

Réunion de consensus

5 novembre 2002

RAPPORT DU JURY

texte complet (long)

L'usage adéquat de l'héparine
non fractionnée,
des héparines de bas poids
moléculaire et des anticoagulants
oraux dans la prévention et le
traitement de la maladie thrombo-
embolique veineuse

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Promoteur

Monsieur F. VANDENBROUCKE, Ministre des Affaires Sociales

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Président: M. VERMEYLEN

Vice-président: G. VERPOOTEN

Secrétaire: H. BEYERS

Membres: P. BAEYENS, M. BAUVAL, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DETIEGE, A. DUFOUR, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, R. REGA, J.-Y. REGINSTER, H. SCHAUTTEET, G. SCHRAEPEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, L. VAN BORTEL, O. VAN DE VLOED, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

Comité d'organisation

Président: G. VERPOOTEN

Secrétaire: H. BEYERS (INAMI-RIZIV)

Expert: S. MOTTE

Membres: P. CHEVALIER, H. PROESMANS, D. SCHOORS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, J. VOISEY

INAMI: M. DE FALLEUR, A. DE SWAEF, A. MENSAERT

Groupe de bibliographie

Projet Farmaka, Gand

Préparation pratique

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion de Pharmanet, Service des Soins de Santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, avenue de Tervuren 211, 1150 Bruxelles

Réunion de consensus

5 novembre 2002

L'usage adéquat de l'héparine non fractionnée, des héparines de bas poids moléculaire et des anticoagulants oraux dans la prévention et le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse

Rapport du jury texte complet (long)

Institut national d'assurance maladie-invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

La recherche systématique de données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par le "Centrum Huisartsengeneeskunde UIA"), les textes des experts et des éventuels exemplaires supplémentaires du rapport du jury peuvent être demandés auprès de Herman Beyers, INAMI, avenue de Tervueren 211, 1150 Bruxelles (fax 02/739.77.11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be). Le rapport du jury peut aussi être consulté sur le site de l'INAMI (www.inami.fgov.be : "Dispensateurs de soins - Médecins - Données Pharmanet - Réunions de consensus").

COMPOSITION DU JURY

Représentants des médecins

Hugo D'aes (médecin généraliste)
Marc De Roose (spécialiste)
Thierry Devitgh (médecin généraliste)
Dominique Paulus (médecin généraliste - Vice-président)
Danny Schoors (spécialiste - Président)
Dirk Voet (spécialiste)

Représentants des organismes d'assurance

Marcella De Smedt
Jacques Vergucht

Représentants des pharmaciens

Jean-Pierre Delporte
Anne Verhaeghe

Représentants des praticiens de l'art infirmier

Maria Ceyskens
Caroline Defeyter

Représentant du public

Ruth Beretta

Secrétaire pendant les réunions du jury

André De Swaef

Introduction

Le mardi 5 novembre 2002, l'Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) a organisé une réunion de consensus sur l'utilisation de médicaments. Le sujet était "l'usage adéquat de l'héparine non fractionnée, des héparines de bas poids moléculaire et des anticoagulants oraux dans la prévention et le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse".

Dans la plupart des cas, la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire constituent deux aspects d'une même maladie. Dans la littérature, on utilise maintenant généralement le terme de maladie thrombo-embolique veineuse.

Les maladies thrombo-emboliques veineuses constituent une pathologie très fréquente et figurent en troisième position dans les maladies vasculaires, après les affections coronaires et cérébrovasculaires.

Elles se composent donc de deux facettes, à savoir la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire, qui sont étroitement liées l'une à l'autre. En effet, dans environ 50 % des cas de thrombose veineuse profonde, il y a aussi présence d'embolies pulmonaires bien que généralement asymptomatiques.

D'autre part, il est un fait que le diagnostic de thrombose veineuse profonde est également présent dans 80 % des cas chez les patients hospitalisés avec une embolie pulmonaire.

Pour la réalisation de ce texte de consensus, le jury s'est basé sur un large aperçu de littérature, sur une présentation publique des rapports des experts et sur un débat démocratique.

Le texte de consensus traite des aspects suivants des maladies thrombo-emboliques veineuses:

- le diagnostic de TVP et d'embolie pulmonaire ;
- les facteurs de risque de développement de TVP et d'embolie pulmonaire ;
- la prévention de la TVP (quels patients entrent en ligne de compte? Quelle stratégie?) ;
- le traitement de la TVP ;
- le traitement de l'embolie pulmonaire ;
- l'utilisation des médicaments en vue d'obtenir un effet maximal et un risque minimal.

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire. Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus.

1. Methodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé¹).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le «Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments». Cet organisme décide du choix du sujet et détermine les objectifs à atteindre.
2. Le **Comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographie, du groupe d'experts et du jury.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

3. Le **groupe bibliographie** a établi un aperçu de la littérature, sur base des publications qui ont démontré leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuves, selon les principes de l'EBM.
4. Les **experts** ont préparé un exposé, chacun sur un sujet spécifique, et l'ont présenté lors de la conférence du 5 novembre 2002. Une synthèse de ceux-ci a été mise à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et a ensuite discuté afin de faire une synthèse figurant dans le présent rapport. Les différentes discussions élaborées dans une ambiance très constructive ont conduit à une position commune formulée dans ce texte de consensus. L'objectif était de synthétiser les données scientifiques divulguées par le groupe bibliographie et les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

2. Niveaux de preuve, accordés aux conclusions

Pour élaborer ses directives, le jury a utilisé les niveaux de preuves scientifiques suivants:

- Niveau I: plusieurs RCT de qualité suffisante ou une méta-analyse de qualité suffisante
- Niveau II: 1 RCT de qualité suffisante
- Niveau III: résultats contradictoires de RCT de qualité suffisante
 - Pas de verdict possible:
 - si la question concernée a été examinée dans des RCT en double aveugle de qualité suffisante, mais sans mention de contrôle statistique des résultats;
 - si la question concernée n'a été examinée que dans des RCT en double aveugle de qualité insuffisante;
 - s'il n'a pas été trouvé de RCT en double aveugle sur la question concernée.

3. Aperçu des questions

Il a été demandé au jury, après avoir parcouru la bibliographie et entendu les experts, de formuler une réponse aux questions suivantes :

Question 1

Quels sont les facteurs de risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire?

Question 2

Comment pose-t-on le diagnostic de thrombose veineuse profonde?

Question 3

Comment pose-t-on le diagnostic d'embolie pulmonaire?

Question 4

Comment doit-on utiliser les différents médicaments pour obtenir un effet maximal à moindre risque?

Question 5

Quel est le traitement d'une thrombose veineuse profonde?

- quel est le traitement initial?
- quelle est la durée optimale du traitement initial?
- quand faut-il hospitaliser?
- quel médicament utilise-t-on pour la prévention de la récurrence et pour quelle durée?
- comment faut-il prévenir ou traiter le syndrome postphlébitique?

Question 6

Quel est le traitement d'une embolie pulmonaire?

- quel est le traitement initial?
- quelles sont les indications d'un traitement thrombolytique ?
- quel médicament utilise-t-on pour la prévention de la récurrence et pour quelle durée?

Question 7

Comment faut-il traiter une thrombose veineuse superficielle?

Question 8

Quels sont les groupes à risques chez qui un traitement préventif est recommandé?

Avec quels médicaments ou quelles autres méthodes?

Quand faut-il instaurer le traitement préventif et pour quelle durée?

Conclusions

Après l'analyse des données de la littérature, l'écoute des exposés des experts à la réunion de consensus du 5 novembre 2002 et après délibération, le jury arrive aux conclusions reprises ci-après.

1. Le diagnostic de thrombose veineuse profonde

L'anamnèse et l'examen clinique présentent une sensibilité et une spécificité trop faibles pour diagnostiquer correctement la thrombose veineuse profonde. (niveau de preuve III)

Une liste de scores basés sur l'examen clinique (comme celle qui a été proposée par Wells) fournit une contribution importante au diagnostic.

Liste de scores cliniques de Wells pour la thrombose veineuse profonde^{1,2,3}

	oui	non
• présence de cancer sous traitement ou traitement palliatif dans les 6 derniers mois	1	0
• paralysie, parésie ou jambe plâtrée, immobilisation récente du membre inférieur	1	0
• alité pendant plus de 3 jours ou grande opération dans les 4 dernières semaines	1	0
• douleur à la pression localisée sur la zone du système veineux profond	1	0
• ensemble de la jambe enflée	1	0
• enflure du péroné de + de 2 cm par rapport à jambe saine, <u>mesurer</u> 10 cm sous tubérosité	1	0
• oedème (prenant le godet) de la jambe symptomatique	1	0
• dilatation collatérale des veines (non variqueuse)	1	0

Prédisposition de thrombose à la jambe, résultat clinique du patient:

Présomption faible	=	<i>résultat clinique 0</i>
Présomption modérée	=	<i>résultat clinique 1 ou 2</i>
Présomption forte	=	<i>résultat clinique > 3</i>

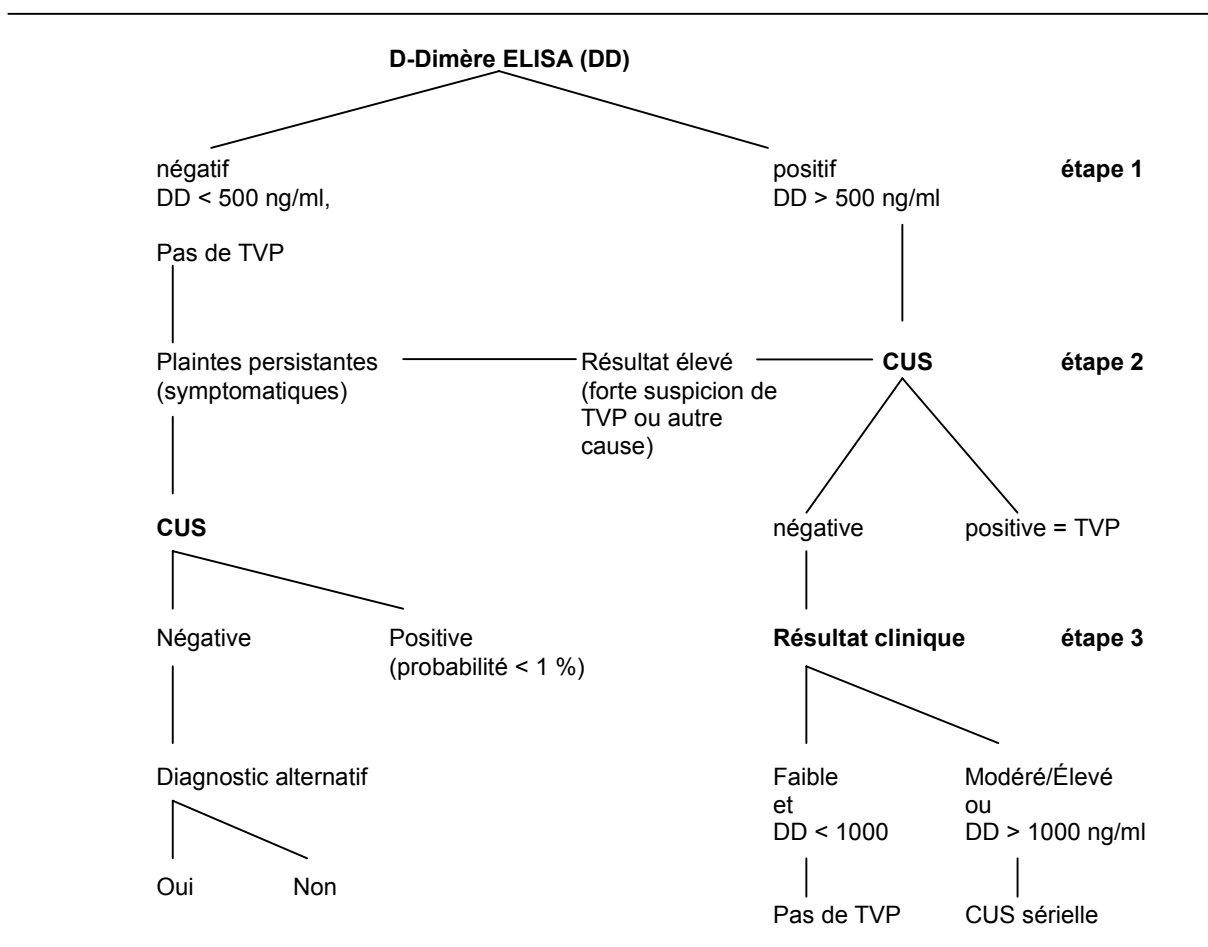
Étant donné que l'anamnèse et la clinique sont insuffisantes pour le diagnostic, des examens complémentaires sont toujours indiqués. En tant qu'examen complémentaires, nous retenons les mesures de laboratoire et les techniques d'imagerie.

Dans le test de laboratoire, la détermination du D-dimère (DD) est particulièrement importante.

Un test du D-dimère qualitatif (SimpliRed) n'est pas assez sensible pour l'exclusion de la TVP. Les tests du D-dimère turbidimétriques quantitatifs rapides (ex. Tinaquant) ne peuvent être utilisés qu'en combinaison avec un faible résultat clinique pour la TVP. Le test du D-dimère ELISA VIDAS rapide montre une sensibilité qui varie entre 98,6% et 100% pour l'exclusion de la TVP, indépendamment du résultat clinique.

Le test du D-dimère ELISA rapide semble également présenter le meilleur rapport coût-efficacité. (niveau de preuve III)

Pour les patients ambulatoires, le schéma suivant peut s'appliquer en cas de suspicion clinique d'une thrombose veineuse profonde:



Cet arbre décisionnel utilise donc la valeur du test D-dimère et le résultat d'un CUS (Compression-UltraSonographie).

Une vénographie de contraste n'est indiquée que si l'échographie n'est pas concluante.

En outre, il convient de remarquer qu'une thrombose veineuse profonde constitue une pathologie qui exige une prise en charge urgente. Si la TVP est confirmée, le traitement doit débuter sans délai compte tenu du danger d'embolie pulmonaire. Ensuite, les examens nécessaires doivent toujours être effectués dans les plus brefs délais. Une imagerie diagnostique dans les 24 heures est certainement souhaitable (niveau de preuve III).

Si le diagnostic de thrombose veineuse profonde n'est pas retenu, le traitement doit être arrêté.

Dans la phase post-opératoire immédiate, les D-dimères ne sont plus utilisables. Chez les patients non ambulatoires, le diagnostic d'une thrombose veineuse profonde est alors également basé sur une image (échographie ou phlébographie) (niveau de preuve III).

2. Le diagnostic d'embolie pulmonaire

Le diagnostic non invasif d'une embolie pulmonaire chez un patient présentant des plaintes suspectes repose sur l'anamnèse, l'examen physique et les tests de laboratoire (gaz artériels du sang, D-dimère). A l'instar du diagnostic de thrombose veineuse profonde, il existe également des listes de scores pour le diagnostic clinique de l'embolie pulmonaire.

Liste abrégée de scores cliniques de Wells pour l'embolie pulmonaire⁴

Critères	Résultat
Symptômes et signes cliniques de TVP	3
Embolie pulmonaire au moins aussi probable qu'un diagnostic alternatif	3
Fréquence cardiaque > 100 par minute	1.5
Immobilisation récente ou opération dans les 4 semaines précédentes	1.5
Antécédents de TVP objectivée et/ou d'embolie pulmonaire	1.5
Hémoptysie	1
Tumeur maligne < 6 mois (pendant le traitement curatif ou palliatif)	1

Prédisposition d'embolie pulmonaire, résultat clinique du patient

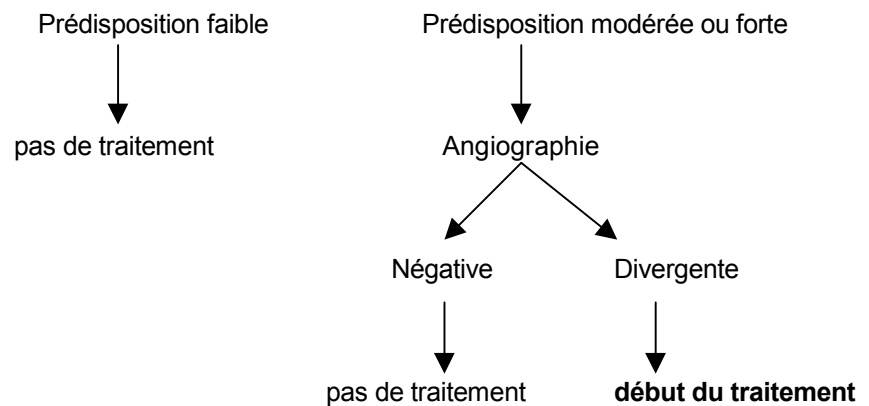
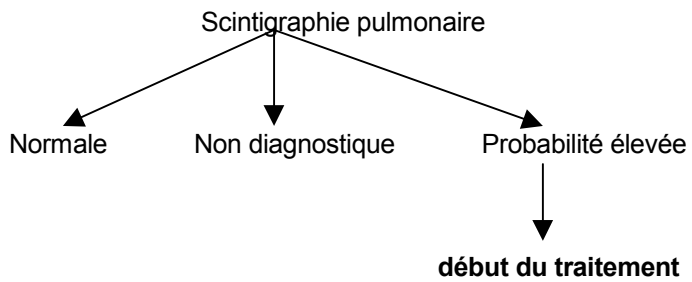
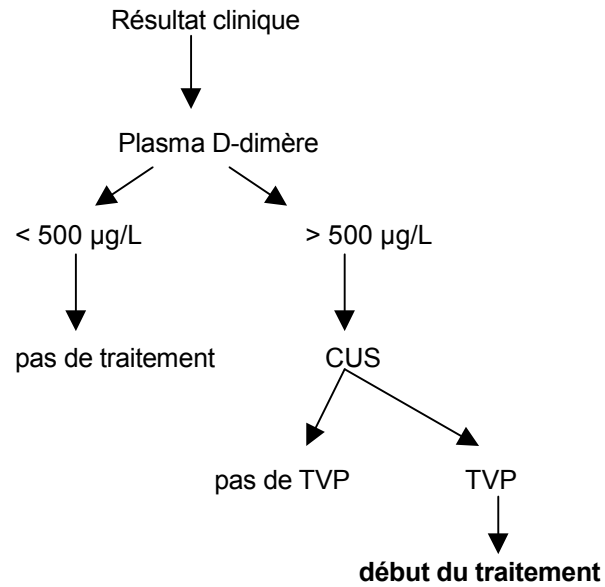
Présomption faible	=	<i>résultat</i> ≤ 2
Présomption modérée	=	<i>résultat</i> 2 à 6
Présomption forte	=	<i>résultat</i> > 6

En ce qui concerne le diagnostic et le traitement, l'arbre de décision, tel que présenté par la Société Européenne de Cardiologie 2000, est considéré comme le meilleur. Dans cet arbre de décision, une compression ultrasonographie (CUS) est effectuée en cas de valeur D-dimère accrue, suivie au besoin par un scanner des poumons.

En fonction de la clinique, le scanner des poumons (scintigraphie) peut quand même être réalisé avant la CUS. Dans certains centres, un CT scan spirale remplacera le scanner des poumons et/ou l'angiographie pulmonaire.

Arbre de décision concernant le diagnostic et le traitement de l'embolie pulmonaire

Suspicion clinique d'embolie pulmonaire non massive



3. Facteurs de risque des affections thrombo-emboliques veineuses. Groupes à risque entrant en ligne de compte pour un traitement préventif

Dans les maladies thrombo-emboliques veineuses, on distingue 2 formes, à savoir une forme idiopathique (sans facteur de risque évident) et une forme secondaire où un ou plusieurs facteurs de risque peuvent être démontrés.

Les facteurs qui favorisent la survenue d'une thrombose veineuse profonde sont résumés dans la triade classique de Virchow:

- endommagement de l'endothélium de la veine (à la suite d'un traumatisme, d'une intervention endovasculaire (cathéter), d'une intervention chirurgicale, etc.);
- stase veineuse: insuffisance veineuse, immobilisation prolongée, plâtre, insuffisance cardiaque, hémiplégie,...;
- une coagulabilité accrue ou une thrombophilie.

Le risque de thrombose veineuse profonde est déterminé par un risque lié au patient et par le type d'intervention.

1. Le risque lié au patient⁵

Dans la catégorie de facteurs de risque liés aux patients, l'on distingue les facteurs de risque héréditaires et acquis. Certains facteurs de risque présentent une étiologie mélangée tandis que l'étiologie d'autres facteurs reste floue. Tous ces facteurs de risque figurent dans le tableau ci-dessous.

héréditaire	acquis	mélangé / inconnu
	<i>persistant</i>	
déficit en antithrombine	âge	hyperhomocystéinémie
déficit en protéine C ou S	thrombo-embolie antérieure	facteur élevé VIII, IX, XI
facteur V Leiden	anticorps antiphospholipides	résistance APC
prothrombine G20210A	malignité	(autre que par
(groupe sanguin ABO)	maladie myéloproliférative	facteur V Leiden)
	obésité	dysfibrinogénémie
	<i>transitoire</i>	
	chirurgie, traumatisme	
	immobilisation	
	grossesse, post-partum	
	contraceptifs oraux	
	substitution hormonale	

2. Le risque opératoire⁶

D'un point de vue schématique, nous pouvons subdiviser le risque thrombo-emboligène lors d'une intervention chirurgicale en trois niveaux :

	TVP distale	TVP proximale	Embolie pulmonaire fatale
Intervention à risque élevé	40 – 80 %	10 – 30 %	1 – 5 %
Intervention à risque modéré	10 – 40 %	2 – 10 %	0,1 – 0,8 %
Intervention à faible risque	< 10 %	< 1 %	< 0,01 %

Le tableau ci-dessous esquisse le risque (sans prévention) selon la problématique médicale ou le type de chirurgie.

Les événements et interventions en gris clair présentent un risque modéré, ceux en gris foncé présentent un risque élevé de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire.

	TVP distale	TVP prox.	OP	OP fatale
Chirurgie générale	19 %	7 %	1,6 %	0,9 %
Chirurgie gynécologique	16 %			
Fracture de la jambe + immobilisation	19 %	5 %		1 %
Infarctus du myocarde	18 – 30 %			
Maladie médicale aiguë avec immobilisation	15 %	5 %	0,7 %	0 %
Prothèse de la hanche	45 – 57 %	23 – 36 %	0,7 – 3 %	0,4 – 1 %
Prothèse du genou	40 – 84 %	9 – 20 %	1,8 – 7 %	0,2 – 0,7 %
Fracture de la hanche	30 – 60 %	17 – 36 %	4,3 – 24 %	3,6 – 12,9 %
Traumatisme de la colonne vertébrale	67 – 90 %	17 – 35 %		
Accident vasculaire cérébral	55 %			

Le risque de thrombose veineuse profonde n'est pas seulement présent à l'hôpital. Diverses études démontrent en effet que les nombreux événements thrombo-emboliques se présentent après la fin de l'hospitalisation du patient (en moyenne le 24^e jour). Ces données plaident dès lors pour une prophylaxie plutôt prolongée (par ex. jusqu'à 30 jours après l'intervention).

3) Le risque global

Lors de la détermination du risque global d'apparition d'une maladie thrombo-embolique veineuse, il convient dès lors de tenir compte aussi bien du risque lié au patient qu'au type d'intervention. Ainsi, une intervention à faible risque chez un patient présentant un risque élevé impliquera quand même un risque global modéré ou élevé.

Globalement, on peut évaluer le risque comme suit:

Risque	TVP distale	TVP proximale	Embolie pulmonaire symptomat.	Embolie pulmonaire mortelle
Faible risque: chirurgie mineure, patient < 40 ans, sans facteur de risque	2 %	0,4 %	0,2 %	0,002 %
Risque accru modéré: -chirurgie mineure + facteurs de risque -chirurgie non majeure, 40-60 ans, sans facteur de risque -chirurgie majeure, < 40 ans, sans facteur de risque	10 – 20 %	2 – 4 %	1 – 2 %	0,1 – 0,4 %
Risque accru: -chirurgie non majeure, > 60 ans ou présence de facteurs de risque -chirurgie majeure, > 40 ans ou présence de facteurs de risque	20 – 40 %	4 – 8 %	2 – 4 %	0,4 – 1 %
Risque accru important: -chirurgie majeure, > 40 ans et avec des antécédents de TVP, de cancer ou de thrombophilie -arthroplastie de la hanche ou du genou, fracture de la hanche -traumatisme important -traumatisme de la colonne vertébrale	40 – 80 %	10 – 20 %	4 – 10 %	0,2 – 5 %

Il n'existe pas de données de la littérature validées sur le risque lié à l'immobilisation pendant les vols de longue distance ("syndrome de la classe économique"). On peut toutefois supposer que les vols de longue distance augmentent le risque de thrombose veineuse profonde chez les patients présentant un risque élevé. (niveau de preuve III)

4. Le traitement préventif de la thrombose veineuse profonde

1) Chirurgie générale, orthopédique et traumatologique

L'application d'une prophylaxie généralisée à partir d'un certain niveau de risque d'embolie pulmonaire semble la manière la plus efficace et la plus rentable pour éviter l'embolie pulmonaire périopératoire.

Pour la détermination du risque, il convient donc de tenir compte du risque lié au patient et du type de chirurgie (cf. plus haut, partie 3).

Les patients présentant un faible risque ne doivent pas nécessairement recevoir une prophylaxie spécifique, mais bien le conseil d'être à nouveau mobiles le plus rapidement possible.

Chez les patients présentant un risque modéré et chez ceux présentant un risque élevé, il y a certainement une place pour l'usage de l'héparine non fractionnée (HNF) ou des héparines de bas poids moléculaire (HBPM). En raison de la simplicité d'utilisation (pas besoin de déterminer le temps de thromboplastine partielle activée (TTPA)), la préférence est donnée aux HBPM. (niveau de preuve II)

La dose prophylactique diffère toutefois selon que le patient appartient à un groupe à risque modéré ou élevé.

Schémas de dosage prophylactique des HBPM en cas de risque modéré ^{7,8}

HBPM	unités producteur	unités anti-Xa (1)
Nadroparine (Fraxiparine)	7500 IC E	2850
Enoxaparine (Clexane)	20 mg	2000
Daltéparine (Fragmin)	2500 E	2500
Tinzaparine (Innohep)	50 E/kg	3500

Schémas de dosage prophylactique des HBPM en cas de risque élevé ^{7,8}

HBPM	unités producteur	unités anti-Xa (1)
Nadroparine (Fraxiparine)	150 IC E/kg ⁽²⁾	4000
Enoxaparine (Clexane)	40 mg	4000
Daltéparine (Fragmin)	5000 E	5000
Tinzaparine (Innohep)	4500 E	4500

(1) Unités anti-Xa internationales (calculées pour un poids corporel de 70 kg)

(2) 100 IC E/kg pour les 3 premiers jours

En ce qui concerne la durée optimale du traitement préventif, il n'existe pas d'unanimité dans la littérature. Les experts ne sont pas non plus en mesure de fournir une réponse claire. La plupart des études ont adopté une durée de prévention s'étalant de 7 à 10 jours. Dans la pratique clinique, cela signifie donc que les patients reçoivent la prophylaxie jusqu'à la fin de leur hospitalisation. Comme susmentionné, un certain nombre de maladies thromboemboliques veineuses apparaissent après la sortie de l'hôpital. Certains suggèrent qu'un traitement préventif soit poursuivi de préférence aussi au domicile, jusqu'à une durée totale de traitement de 30 jours. (niveau de preuve III).

En Europe, l'habitude est de commencer la thérapie préventive 12 heures avant l'intervention, tandis qu'aux États-Unis cette dernière n'est effectuée qu'après l'opération (12 à 48 heures après). Il n'existe pas de différence évidente entre ces deux types de pratique.

Le début périopératoire du traitement (donc moins de 12 heures avant ou après l'intervention) présente une efficacité semblable avec toutefois un risque d'hémorragie plus élevé⁹. Une anesthésie loco-régionale (spinale, épidurale) exige une large période entre l'administration de l'HBPM et la ponction lombaire ou l'enlèvement du cathéter¹⁰.

Avec certaines interventions orthopédiques majeures (prothèse du genou et de la hanche), le fondaparinux présente, par comparaison à l'HBPM, un plus grand effet préventif sur l'apparition d'une thrombose veineuse profonde démontrée iconographiquement. Il n'existe toutefois pas de différence ni au niveau de la prévention de l'embolie pulmonaire ni au niveau de la mortalité. L'amélioration de l'effet préventif observé avec le fondaparinux s'accompagne toutefois d'une tendance accrue à l'hémorragie¹¹.

2) Les maladies médicales

En ce qui concerne la prévention des maladies thromboemboliques veineuses chez les patients atteints d'affections médicales, il existe beaucoup moins de données validées. Les données de la littérature se limitent aux patients hospitalisés pour une aggravation de l'insuffisance cardiaque et pour une insuffisance respiratoire aiguë.

En tout cas, la durée du traitement préventif doit être limitée à la durée de la phase aiguë de la maladie médicale. En effet, seule la poussée aiguë semble s'accompagner d'un risque temporairement accru de TVP^{12,13,14}.

Il existe également un consensus sur le fait que les données actuelles démontrent qu'il n'y a pas de place pour l'usage des HBPM chez les patients chroniques stables, ni par conséquent chez les patients peu mobiles ou alités soignés à domicile. Chez ce groupe de patients, des mesures non pharmacologiques sont surtout indiquées.

La mesure préventive à préférer lors des vols de longue distance n'est actuellement pas du tout claire. Dans un premier temps, les mesures non pharmacologiques semblent indiquées (promenades fréquentes, bas de soutien élastiques). Un traitement par une HBPM ne peut être envisagé que chez les patients à haut risque (niveau de preuve III).

5. Le traitement de la thrombose veineuse profonde

Le traitement d'une thrombose veineuse profonde vise à :

- éviter l'extension du thrombus
- diminuer la morbidité liée au syndrome post-phlébitique
- diminuer la morbidité et la mortalité liées à une éventuelle embolie pulmonaire
- éviter la récurrence d'une nouvelle thrombose veineuse profonde

Ces objectifs doivent être atteints par un traitement présentant le moins d'effets secondaires possibles.

Vu la possibilité d'embolie pulmonaire, ce traitement doit être commencé rapidement.

Le traitement pharmacologique d'une thrombose veineuse profonde est une thérapie par anticoagulation. Étant donné que les anticoagulants oraux ne sont efficaces qu'après quelques jours, cette période doit être comblée par une thérapie fonctionnant rapidement. Le choix se pose ici entre l'héparine non fractionnée (HNF) et les héparines de bas poids moléculaire.^{15,16,17}

1) Traitement d'attaque¹⁸

Héparine (UFH) 5000 UI in bolus IV

Suivie par ou perfusion continue de 18 à 20 UI/kg/h
 ou 17 500 UI/12h SC

ou

HBPM SC selon le poids (1 ou 2 fois par jour)

Enoxaparine (Clexane®)	1 mg (100 UI)/kg/12h 1.5 mg (150 UI)/kg/24 h
Daltéparine (Fragmin®)	100 UI/kg/12h 200 UI/kg/24h
Nadroparine (Fraxiparine®)	85 UI/kg/12h (0.1 cc/10kg/12h)
Nadroparine (Fraxodi®)	170 UI/kg/24h (0.1 cc/10kg/24h)
Tinzaparine (Innohep®)	175 UI/kg/24h

En cas de traitement par HNF, la dose doit donc être adaptée à la valeur du TTPA. La valeur à atteindre constitue une valeur du TTPA qui est de 1,5 à 2 fois la valeur normale. Lors du début du traitement, la valeur du TTPA doit être contrôlée toutes les 6 heures.

Les HBPM présentent l'avantage que les dosages du TTPA ne sont pas nécessaires, ce qui augmente dès lors leur simplicité d'utilisation (et est économique).

En outre, il existe un consensus selon lequel une thrombose veineuse profonde ne requiert pas d'hospitalisation en soi. Un traitement ambulatoire par les HBPM est alors plus aisé qu'un traitement par l'héparine non fractionnée.

Il existe également un consensus selon lequel la préférence va aux HBPM pour ce qui est du traitement pharmacologique de la thrombose veineuse profonde.

Aucune donnée ne démontre des différences entre les HBPM sur le plan clinique. Il n'existe pas non plus de différence d'efficacité entre une administration une fois ou deux par jour.

2) Traitement d'entretien

Pour le traitement d'entretien, seul un traitement par anticoagulant oral est indiqué.

En Belgique, il existe 3 molécules disponibles: l'acénocoumarol (Sintrom®), la fenprocoumone (Marcoumar®) et la warfarine (Marevan®).

La warfarine (demi-vie de 40 heures) reste la plus utilisée dans la littérature (principalement des études des Etats-Unis). D'un autre côté, sa demi-vie se situe entre celle du fenprocoumon (140 heures) et celle de l'acénocoumarol (11 heures). L'administration de cette dernière molécule exige donc un suivi plus approfondi (à savoir le contrôle TTPA), mais facilite le contrôle des effets secondaires (hémorragies dans le cas présent).

Étant donné que l'efficacité des 3 molécules est identique, on laisse le choix du produit au médecin, sur la base des connaissances et de l'expérience qu'il a acquises avec la molécule.

L'anticoagulation orale est commencée entre le 1er et le 5e jour suivant le début du traitement par l'héparine. Une dose de charge n'a pas de sens. À partir du 3e jour des contrôles quotidiens de la valeur de l'INR (« international normalized ratio »; ratio normalisé international) sont effectués. L'objectif est d'atteindre une valeur entre 2 et 3.

Le traitement par l'héparine (non fractionnée ou HBPM) peut être arrêté si la valeur de l'INR se situe dans les limites thérapeutiques (2 et 3) pendant 2 journées consécutives.

Combien de temps le traitement d'entretien par anticoagulants oraux doit-il être poursuivi? Il n'existe pas de consensus à ce sujet dans la littérature.¹⁹

Voici une proposition:

1er épisode + risque corrigeable:	3 à 6 mois
1er épisode + risque permanent (ou inconnu)	min. 6 mois
en cas de récurrence, de cancer, de déficit en antithrombine, de présence d'anticorps antiphospholipides	> 1 an

Néanmoins, dans certains cas, une durée de traitement plus courte est possible (de 6 à 12 semaines), par exemple lors d'une TVP distale isolée post-chirurgicale.

Après la durée de traitement prévue (3 mois, 6 mois, 1 an), le traitement par anticoagulants oraux peut être arrêté, sans période de sevrage préalable. En effet, les arguments sont insuffisants pour recommander une diminution progressive du traitement par anticoagulants oraux.

Il existe donc un consensus selon lequel le traitement d'entretien d'une thrombose veineuse profonde est basé sur un traitement par anticoagulants oraux. Il convient de déconseiller la poursuite des HBPM dans la phase d'entretien.

Les inconvénients d'un usage prolongé de l'HBPM au cours de la phase d'entretien du traitement de la TVP sont les suivants :

- risque d'accumulation avec un risque d'hémorragies plus important
- moins de confort pour le patient (injection journalière)
- frais plus élevés
- nécessité d'un contrôle du nombre de thrombocytes (lors des quatre premières semaines)

3) Syndrome post-phlébitique

Il est seulement suffisamment prouvé que le port de bas de soutien élastiques dès le début de la thrombose veineuse, et ce pendant une période de 2 ans, permet d'éviter le syndrome post-phlébitique.

6. Le traitement de la thrombose veineuse superficielle

Une thrombose veineuse superficielle apparaît dans 75 % des cas à hauteur d'un vaisseau variqueux et généralement sur le trajet de la veine saphène.

Dans la majorité des cas, le patient mentionne des plaintes de chaleur et de douleur locale. Lors de l'examen clinique, on peut palper un nodule ou une corde, en concordance avec le trajet thrombosé.

En ce qui concerne le traitement, il existe peu de données basées sur les preuves.

En tous cas, il n'existe actuellement absolument aucune indication pour un traitement par héparine non fractionnée ou par héparine de bas poids moléculaire chez les patients atteints d'une thrombose veineuse superficielle.

Le traitement proposé par les experts est empirique ²⁰:

Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens pendant 8 à 15 jours
Bas de contention élastiques
Mobilisation

Il existe un cas caricatural où la chirurgie a la préférence : lors d'une thrombose veineuse superficielle de la veine saphène étendue qui arrive à la crosse. Dans ce cas, une extension de la thrombose vers le lit vasculaire veineux situé plus en profondeur s'avère possible, avec en conséquence un risque d'embolie pulmonaire. Dans un tel cas, une ligature de la crosse de la veine saphène est conseillée.

7. Le traitement de l'embolie pulmonaire

1) Traitement d'attaque

En cas de diagnostic d'embolie pulmonaire, le patient est toujours hospitalisé. La gravité de l'embolie pulmonaire ne peut pas toujours être évaluée de manière précise sur base des données cliniques seules et le risque de décès est réel.

Le traitement non pharmacologique est non spécifique. Les données ici sont identiques aux données qui ont déjà été écrites dans le traitement de la thrombose veineuse profonde.

Le traitement pharmacologique optimal dépend de l'état hémodynamique des patients. Leur traitement sera envisagé différemment selon qu'ils sont atteints d'une embolie pulmonaire non massive, d'une embolie pulmonaire massive ou d'un état intermédiaire.

L'embolie pulmonaire non massive

La plupart des données de la littérature plaident pour un traitement par héparine non fractionnée intraveineuse, suivi par une anticoagulation orale. La préférence est donc accordée à ce traitement¹⁸.

Schéma de l'héparine

Bolus IV 5000 UI, suivi par

ou une perfusion continue d'héparine 18 à 20 UI/kg/heure
ou une injection SC de 17 500 UI toutes les 12 heures

et des adaptations de doses selon la valeur du TTPA (valeur à atteindre: 1,5 à 2,5 x la valeur normale)

Quelques études suggèrent que les HBPM sont au moins aussi efficaces que le traitement par héparine non fractionnée. En outre, les HBPM semblent ne pas différer entre elles^{21,22}. Toutefois, seule la notice explicative scientifique de l'Innohep® mentionne actuellement l'indication d'embolie pulmonaire.

L'embolie pulmonaire massive²³

En cas d'embolie pulmonaire massive, la préférence est accordée à un traitement thrombolytique. Divers schémas sont disponibles. Il n'y a pas de preuve de supériorité d'un schéma par rapport à un autre.

Le groupe intermédiaire (patients présentant une dysfonction du ventricule droit)¹⁸

Dans ce groupe, on peut envisager un traitement par thrombolyse, bien que les avantages par rapport à un traitement par héparine IV soient faibles. Il faut certainement peser les inconvénients (éventuellement importants) d'un traitement thrombolytique par rapport aux avantages (assez limités).

Schémas de thrombolyse en cas d'embolie pulmonaire

Streptokinase	250 000 UI en 30 minutes, suivis par une perfusion avec 100 000 UI par heure (pendant 24 à 72 heures) ou 1 500 000 UI en 2 heures
Urokinase	4 400 UI/kg en 20 minutes, suivis par une perfusion avec 4 400 UI/kg/heure (pendant 24 à 72 heures)
rt-PA (Actilyse®)	100 mg en 2 heures ou 10 mg bolus (10 min) suivis par 90 mg en 2 heures

Ce consensus ne traite pas de la place de la chirurgie et de l'installation d'un filtre de la veine cave.

2) Le traitement d'entretien

Le traitement d'entretien est conseillé en prévention de nouvelles thrombo-embolies veineuses. Le traitement d'entretien n'a aucun effet sur la mortalité.

Pour le traitement d'entretien, seul un traitement par anticoagulant oral est indiqué. Comme déjà mentionné pour le traitement de la thrombose veineuse profonde, le choix s'offre entre 3 molécules: la warfarine (Marevan®), l'acénocoumarol (Sintrom®) et la fenprocoumone (Marcoumar®). Les différences entre les 3 molécules ont déjà été abordées dans le traitement de la thrombose veineuse profonde.

L'anticoagulation orale est commencée entre le 1er et le 5e jour suivant le début du traitement par héparine. Une dose de charge n'est pas conseillée. À partir du 3e jour, des contrôles quotidiens de la valeur de l'INR sont requis. L'objectif est d'atteindre une valeur comprise entre 2 et 3. Le traitement par héparine (HNF ou HBPM) peut être arrêté si la valeur de l'INR se situe dans les limites thérapeutiques (2 et 3) pendant 2 jours consécutifs.

Combien de temps le traitement par anticoagulants chroniques doit-il être poursuivi? Il n'existe pas de consensus à ce sujet dans la littérature.

Voici une proposition:

1er épisode + risque corrigeable:	3 à 6 mois
1er épisode + risque permanent (ou inconnu)	min. 6 mois
en cas de récurrence, en cas de cancer, en cas de déficit en antithrombine, en cas de présence d'anticorps antiphospholipides	> 1 an

On ne peut se prononcer sur la question de savoir quand un patient souffrant d'embolie(s) pulmonaire(s) peut être mobilisé. Les données de la littérature à ce sujet sont pratiquement inexistantes. Dans la plupart des études sur la mobilisation, seuls les patients atteints de thrombose veineuse profonde sont inclus; ceux atteints d'embolie pulmonaire ont été systématiquement exclus.

Il semble logique qu'un patient puisse être mobilisé dès qu'il est anticoagulé de manière adéquate (2^e jour).^{24,25,26}

8. Effet maximal / risque minimal de l'héparine non fractionnée, des HBPM et des anticoagulants oraux²⁷

1) Héparine non fractionnée et HBPM

Effets secondaires

Risque hémorragique

Les facteurs les plus fréquents qui augmentent le risque d'hémorragie sont la co-morbidité (par exemple l'ulcère gastrique, l'insuffisance rénale), une intervention chirurgicale, un traumatisme récent, une association thérapeutique avec l'acide acétylsalicylique et les AINS, l'âge, ...

Thrombocytopénie

La thrombocytopénie survient dans environ 5% des cas.

Effets métaboliques

L'hyperkaliémie est souvent de nature temporaire et réversible lors de l'arrêt de la thérapie.

Nécrose de la peau

Celle-ci survient généralement à hauteur du site d'injection sous-cutanée de l'héparine ou de l'HBPM, mais est également susceptible d'apparaître à un autre endroit ou après une administration intraveineuse. D'autres réactions cutanées à hauteur du site d'injection (nodules érythémateux, plaques eczématiformes), ainsi que des urticaires ont été rapportés.

Ostéoporose

L'incidence exacte de l'ostéoporose induite par l'héparine et l'HBPM reste incertaine mais se situe sans aucun doute en dessous des 5% et survient en principe uniquement après un usage de plusieurs mois.

Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité peuvent se manifester de manière très variée : conjonctivites, rhinites, asthme, cyanose, dyspnée, fièvre, tremblements, œdème de Quincke et choc anaphylactique.

Résistance à la thérapie

Le début du traitement voit souvent apparaître une résistance à l'héparine.

Cette dernière disparaît dès saturation des sites de liaison et de la neutralisation de l'héparine. Un suivi dès le début s'avère indispensable.

Groupes de patients présentant un risque accru d'effets secondaires en cas de traitement par héparine non fractionnée / par HBPM

Le risque hémorragique est plus élevé chez les patients suivants

- sexe féminin
- grossesse et post-partum 6 semaines
- patients cachectiques
- obésité morbide (BMI > 35 kg/m²)
- âge avancé
- hypertension non corrigée
- insuffisance rénale
- insuffisance hépatique
- dyscrasie hémorragique constitutionnelle ou acquise
- patients qui prennent simultanément des anticoagulants oraux ou des médicaments influençant la fonction des plaquettes (entre autres acide acétylsalicylique, AINS, dextran).

Obésité / Cachexie

L'activité anti-Xa et le risque hémorragique lié sont en corrélation avec le BMI et non avec le poids corporel. On devrait dès lors adapter la dose des HBPM au BMI plutôt qu'au poids corporel.

Surtout chez les patients présentant un poids corporel extrêmement faible (< 40 kg) ou élevé (> 150 kg), des adaptations de dose sont nécessaires. Au mieux, la dose est adaptée à l'activité anti-Xa (déterminée 4 heures après l'injection). En cas d'obésité morbide, on ne dépasse pas une dose de 12 500 U anti-Xa / 12 heures.

Grossesse

En dépit du fait que les patientes enceintes soient davantage sujettes à des hémorragies, un traitement par HNF reste le traitement de référence, aussi bien en phase aiguë que chronique. Il n'y a pas de passage transplacentaire de l'HNF et le nouveau-né ne court aucun risque tératogène ou hémorragique. Un risque hémorragique au niveau de l'interface utéro-placentaire a bien été rapporté.

Par mesure de précaution et vu le manque d'expérience, l'usage des HBPM est déconseillé durant le 1er trimestre de la grossesse. Pendant les 2e et 3e trimestres de la grossesse, les HBPM peuvent être administrées en toute sécurité.

Insuffisance rénale

Il existe peu de données sur l'usage des HBPM chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-60ml/min, selon la formule de Cockcroft), la dose doit être adaptée selon les contrôles de l'activité anti-Xa.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30ml/min), l'usage des HBPM est déconseillé. Ici, l'HNF obtient la préférence.

Chez les patients en hémodialyse, on peut toutefois utiliser les HBPM. En effet, le temps de demi-vie des HBPM chez les patients en hémodialyse est égal à celui des patients qui présentent une fonction rénale normale.

Recommandations pour le traitement

Évaluation de la fonction rénale avant de commencer le traitement. En cas d'insuffisance rénale sévère, une adaptation de la dose est donc nécessaire.

Les plaquettes sanguines doivent toujours être contrôlées le 1er jour et par la suite au moins une fois par semaine, et ce, pendant toute la durée du traitement en cas d'usage de l'HNF ainsi que des HBPM. Un effet sur les plaquettes du sang est défini comme une forte diminution des plaquettes sanguines, et non comme une diminution des plaquettes sous une certaine valeur.

Nécessité de suivre la kaliémie, surtout chez les patients à risque (insuffisance rénale chronique, diabète, traitements simultanés pouvant augmenter la kaliémie).

Mesures en cas de surdosage

L'héparine non fractionnée

En cas d'hémorragie ou de risque hémorragique accru, on peut neutraliser l'héparine au moyen d'une injection IV de protamine; 1 mg neutralise 100 UI d'héparine.

Vu les effets secondaires, la protamine n'est pas systématiquement utilisée.

Les HBPM

L'effet anticoagulant peut être inhibé par la protamine. La prolongation induite de la durée de coagulation est complètement neutralisée, mais l'activité anti-Xa ne l'est que partiellement. 1 mg de protamine inhibe l'effet de 100 UI anti-Xa de daltéparine, de 100 UI anti-Xa d'énoxaparine, de 160 anti-Xa de nadroparine et de 100 UI anti-Xa de tinzaparine. Étant donné que l'activité anti-Xa globale n'a pas été neutralisée, un certain effet antithrombotique persistera toujours.

2) Les anticoagulants oraux

Effets secondaires

Risque hémorragique

Il existe une forte corrélation entre l'intensité du traitement et le risque d'hémorragies.

Nécrose de la peau

La nécrose de la peau est un effet secondaire rare mais grave et survient généralement après 3 à 5 jours de traitement.

Interactions

Compte tenu de l'importante liaison aux protéines, les interactions avec d'autres produits pharmaceutiques sont très fréquentes. La thyrotoxicose, les affections et infections rénales peuvent également influencer la liaison aux protéines ainsi que l'efficacité des anticoagulants oraux.

Groupes de patients présentant un risque en cas de traitement par anticoagulants oraux

Grossesse

Étant donné que les dérivés de la coumarine peuvent provoquer des malformations congénitales de l'embryon, on ne peut utiliser ces médicaments durant la grossesse. Dans leurs années de reproduction, les femmes doivent prendre des mesures contraceptives pendant un traitement par coumarine.

Les composants des coumarines passent dans le lait maternel, mais en quantités si minimes que des effets indésirés sur le nourrisson ne sont pas à craindre. Par mesure de précaution, il est toutefois conseillé d'administrer au nourrisson, à titre prophylactique, 1 mg de vitamine K par semaine.

Mesures en cas de surdosage

En cas d'hémorragie, les mesures suivantes sont requises, en fonction de la gravité:

- diminuer la dose ou interrompre l'administration
- contrôler les interactions avec l'alimentation et/ou les médicaments
- administrer de la vitamine K (en fonction de la gravité de l'hémorragie): vitamine K per os (2 à 5 mg) ou vitamine K par voie intraveineuse (1 à 10 mg, pas plus d'1 mg par minute). Une dose quotidienne de maximum 40 mg ne peut être dépassée. La vitamine K ne peut être administrée par voie intramusculaire.
- on peut utiliser des concentrés de plasma frais congelé ou du sang total frais en cas d'hémorragies constituant une menace pour la vie (en remplacement des facteurs de coagulation manquants II, VII, IX et X).

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Sur la base de l'anamnèse et de la clinique, on peut distinguer des groupes à risque pour la survenue d'une maladie thrombo-embolique. Chez les patients présentant un risque modéré ou élevé, une stratégie préventive est certainement indiquée.

Un traitement par héparine est supérieur comme mesure préventive. Vu leur simplicité d'utilisation, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont considérées comme la meilleure thérapie.

Dans le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, on distingue un traitement d'attaque et un traitement d'entretien.

En cas de thrombose veineuse profonde, la préférence est donnée aux HBPM pour le traitement d'attaque vu leur simplicité d'utilisation et la possibilité d'un traitement à domicile.

Le traitement d'entretien des maladies thrombo-emboliques veineuses repose sur l'anticoagulation orale. Le traitement correct des patients par anticoagulants oraux peut être difficile. Le résultat thérapeutique est influencé par de nombreuses variables, de sorte qu'il n'est pas toujours évident d'atteindre le rapport optimal entre efficacité et sécurité.

Cet équilibre délicat entre un risque minimal de processus thrombo-embolique d'une part et un risque hémorragique minimal d'autre part, ne peut être obtenu que grâce à un suivi optimal du patient. Diverses parties concernées jouent ici un rôle crucial: le patient, le praticien de l'art infirmier, le médecin de famille, le médecin spécialiste, le laboratoire clinique, le pharmacien, l'hôpital, etc.

Les HBPM n'ont pas de place dans le traitement d'entretien des maladies thrombo-emboliques veineuses, ni dans la prophylaxie des processus thrombo-emboliques en cas d'affections médicales chroniques (telles que l'alitement).

RECOMMANDATIONS POUR LES FIRMES PHARMACEUTIQUES

Uniformité de la notice scientifique.

Uniformité des schémas de dosage (mg/kg, I.U./kg, I.E./kg, I.E. anti-Xa PH. Eur, I.E. anti-Xa IC, etc.).

LIMITATIONS

Thrombose veineuse profonde chez l'enfant: quelle adaptation des doses?

Thrombose veineuse profonde des membres supérieurs

Traitement chirurgical des thromboses veineuses profondes / embolies pulmonaires aiguës

Placement d'un filtre sur la veine cave

Syndrome post-phlébitique

Prévention non pharmacologique des affections thrombo-emboliques

Références

1. Michiels JJ, Freyburger G., van der Graaf F., Janssen MCH, Oortwijn W., van BeekEJR Strategies for the safe and effective exclusion and diagnosis of deep vein thrombosis by the sequential use of clinical score, D-dimer testing and compression ultrasonography. *Sem Thromb Hemostas* 2000;26:657-667
2. Wells P. , Hirsh J., Anderson DR., et al. Accuracy of clinical assessment of deep vein thrombosis. *Lancet* 1995;345: 1326-1330
3. Wells P. , Anderson DR., Bormanis J. et al. Value of assessment of pre-test probability of deep vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795-1798
4. Wells P. , Anderson DR., Rodger M., Stiell I., Dreyer JF., Barnes D., Forgie M., Kovacs G., Ward J., Kovacs M. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and a D-Dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135:98-107
5. "L'usage adéquat de l'héparine non fractionnée, des héparines de bas poids moléculaire et des anticoagulants oraux dans la prévention et le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse" réunion de consensus
Verhaeghe R."Preventiestudies, beoordelingscriteria en resultatenalgemene, orthopedische en traumatologische heekunde", 5 november 2001 , RIZIV
6. "L'usage adéquat de l'héparine non fractionnée, des héparines de bas poids moléculaire et des anticoagulants oraux dans la prévention et le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse" réunion de consensus
Ph. Hainaut, "Epidemiologie et pathogenie de la maladie thromboembolique veineuse", 5 november 2001 , RIZIV
7. Nicolaïdes AN, Breddin HK, Fareed J et al. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement: guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol* 2001; 20: 1-37
8. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 199:132S-175S
9. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Buller HR. Preoperative of postoperative start of prophylaxis with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med* 2002; 162:1451-1456
10. Anonymous. Belgian guidelines concerning drug induced alterations of coagulation and central neuraxial anaesthesia. *Acta Anaest Belg* 2000; 51:101-10
11. Bounameaux H, Perneger T. Fondaparinux: a new synthetic pentasaccharide for thrombosis prevention. *Lancet* 2002;359: 1710-1711.
12. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al. A comparison of enoxiparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Eng J Med* 1999;341:793-800
13. Bergmann JF, Caulin C. Heparin prophylaxis in bedridden patients. *Lancet* 1996; 348: 205-206
14. Gardlund B. Randomised controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. *Lancet* 1996;347:1357-1361
15. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism, a controlled trial. *Lancet* 1960;i:1309-1312

16. Levine M, Gent M, Hirsh J; et al. A comparison of low-molecular-weight heparine administered primery at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 677-681
17. Koopman MMW, Pradoni P, Piovella F et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin adminstered in the hospital as compared with subcutaneous low-moleculair-weight heparin adminstered at home. *N Engl J Med* 1996; 334: 682-687
18. "L'usage adéquat de l'héparine non fractionnée, des héparines de bas poids moléculaire et des anticoagulants oraux dans la prévention et le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse" réunion de consensus
Wautrecht JC "Comment traite-t-on la thrombose veineuse profionde des memebres inférieurs et l'embolie pulmonaire", consensusconferentie, 5 november 2001 , RIZIV
19. Kearon C, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of three months of anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901-907
20. Stenox group. *Thromb Haemost*2001; (suppl) abstract OC 972
21. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism
22. Hull Rd, Raskob GE, Brant RF et al. American Canadian thrombosis study group. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160:229-236
23. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Arriaga-Nava R et al. High dose and short-term streptokinase infusion in patients with pulmonary embolism: prospective with seven-year follow-up trial. *J Thromb Thrombolysis* 2001:237-247
24. Crowther M, Ginsberg J, Hirsh J. Practical aspects of anticoagulant therapy .
In: *Hemostasis and Thrombosis-Basic principles and Clinical practice*, 2001: 1497-1516
25. Ansell J, Hirsch J, Dalen J et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119: 22S-38S
26. Haemostasis and thrombosis risk, task force of the British society of haematology-Guidelines on oral anticoagulation; third edition; *Br J Haemotol* 1998;101:374-387
27. "L'usage adéquat de l'héparine non fractionnée, des héparines de bas poids moléculaire et des anticoagulants oraux dans la prévention et le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse" réunion de consensus
JL David, "Pharmacologie des produits: comment obtenir un rapport optimal entre l'efficacité et la sécurité", 5 november 2001 , RIZIV