



# Nouveautés dans le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse

Claude Garceau

*M. Lemay a fait une thrombophlébite. Il vous apporte un article qu'il a trouvé sur le Web. Il a été étonné d'apprendre que, contrairement à ce qu'on lui avait dit initialement à l'urgence, la prise d'anticoagulants par voie orale sur une courte période (3 mois) n'est peut-être pas suffisante et qu'un traitement prolongé par une héparine de faible poids moléculaire serait préférable dans son cas. Il est perplexe et vous demande des explications.*

**Que lui répondez-vous ?**

LES DERNIÈRES RECOMMANDATIONS de l'American College of Chest Physicians (ACCP) parues en 2004 sur la maladie thrombo-embolique servent de base à toute discussion sur le sujet<sup>1</sup>. Ces quelques lignes vous permettront de prendre connaissance de nouvelles données cliniques publiées au cours des quatre dernières années. Un nouveau guide de pratique vient d'être publié sous les auspices de l'American College of Physicians<sup>2</sup>.

Avant d'aller plus loin, il est bon de revoir les principales caractéristiques des anticoagulants disponibles pour traiter la maladie thrombo-embolique veineuse (*tableau I*).

## Les HFPM réduisent-elles la mortalité après une thrombose veineuse profonde ?

Les héparines de faible poids moléculaire (HFPM) sont rapidement devenues un traitement pratique permettant facilement le passage du patient de la salle d'urgence à la clinique ambulatoire.

Les principaux avantages des héparines de faible

poids moléculaire sont énumérés dans l'*encadré* et permettent d'éviter la sous-anticoagulation dans les 48 heures suivant l'accident thrombo-embolique. Ces héparines sont associées à un risque plus faible de thrombocytopénie. Une étude a montré qu'une

### Encadré

#### Principaux avantages des HFPM

- ⊗ Début d'action rapide
- ⊗ Absence de liaison aux protéines plasmatiques et à l'endothélium
- ⊗ Action constante
- ⊗ Administration sous-cutanée

sous-anticoagulation durant les 48 premières heures est associée à un risque élevé d'évolution de la thrombose veineuse profonde ou d'apparition d'une embolie pulmonaire sous traitement<sup>3</sup>. La dose fixe, calculée en fonction du poids, nous confère la possibilité de traiter nos patients sans avoir recours au temps de céphaline activée

pour ajuster les doses (comme c'est le cas avec l'héparine non fractionnée). La dose initiale des différentes HFPM disponibles est énoncée au *tableau II*.

En présence d'une insuffisance rénale, la durée d'action des HFPM peut toutefois être nettement prolongée tandis que les doses maximales généralement recommandées ne parviennent pas à assurer une bonne anticoagulation chez les patients franchement obèses. Les femmes enceintes et les patients pesant moins de 50 kg constituent également des cas particuliers. Durant la grossesse, le taux d'antithrombine diminue spontanément, ce qui augmente la résistance à l'héparine. De plus, chez les patients ayant une faible

*Le Dr Claude Garceau est interniste et responsable médical des activités ambulatoires à l'Hôpital Laval, à Québec.*

## Tableau I

### Caractéristiques des anticoagulants disponibles pour le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse

#### Héparine non fractionnée (HNF)

- Molécule : mélange de glycosaminoglycannes de poids moléculaire moyen de 15 000 Da
- Mécanisme d'action : potentialisation de l'activité de l'antithrombine, un inhibiteur naturel des facteurs IIa (thrombine) et Xa
- Dose de départ : bolus de 80 UI/kg ou dose fixe de 5000 UI par voie intraveineuse, puis perfusion continue à raison de 18 UI/kg/h
- Coûts : 14,91 \$ pour une fiole de 2 ml (25 000 UI/ml)
- Suivi de l'anticoagulothérapie : temps de céphaline activée (TCA). Avec nomogramme d'ajustement, viser un allongement du TCA de 2,0 à 3,5 fois plus que la normale
- Effets indésirables : saignements, thrombopénie (type I ou II), ostéoporose liée à une utilisation prolongée

#### Héparine de faible poids moléculaire (HFPM)

- Molécule : fragments d'HNF obtenus après une dépolymérisation chimique ou enzymatique. Poids moléculaire d'environ 5000 Da.
- Mécanisme d'action : potentialisation de l'activité de l'antithrombine. Toutefois, comme les molécules sont plus courtes, il y a moins d'inhibition du facteur IIa par rapport au facteur Xa. Ratio antiXa : IIa de 2:1 à 4:1 selon les molécules
- Dose de départ : dose thérapeutique, 1 f.p.j ou 2 f.p.j selon la molécule utilisée par voie sous-cutanée (*tableau II*)
- Coûts :
  - ⚡ Daltéparine (Fragmin) : 145,35 \$ pour une fiole de 3,8 ml (25 000 UI/ml)
  - ⚡ Énoxaparine (Lovenox) : 61,22 \$ pour une fiole de 3 ml (10 000 UI/ml)
  - ⚡ Nadroparine (Fraxiparine) : 17,90 \$ pour une seringue de 1 ml (19 000 UI/ml)
  - ⚡ Tinzaparine (Innohep) : 64 \$ pour une fiole de 2 ml (20 000 UI/ml)
- Suivi de l'anticoagulothérapie : non recommandé en général. Anti-Xa (4 heures après l'injection) seulement dans les circonstances particulières suivantes :
  - ⚡ Insuffisance rénale
  - ⚡ Grossesse
  - ⚡ Poids de moins de 50 kg ou de plus de 100 kg
- Effets indésirables : saignements, thrombopénie et ostéoporose (tous moins fréquents qu'avec l'HNF)

#### Conditions minimales pour l'administration d'HFPM en externe

- Patient dont l'état hémodynamique est stable
- Risque de saignement non excessif
- Absence d'insuffisance rénale
- Système pratique mis en place pour :
  - ⚡ l'administration de l'HFPM, au besoin
  - ⚡ le suivi de l'anticoagulothérapie par voie orale
  - ⚡ l'évaluation des récurrences ou des complications hémorragiques

#### Warfarine

- Molécule : antagoniste de la vitamine K
- Mécanisme d'action : blocage de la carboxylation des facteurs de coagulation II, VII, IX et X lors de leur production, ce qui les rend inefficaces
- Dose de départ : de 5 mg à 10 mg par jour, sauf pour les patients âgés, ceux de faible poids ou ceux qui souffrent de dénutrition (2 mg-4 mg). Traitement pouvant être entrepris dans les 24 heures suivant le début de l'héparinothérapie
- Coûts : 37,80 \$ pour 250 comprimés de 5 mg
- Suivi de l'anticoagulation : RIN\*, intervalle thérapeutique de 2,0 à 3,0 en général
- Effets indésirables : saignements, alopecie et nécrose cutanée (si déficit en protéine C ou S), malformations congénitales entre 6 et 12 semaines de grossesse

La durée minimale recommandée de l'héparinothérapie est de cinq jours. Cette dernière ne devrait pas être cessée avant l'atteinte d'un RIN thérapeutique pendant deux jours consécutifs.

\* Rapport international normalisé

Source : Liste des médicaments. *La Régie de l'assurance maladie du Québec*, édition juin 2007.

masse corporelle, les doses standard d'héparine recommandées peuvent donner des degrés d'anticoagulation insatisfaisants (tableau III). Dans tous ces cas, il est recommandé de suivre l'activité de l'HFPM en mesurant l'activité du facteur antiXa quatre heures après la deuxième dose d'HFPM et d'ajuster par la suite les doses selon les résultats. La zone thérapeutique varie d'une molécule à l'autre et en fonction d'une utilisation toutes les 12 ou 24 heures.

La plupart des patients atteints de thrombose veineuse profonde ou ayant subi une embolie pulmonaire non massive (absence de désaturation, signes vitaux normaux) peuvent recevoir leur première dose d'HFPM à l'urgence, puis faire ensuite l'objet d'un suivi ambulatoire. Il est de pratique courante d'hospitaliser d'abord les patients ayant subi une thrombophlébite importante, ceux ne pouvant tolérer une embolie (patients ayant une faible réserve cardiopulmonaire) ainsi que ceux ayant une embolie pulmonaire importante. Bien qu'il y ait peu d'études à ce sujet, les patients dont l'embolie pulmonaire n'était pas massive peuvent être traités en externe.

Bien que les études individuelles sur le sujet n'aient pas montré de différence sur le risque de récurrence et la mortalité, une analyse systématique récente révèle que l'HFPM permet de réduire la mortalité des patients de 3 à 6 mois après une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs, tout en diminuant également le risque d'hémorragies graves<sup>2</sup>. Pour le traitement de l'embolie pulmonaire, l'HFPM semble aussi efficace que l'héparine non fractionnée. L'anticoagulation par voie orale est entreprise au moment du diagnostic, et un chevauchement d'au moins cinq jours entre l'HFPM et la warfarine (Coumadin) est

**Tableau II**

**Doses thérapeutiques des différentes héparines de faible poids moléculaire pour le traitement de la thrombo-embolie veineuse<sup>2</sup>**

	Toutes les 24 h	Toutes les 12 h
Daltéparine (Fragmin)*	200 UI/kg	100 UI/kg
Énoxaparine (Lovenox)*	150 UI ou 1,5 mg/kg	100 UI ou 1 mg/kg
Nadroparine (Fraxiparine)†	171 UI/kg	86 UI/kg
Tinzaparine (Innohep)*	175 UI/kg	

\* Dose unique quotidienne maximale recommandée : 18 000 UI

† Dose unique quotidienne maximale recommandée : 17 100 UI

nécessaire avant de cesser l'HFPM, dont deux jours au cours desquels le RIN se situe entre 2,0 et 3,0. En cas de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire importante, il est de pratique courante de prolonger le chevauchement à sept jours.

Compte tenu de son coût moindre, le recours à l'héparine non fractionnée par voie intraveineuse est acceptable lorsque le patient doit être hospitalisé pour une thrombose aiguë et lorsque le risque élevé d'hémorragie nécessite l'emploi d'une molécule à courte demi-vie dont l'effet peut être renversé rapidement.

**Les HFPM réduisent-elles les risques de récurrence et d'hémorragie chez les patients cancéreux ?**

De façon générale, l'HFPM est aussi efficace et sûre qu'un anticoagulant par voie orale, même après la phase initiale de traitement. Le recours à une HFPM au long cours est un choix logique lorsque le suivi du RIN s'avère difficile ou lorsque les doses d'anticoagulants sont impossibles à ajuster malgré tous les efforts.

De plus, selon des travaux récents, l'HFPM est un traitement supérieur et diminue nettement le risque de récurrence et réduit le risque d'hémorragies chez

**Selon une analyse systématique récente, l'HFPM permet de réduire la mortalité des patients de 3 à 6 mois après une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs, tout en diminuant également le risque d'hémorragies graves.**

**Selon des travaux récents, l'HFPM est un traitement supérieur et diminue nettement le risque de récurrence et réduit le risque d'hémorragies chez les patients ayant un cancer évolutif.**

**Repères**

**Tableau III****Protocole d'ajustement des doses de warfarine selon le RIN**

Lorsque la dose de départ est différente de celle qui est indiquée aux jours 1 et 2, le pharmacien doit ajuster le nomogramme aux jours 3, 4 et 5 en respectant l'augmentation ou la diminution de la dose de warfarine selon les mêmes intervalles de RIN que ceux du tableau.

**Comprimés de 2 mg**

Jour 1	Jour 2	Jour 3		Jours 4-5*	
Dose de warfarine	Dose de warfarine	RIN	Dose de warfarine	RIN	Dose de warfarine
4 mg	4 mg	≤ 1,2	8 mg	≤ 1,5	8 mg
		De 1,3 à 1,5	6 mg	De 1,6 à 1,9	6 mg
		De 1,6 à 1,8	4 mg	De 2,0 à 2,5	4 mg
		De 1,9 à 2,3	2 mg	De 2,6 à 2,8	2 mg
		De 2,4 à 2,7	1 mg	De 2,9 à 3,2	1 mg
		≥ 2,8	0 mg	≥ 3,3	0 mg

\* Des doses plus faibles peuvent aussi être utilisées selon la situation clinique, avec l'accord du médecin qui a prescrit le protocole.

**Comprimés de 5 mg**

Jour 1	Jour 2	Jour 3		Jours 4-5*	
Dose de warfarine	Dose de warfarine	RIN	Dose de warfarine	RIN	Dose de warfarine
5 mg	5 mg	≤ 1,2	10 mg	≤ 1,5	10 mg
		De 1,3 à 1,5	7,5 mg	De 1,6 à 1,9	7,5 mg
		De 1,6 à 1,8	5 mg	De 2,0 à 2,5	5 mg
		De 1,9 à 2,3	2,5 mg	De 2,6 à 2,8	2,5 mg
		De 2,4 à 2,7	1,25 mg	De 2,9 à 3,2	1,25 mg
		≥ 2,8	0 mg	≥ 3,3	0 mg

\* Des doses plus faibles peuvent aussi être utilisées selon la situation clinique, avec l'accord du médecin qui a prescrit le protocole.

les patients ayant un cancer évolutif<sup>4</sup>. À cet égard, l'essai clinique CLOT, publié en 2003 dans le *New England Journal of Medicine*, est révélateur<sup>4</sup>. Le taux de récurrence de la thrombo-embolie veineuse chez des patients cancéreux traités par la daltéparine (Fragmin) était de 9 % au bout de six mois contre 17 % dans le groupe traité par la warfarine<sup>4</sup>. L'étude Lite Cancer a montré que la tinzaparine (Innohep) constitue un meilleur traitement que la warfarine (taux de récurrence de thrombo-embolie de 7 % contre 16 %)<sup>5</sup>. Le guide de pratique de l'American College

of Physicians de 2007 recommande donc le recours à l'HFPM comme traitement de premier choix chez les patients ayant un cancer évolutif et qui ont déjà subi une thrombo-embolie veineuse.

### **Quels sont les critères pour la durée du traitement ?**

Il a été montré qu'un traitement de trois mois à l'aide d'anticoagulants par voie orale chez un patient ayant des facteurs de risque transitoires (Ex. : immobilisation plâtrée) est suffisant<sup>2</sup>. Par contre, les études

ont aussi révélé que chez les patients ayant subi une thrombose spontanée sans facteur précipitant (idiopathique), le risque de récurrence était de 5 % à 10 % par année au cours des trois ou quatre années suivant l'arrêt des anticoagulants par voie orale<sup>6</sup>. Ces nouvelles données ont entraîné d'autres essais cliniques sur la poursuite de la warfarine sur de plus longues périodes. Ainsi, dans une étude comportant 267 sujets, Agnelli et coll. ont découvert qu'un traitement de douze mois par la warfarine comparé à un autre de trois mois réduit la récurrence de thrombo-embolie veineuse de 8,3 % à 0,7 %<sup>7</sup>. Cependant, après l'arrêt des anticoagulants le risque redevenait rapidement égal entre les deux groupes. En effet, après un suivi de 37 mois, le risque de récurrences était de 15 % dans les deux groupes. Cette étude phare a établi que dans le cas de la thrombo-embolie veineuse idiopathique, le risque de récurrence demeure cliniquement élevé après l'arrêt des anticoagulants, même à la suite d'un traitement prolongé<sup>7</sup>. Ensuite, l'étude de Kearon et coll. a comparé une anticoagulothérapie par voie orale de 3 et de 27 mois après une thrombo-embolie veineuse idiopathique. Une analyse intérimaire a mené à l'arrêt prématuré de l'étude, car le risque de récurrence après trois mois seulement était de 27 % par patient-année<sup>5</sup>. Des récurrences après l'arrêt des anticoagulants ont été observées dans le groupe traité pendant 27 mois. D'autres études, dont une menée récemment au Royaume-Uni de beaucoup plus grande envergure (2400 patients), ont confirmé ces résultats<sup>8</sup>. Cette dernière étude comparait une anticoagulothérapie par voie orale pendant trois et six mois chez des patients ayant subi une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse profonde proximale. Étaient exclus de l'étude les femmes enceintes ainsi que les patients ayant des antécédents connus de maladie thrombo-embolique ou de thrombophilie connue (Ex. : déficit en protéine C, en protéine S, en antithrombine, etc.). Le traitement prolongé ne semble pas avoir été plus efficace que le plus court (taux de récurrence de thrombo-embolie de 8 % dans chaque groupe après douze mois)<sup>8</sup>.

En résumé, selon toutes ces études, l'anticoagulothérapie par voie orale est très efficace pour prévenir les récurrences. Lorsqu'elle est interrompue, le risque de récurrence semble comparable, peu importe la durée totale du traitement. Ces résultats ne justifient donc

pas une prolongation de l'anticoagulothérapie chez tous les patients. Même si la durée minimale optimale n'est pas encore définie, les experts favorisent, à la lumière des résultats de Kearon et coll.<sup>6</sup>, une période de plus de trois mois.

Le clinicien doit se fier à des indices cliniques pour déterminer la durée optimale du traitement chez chaque patient. Le patient doit participer au choix en étant informé des risques associés à l'option sélectionnée. Tout d'abord, les risques de récurrence de thrombo-embolie à l'arrêt de la warfarine et de saignement lié à une anticoagulothérapie par voie orale prolongée doivent être évalués. Le risque de saignement important associé à une anticoagulothérapie par voie orale est de 1 % à 3 %<sup>9</sup> par année et celui de saignement mortel est de 0,6 % par année. Toutefois, ce risque n'est évidemment pas le même chez tous les patients. Il est plus élevé après 75 ans et chez les personnes ayant des antécédents de saignement sous warfarine, d'AVC, de prise simultanée d'antiplaquetaires (AAS + clopidogrel) ou présentant d'autres maladies concomitantes (Ex. : insuffisance rénale, cancer métastatique, ulcères)<sup>9-11</sup>. Le risque de récurrence est en majeure partie attribuable au caractère idiopathique ou secondaire de l'accident. Les autres facteurs à considérer sont la gravité de l'incident et ses séquelles. Le dosage de la protéine C, de la protéine S et de l'antithrombine ainsi que la recherche d'anticorps antiphospholipides, du facteur V Leiden et de la mutation du gène de la prothrombine constituent ce que l'on appelle communément le bilan de thrombophilie. Le dosage de tous ces facteurs n'est pas justifié dans tous les cas d'accident thrombo-embolique. Cet aspect sera abordé dans l'article sur les thrombophilies de la D<sup>re</sup> Christine Demers dans ce numéro.

Dans un effort de synthèse remarquable, Hirsh et Lee recommandent des durées de traitement différentes selon les catégories de risque<sup>12</sup>. La catégorie à faible risque contient les patients ayant subi une thrombo-embolie provoquée par un facteur de risque important mais réversible, comme une intervention chirurgicale (risque de récurrence faible : < 5 % par an)<sup>12</sup>. Les auteurs proposent alors un traitement de trois mois. Pour la catégorie de risque modéré, qui regroupe des patients ayant eu une thrombo-embolie provoquée par des facteurs de risque faibles et réversibles (contraceptifs oraux, déplacement prolongé),

## Tableau IV

### Durée de l'anticoagulothérapie par voie orale<sup>2</sup>

#### Anticoagulothérapie de 3 mois

- ⊕ Thrombo-embolie suivant un facteur de risque transitoire (problème médical important, traumatisme, opération importante)

#### Anticoagulothérapie de 6 à 12 mois

- ⊕ Thrombo-embolie suivant un facteur de risque faible (voyage, contraceptifs oraux, traumatisme léger)
- ⊕ Thrombo-embolie idiopathique sans thrombophilie
- ⊕ Thrombo-embolie idiopathique + état hétérozygote pour facteur V Leiden ou mutation du gène de la prothrombine

#### Anticoagulothérapie prolongée ou à vie (si le risque de saignements est acceptable)

- ⊕ Thrombophlébite proximale spontanée ou embolie pulmonaire spontanée chez un patient ayant une faible réserve cardiopulmonaire
- ⊕ Récidive de thrombo-embolies
- ⊕ Thrombo-embolie idiopathique avec présence d'anticorps antiphospholipides, déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, état homozygote ou double hétérozygote pour le facteur V Leiden et la mutation du gène de la prothrombine ou cancer métastatique

les auteurs optent pour une anticoagulothérapie de six mois. Dans le groupe à risque élevé, on retrouve les patients ayant subi une thrombo-embolie idiopathique sans thrombophilie ou avec présence hétérozygote du facteur V Leiden ou de la mutation G20210A du gène de la prothrombine. Dans ce groupe, les récurrences atteignent au moins 10 % par année et le traitement doit être d'au moins six mois<sup>12</sup>. Le groupe à risque

très élevé comprend des personnes ayant des antécédents de thrombo-embolies idiopathiques associés à un déficit en antithrombine, en protéine C et en protéine S, à un état homozygote ou double hétérozygote pour le facteur V Leiden et la mutation de la prothrombine, à un syndrome des antiphospholipides ou à un cancer évolutif. Le recours à un traitement prolongé pourrait être justifié chez certains de ces patients (tableau IV).

### Quel est le risque de récurrence d'une thrombose veineuse profonde ?

De plus en plus de nouvelles stratégies sont évaluées pour tenter de quantifier de façon plus précise le risque de récurrence après un premier accident thrombo-embolique. En voici deux exemples. À l'échographie de suivi faite trois mois après le début de l'anticoagulothérapie par voie orale, les signes de thrombose résiduelle veineuse dans les veines fémorales ou poplitées semblent être présents chez les patients qui comportent le plus de risques de récurrence. Les patients dont les veines ne se recanalisent pas ont 2,4 fois plus de risque de récurrence que ceux dont la veine est perméable<sup>13</sup>. Environ 38 % des personnes ayant subi une phlébite proximale ont une veine perméable à l'échographie après trois mois de traitement<sup>13</sup>. Chez les patients ayant déjà fait une thrombophlébite spontanée, le risque de récurrence après deux ans lorsque la veine est perméable semble faible (< 4 %). La présence d'une veine avec thrombose résiduelle semble entraîner un risque de récurrence de 7 %<sup>13</sup>.

Le dosage des D-dimères semble un moyen prometteur de repérer les patients présentant un risque de récurrence après la prise de warfarine pendant trois mois. Le groupe de Palareti a dosé les D-dimères un mois après l'arrêt d'un traitement de trois mois par la warfarine chez 608 patients ayant subi une throm-

**Pour la catégorie de risque modéré, qui regroupe des patients ayant eu une thrombo-embolie provoquée par des facteurs de risque faibles et réversibles (contraceptifs oraux, déplacement prolongé), Hirsh et Lee optent pour une anticoagulothérapie de six mois.**

**À l'échographie de suivi faite trois mois après le début de l'anticoagulothérapie par voie orale, les signes de thrombose résiduelle veineuse dans les veines fémorales ou poplitées semblent être présents chez les patients qui comportent le plus de risques de récurrence.**

Repères

bophlébite profonde idiopathique<sup>14</sup>. Le résultat était anormal chez 36 % des patients. Parmi ceux-ci, au cours du suivi de 1,4 année, 15 % des patients dont le taux de D-dimères était anormal ont connu une récurrence, tandis que ceux dont le taux était anormal mais qui avaient reçu un traitement prolongé par la warfarine n'ont eu que 2,6 % de récurrence<sup>14</sup>. Le test utilisé pour le dosage des D-dimères est celui d'Inverness Medical Professional Diagnostics, commercialisé sous le nom Clearview Simplify D-Dimer Assay<sup>15</sup>.

La validité de ces stratégies devra être confirmée par d'autres études avant que ces dernières puissent être utilisées dans la pratique courante.

### Retour au cas de M. Lemay

*Vous rencontrez M. Lemay et lui apprenez que sa phlébite est survenue spontanément. Son risque de récurrence est donc plus élevé. En considérant les inconvénients liés à la poursuite du Coumadin, M. Lemay décide de cesser de prendre son anticoagulant par voie orale. Il vous demande cependant une échographie de suivi des veines des membres inférieurs, ce qui apaiserait les doutes suscités par sa décision. Vous lui offrez une consultation en hématologie pour l'aider dans sa décision. Le patient accepte et semble satisfait de votre intervention.* ☞

Date de réception : 20 juin 2007

Date d'acceptation : 27 juillet 2007

Mots clés : thrombophlébite, traitement

Le Dr Claude Garceau n'a signalé aucun intérêt conflictuel.

### Bibliographie

1. Büller HR, Agnelli G, Hull RD et coll. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (suppl. 3) : 401S-28S.
2. Segal J, Streiff MB, Hofmann LV et coll. Management of venous thromboembolism: A systematic Review for a Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2007; 146 (3) : 211-22.
3. Hull RD, Raskob GE, Hirsh H et coll. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986; 315 (18) : 1109-14.
4. Lee AY, Levine MN, Baker RI et coll. 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.

### Summary

**Treatment of venous thromboembolism.** Significant advances have been made in the treatment of venous thromboembolic disease over the past ten years. Low-Molecular-Weight Heparin (LMWH) is now the choice of initial treatment when compared with standard heparin. LMWH does not require monitoring in most situations. But in pregnant women, obese patients or patients with severe renal failure, the dosage of LMWH should be modified and monitored by measuring anti-Xa levels.

The length of oral anticoagulant treatment in patients with transitory risk factors rarely exceeds three months. Results have proven to be superior with long-term LMWH treatment compared with oral anticoagulant therapy in active cancer patients. The treatment period for patients in whom thromboembolic events are idiopathic or patients with acquired or inherited thrombophilia should exceed three months. As the risk of recurrence is high (5% - 10% per year), a longer treatment period is therefore justified. After cessation of the oral anticoagulant Coumadin, patients with an abnormal proximal venous echocardiography or with high qualitative D-Dimer levels might have a higher risk of recurrence.

**Keywords:** thrombophlebitis, treatment

5. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF et coll. Self managed long-term low-molecular-weight heparine therapy: the balance of benefits and harms. *Am J Med* 2007; 120 (1) : 72-82, e3.
6. Kearon C. 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.
7. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG et coll. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 345 (3) : 165-9.
8. Campbell A, Bently DP, Prescott RJ et coll. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomized trial. *BMJ* 2007; 334 : 674.
9. *Monographie de la warfarine (Coumadin)*. Bristol-Myers Squibb Inc. Mississauga, Ontario 2007.
10. *Monographie de l'AAS (Aspirin)*. Bayer Inc. Mississauga, Ontario 2007.
11. *Monographie du clopidogrel (Plavix)*. sanofi-aventis. Mississauga, Ontario 2007.
12. Hirsh J, Lee AYY. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. *Blood* 2002; 99 (9) : 3102-10.
13. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH et coll. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002; 137 (12) : 955-60.
14. Palareti G, Cosmi B, Legnani C et coll. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355 (17) : 1780-9.
15. Schulman S, Ogren M. New concepts in optimal management of anticoagulant therapy for extended treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2006; 96 (3) : 256-66.