
- 385 Girolami B, Prandoni P, Stefani PM et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2003;1001:2955-9.
- 386 Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P et al. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000;96:1703-8.
- 387 Lubenow N, Kempf R, Eichner A et al. Heparin-induced thrombocytopenia: temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *Chest* 2002;122:37-42.
- 388 Gruel Y, Régina S, Pouplard C. Usefulness of pretest clinical score (4Ts) combined with immunoassay for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;5:397-402.
- 389 Chong BH, Isaacs A. Heparin-induced thrombocytopenia: what clinicians need to know. *Thromb Haemost.* 2009;101:279-83.
- 390 Howard-Thompson A, Usery JB, Lobo BL et al. Heparin-induced thrombocytopenia complicated by warfarin-induced skin necrosis. *Am J Health Syst Pharm*2008;65:1144-7.
- 391 Warkentin TE, Greinacher A, Koster A et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:340S-380S.