

## Stratégie d'utilisation des anticoagulants dans l'embolie pulmonaire

M. FARTOUKH, G. SIMONNEAU

Service de Pneumologie et de Maladies Vasculaires Pulmonaires, Hôpital Antoine Bécclère, Université Paris-Sud, Clamart.

### SUMMARY

#### Use of anticoagulants in pulmonary embolism.

*Anticoagulant therapy significantly reduces the incidence of fatal recurrent thromboembolism and mortality. Today, initial anticoagulant therapy in acute pulmonary embolism mostly consists in the use of intravenous non fractionated heparin associated with simultaneous oral anticoagulation. Treatment with non fractionated heparin is continued until the INR is between 2 and 3 for 2 consecutive days. Long term therapy with anti-vitamin K should be continued for at least 3 months. It is recommended that patients with recurrent venous thromboembolism should be treated indefinitely. Long term anticoagulant therapy*

*will be discussed individually in the presence of a persistent risk factor. Low molecular weight heparins have been evaluated in the initial treatment of patients with acute, hemodynamically stable pulmonary embolism and are as effective and safe as continuous intravenous non fractionated heparin. Low molecular weight heparins will probably replace non fractionated heparin in the initial treatment of acute hemodynamically stable pulmonary embolism, on a short term perspective.*

*Key-words :* Pulmonary embolism. Deep venous thrombosis. Anticoagulant therapy. Low molecular weight heparin. Death. Non fatal recurrent thromboembolism. Bleeding.

### RÉSUMÉ

*Le traitement anticoagulant réduit significativement l'incidence des récurrences thromboemboliques et la mortalité de la maladie thromboembolique veineuse. A l'heure actuelle, le traitement anticoagulant initial des embolies pulmonaires à la phase aiguë repose sur l'association de l'héparine non fractionnée en perfusion intraveineuse continue à la seringue électrique et des anti-vitamine K oraux débutés simultanément. L'héparinothérapie est poursuivie jusqu'à obtention d'un INR entre 2 et 3 sur 2 prélèvements successifs à 2 jours d'intervalle. La durée du traitement anticoagulant oral est d'au moins 3 mois avec un INR compris entre 2 et 3, après un premier épisode thromboembolique. En cas de maladie thromboembolique récidivante, il est recommandé de maintenir ce traitement pour une durée prolongée. En présence d'un facteur de risque prothrombotique, la discussion du maintien de l'anticoagulation se fera au cas par cas après un premier*

*épisode thromboembolique. L'évaluation du traitement des embolies pulmonaires à la phase aiguë sans signe de gravité par les héparines de bas poids moléculaire a démontré une efficacité et une sécurité d'emploi au moins comparables à celles d'un traitement par héparine non fractionnée administrée par voie intraveineuse continue. Les héparines de bas poids moléculaire représentent ainsi probablement la nouvelle classe de médicaments antithrombotiques dans le traitement curatif initial des embolies pulmonaires à la phase aiguë sans signe de gravité.*

*Mots-clés :* Embolie pulmonaire. Thrombose veineuse profonde. Traitement anticoagulant. Héparine de bas poids moléculaire. Mortalité. Récidive thromboembolique. Complications hémorragiques.

### Introduction

L'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde constituent la même entité anatomo-clinique, la maladie thromboembolique veineuse. Le traitement anticoagulant permet de réduire de façon significative l'incidence des récurrences thrombo-emboliques et la mortalité, comparé

à l'absence de traitement, représentant ainsi actuellement l'élément essentiel de la prise en charge thérapeutique de la maladie thromboembolique veineuse. Contrairement au traitement thrombolytique, le traitement anticoagulant n'accélère pas la lyse des caillots mais permet d'éviter l'extension du processus thrombotique et les récurrences emboliques, facilitant ainsi la lyse physiologique des

caillots. La thrombolyse physiologique est particulièrement efficace, ce qui explique que la majorité des patients traités par anticoagulation seule guérissent sans séquelle pulmonaire, l'hypertension artérielle pulmonaire post-embolique étant une complication rare (moins de 1 % des cas). Ainsi, à l'exception d'une minorité de patients présentant une défaillance circulatoire et pouvant bénéficier d'un traitement thrombolytique susceptible de lyser rapidement les caillots, la majorité des embolies pulmonaires peut être traitée de façon satisfaisante par le seul traitement anticoagulant. Dans la majorité des pays, le traitement anticoagulant initial des embolies pulmonaires au cours des 5 à 10 premiers jours, repose actuellement sur l'association de l'héparine non fractionnée administrée en perfusion intraveineuse continue à la seringue électrique et des anti-vitamine K oraux débutés simultanément. Les modalités pratiques de ce traitement sont actuellement bien codifiées et ont été largement diffusées par plusieurs conférences dont les recommandations sont basées en majorité sur les résultats de larges essais randomisés. Les héparines de bas poids moléculaire représentent une nouvelle classe de médicaments antithrombotiques, dont l'efficacité et la sécurité ont été démontrées dans le traitement curatif des thromboses veineuses constituées. Les premiers résultats du traitement par les héparines de bas poids moléculaire dans l'embolie pulmonaire sont encourageants, et il est probable que dans un avenir proche cette nouvelle classe de médicaments antithrombotiques remplacera l'héparine non fractionnée dans le traitement initial des embolies pulmonaires non graves. Au cours d'une suspicion clinique d'embolie pulmonaire, la poursuite du traitement anticoagulant ne peut se concevoir sans avoir obtenu la confirmation du diagnostic par un test objectif, tout traitement anticoagulant étant grevé d'un risque de complications hémorragiques non négligeable. Cependant, lorsque la probabilité clinique d'embolie pulmonaire est forte ou intermédiaire, et en l'absence de contre indications au traitement anticoagulant, l'héparinothérapie doit être instituée immédiatement dès la suspicion clinique, et prolongée pendant la période de temps nécessaire à la réalisation des tests diagnostiques objectifs (qui ne doit pas excéder 24 heures).

### L'héparine standard non-fractionnée

#### ORIGINE ET NATURE DE L'HÉPARINE NON FRACTIONNÉE

L'héparine standard ou non fractionnée est un glycosaminoglycane acide sulfaté naturel composé de l'alternance de chaînes de D-glucosamine et d'acide uronique (glucuronique ou iduronique). L'héparine non fractionnée est extraite industriellement du poumon de bœuf ou de l'intestin de porc, et est disponible sous forme de sels de calcium

ou de sodium. L'héparine non fractionnée est constituée d'un mélange de chaînes polysaccharidiques dont le poids moléculaire est compris entre 3 000 et 30 000 daltons, avec un poids moléculaire moyen d'environ 15 000 daltons. L'héparine non fractionnée doit être prescrite en unités internationales (UI) et non en milligrammes. En effet, alors que l'activité spécifique de l'héparine non fractionnée était auparavant de 100 UI/mg, elle est actuellement comprise entre 150 et 200 UI/mg. Par ailleurs, la concentration des solutions d'héparine (nombre d'unités/ml) varie selon les préparations, ce qui est une autre source d'erreur de prescription.

#### MÉCANISMES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE DE L'HÉPARINE NON FRACTIONNÉE

##### *Effet anticoagulant.*

L'héparine non fractionnée exerce son action anticoagulante en catalysant l'activité inhibitrice de l'antithrombine (anciennement antithrombine III) vis-à-vis surtout des facteurs IIa (thrombine) et Xa, et à un moindre degré des facteurs XIIa, XIa et IXa. L'antithrombine est une protéine plasmatique inhibitrice naturelle de la coagulation, dont l'action s'exerce par le biais d'un site réactif ARGinine. L'héparine non fractionnée se fixe à l'antithrombine grâce à une séquence pentasaccharidique de haute affinité. La fixation du pentasaccharide de l'héparine à l'antithrombine provoque une modification de conformation du site réactif ARGinine de l'antithrombine, convertissant celle-ci en un inhibiteur 1 000 fois plus rapide vis-à-vis de la thrombine et du facteur Xa. Un tiers seulement des chaînes polysaccharidiques de l'héparine non fractionnée contient le pentasaccharide et peut se fixer à l'antithrombine. Alors que l'inactivation du facteur Xa résulte de la simple interaction entre le pentasaccharide de l'héparine et l'antithrombine, l'inactivation de la thrombine nécessite la formation d'un complexe ternaire composé du pentasaccharide de l'héparine, de l'antithrombine et de la thrombine. Les molécules d'héparine non fractionnée doivent être longues d'au moins 18 résidus saccharidiques, ce qui correspond à un poids moléculaire supérieur à 5400 daltons, pour pouvoir se lier simultanément à la thrombine et à l'antithrombine, et catalyser ainsi l'inhibition de la thrombine. L'héparine non fractionnée entraîne également une inhibition de l'activation des facteurs V et VIII par la thrombine.

##### *Autres effets de l'héparine non fractionnée*

D'autres propriétés de l'héparine non fractionnée sont par ailleurs connues comme sa fixation à différentes protéines plasmatiques ou plaquettaires, une fixation aux cellules endothéliales, aux leucocytes et macrophages. L'héparine non fractionnée entraîne également une inhibi-

tion des fonctions plaquettaires, une augmentation de la perméabilité vasculaire et intervient dans la régulation de l'angiogénèse.

#### *Pharmacocinétique de l'héparine non fractionnée*

L'héparine non fractionnée est peu absorbée par le tractus gastro-intestinal et est habituellement administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Après injection, l'héparine se lie à diverses protéines plasmatiques et est éliminée, après une phase de décroissance plasmatique rapide, de façon non linéaire et dose-dépendante. L'implication clinique pratique de cette non linéarité est que l'anticoagulation augmente de façon disproportionnée en intensité et en durée lorsque les doses d'héparine augmentent. Aux doses thérapeutiques, la demi-vie de l'héparine non fractionnée est d'environ 60 minutes. Sa clairance d'élimination n'est pas modifiée de façon significative en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

#### MODALITÉS D'ADMINISTRATION DE L'HÉPARINE NON FRACTIONNÉE

##### *Perfusion intraveineuse continue : schémas thérapeutiques actuels*

L'héparine non fractionnée sous forme intraveineuse demeure actuellement le traitement de base des embolies pulmonaires à la phase aiguë. L'efficacité du traitement par l'héparine non fractionnée intraveineuse continue dans l'embolie pulmonaire à la phase aiguë est clairement établie. Barritt et Jordan [1] ont montré, dans une étude randomisée ouverte, que le traitement de l'embolie pulmonaire à la phase aiguë associant héparine et antivitamine K s'accompagnait d'une réduction significative de la mortalité et de l'incidence des récurrences thromboemboliques, par rapport à l'absence de traitement (*tableau I*). Kanis [2] a également montré dans une étude rétrospective la supériorité du traitement anticoagulant dans l'embolie pulmonaire à la phase aiguë par rapport à l'absence de traitement.

Le traitement de l'embolie pulmonaire à la phase aiguë consiste en un bolus intraveineux immédiat de 5 000 UI d'héparine non fractionnée, suivi d'une perfusion intraveineuse continue à la seringue électrique à la dose initiale de

1 300 UI/heure. En l'absence de bolus intraveineux initial, 4 à 6 heures seraient nécessaires avant d'atteindre une hypocoagulabilité stable. La posologie d'héparine non fractionnée est ensuite adaptée en fonction des résultats du Temps de Céphaline Activé (TCA). Celui-ci doit être maintenu entre 1,5 et 2,5 fois les valeurs contrôle. Le premier TCA est effectué 4 à 6 heures après le début du traitement intraveineux. La mesure du TCA doit ensuite être réalisée au moins une fois par jour, et 6 heures après chaque changement de dose d'héparine. Le maintien de la fourchette thérapeutique du TCA entre 1,5 et 2,5 fois les valeurs contrôle est basé sur le fait que le risque de récurrence thromboembolique est significativement augmenté [3] chez les patients ayant un TCA inférieur à 1,5 fois les valeurs contrôle, alors que le risque hémorragique est significativement diminué [4] lorsque le TCA reste inférieur à 2,5 fois les valeurs contrôle. La sensibilité des différents réactifs utilisés pour effectuer la mesure du TCA varie cependant de façon importante d'un laboratoire à un autre [5], de sorte que des niveaux très différents d'héparinémie peuvent correspondre à une même valeur de TCA comprise entre 1,5 et 2,5 fois les valeurs contrôle. Ainsi dans chaque laboratoire, il est recommandé de déterminer avec le réactif utilisé en routine, la fourchette thérapeutique du TCA correspondant à des valeurs d'héparinémie considérées comme efficaces. Des études animales et humaines ont montré que les valeurs d'héparinémie plasmatique capables d'inhiber efficacement la propagation du thrombus se situait entre 0,2 et 0,4 U/ml (titration avec le sulfate de protamine) ou entre 0,35 et 0,7 U/ml (mesure de l'inhibition du facteur Xa) [6]. Les patients traités par héparine non fractionnée, sauf cas particulier, ne sont pas surveillés en pratique courante par la mesure directe de l'héparinémie. Cependant, une dose importante d'héparine supérieure à 40 000 UI/24 heures, en particulier au cours des premiers jours de traitement, peut être nécessaire chez certains patients présentant une maladie thromboembolique veineuse. Ces patients présentant un certain degré de « résistance à l'héparine » ont le plus souvent une augmentation du facteur VIII et de certains facteurs plasmatiques dans le cadre d'un syndrome inflammatoire. Dans ces cas, il peut exister une dissociation entre les valeurs d'héparinémie, qui sont dans des zones thérapeutiques, et les valeurs de TCA situées dans des zones non thérapeutiques. Il est alors conseillé chez ces patients de surveiller le traitement par la mesure directe de l'héparinémie, afin de ne pas augmenter de façon inutile et dangereuse les doses d'héparine [7].

Contrairement au schéma standard proposé par la dernière conférence de consensus de l'ACCP où l'héparine non fractionnée est administrée initialement à une dose fixe [8], certains cliniciens préfèrent actuellement débiter le traitement par une dose initiale d'héparine non fraction-

TABLEAU I. — *Efficacité du traitement par héparine non fractionnée intraveineuse dans l'embolie pulmonaire à la phase aiguë, d'après Barritt et Jordan [1].*

	Héparine (n = 19)	Pas d'héparine (n = 19)
Décès	0/16	5/19 (26 %)
Récidives mortelles	0/16	5/19 (26 %)
Décès + récidives	0/16	10/19 (52 %)

TABLEAU II. — Schéma posologique et nomogramme d'adaptation des doses d'héparine non fractionnée administrée par voie intraveineuse continue en fonction du TCA obtenu selon le régime standard, d'après Hull et coll. [11].

Régime standard	Bolus : 5000 UI Dose initiale par voie IVSE* : 1300 UI/h
Valeurs du TCA en secondes	Changements de dose
<45	Augmenter de 5 760 UI/24h
46-55	Augmenter de 2 880 UI/24h
55-85	Pas de changement de dose
86-110	Arrêt de la perfusion pendant 1 heure Diminuer de 2 880 UI/24h
>110	Arrêt de la perfusion pendant 1 heure Diminuer de 5 760 UI/24h

\* Voie IVSE : voie intraveineuse à la seringue électrique. La dose d'héparine est ensuite adaptée afin d'obtenir un TCA entre 1,5 et 2,5 fois les valeurs contrôle.

TABLEAU III. — Schéma posologique et nomogramme d'adaptation des doses d'héparine non fractionnée administrée par voie intraveineuse continue en fonction du TCA obtenu selon le régime adapté au poids, d'après Raschke et coll. [10].

Régime adapté au poids	Bolus : 80 UI/Kg Dose initiale par voie IVSE* : 18 UI/Kg/h
Valeurs du TCA en secondes (par rapport aux valeurs contrôle)	Changements de dose
<35	Rajouter un bolus de 80 UI/kg
(<1,2)	Augmenter la perfusion de 4 U/kg/h
35-45	Rajouter un bolus de 40 UI/kg
(1,2-1,5)	Augmenter la perfusion de 2 UI/kg/h
46-70	Pas de changement de dose
(1,6-2,2)	
71-90	Diminuer la perfusion de 2 UI/kg/h
(2,3-3)	
>90	Arrêt de la perfusion pendant 1 heure
(>3)	Diminuer la perfusion de 3 UI/kg/h

\* Voie IVSE : voie intraveineuse à la seringue électrique. La dose d'héparine est ensuite adaptée afin d'obtenir un TCA entre 1,5 et 2,5 fois les valeurs contrôle.

née adaptée au poids du patient avec un bolus intraveineux de 80 UI/kg, suivi d'une perfusion intraveineuse continue à la seringue électrique à la dose initiale de 18 UI/kg/heure [9]. Ce schéma d'administration semble en effet plus efficace. Une étude randomisée [10] a montré que 97 % des patients avaient un TCA situé dans la fourchette thérapeutique dès la 24<sup>e</sup> heure lorsque la prescription initiale d'héparine non fractionnée était adaptée au poids des patients, contre 77 % des patients traités avec le régime standard. Au 3<sup>e</sup> mois, le risque de récurrence thromboembolique était significativement augmenté dans le groupe recevant la posologie initiale fixe (régime standard). Différents nomogrammes [10, 11] d'adaptation des doses d'héparine

non fractionnée en fonction du TCA obtenu ont été publiés (tableaux II et III).

Enfin, l'un des problèmes majeurs du traitement par héparine non fractionnée par voie intraveineuse est la difficulté rencontrée en pratique courante à utiliser ce traitement de façon correcte. Un audit effectué dans trois hôpitaux universitaires nord-américains [12] a montré que 60 % des patients traités par héparine non fractionnée n'avaient pas un TCA correct >1,5 fois les valeurs contrôle durant les 24 premières heures de traitement, et que les doses d'héparine au cours des 3 à 4 premiers jours de traitement étaient infrathérapeutiques chez 30 à 40 % des patients.

### *Autres modalités d'administration de l'héparine non fractionnée*

L'administration d'héparine non fractionnée en injection intraveineuse discontinuée est actuellement abandonnée étant donné le risque de complications hémorragiques graves significativement augmenté par rapport à la perfusion intraveineuse continue [13].

L'administration d'héparine non fractionnée en injection sous-cutanée discontinuée toutes les 12 heures a été largement utilisée dans le traitement curatif des thromboses veineuses profondes. Une méta-analyse regroupant 6 essais randomisés [14] a montré une efficacité et une tolérance identiques, voire supérieures, de l'héparine non fractionnée en injection sous-cutanée discontinuée par rapport à l'héparine non fractionnée en perfusion intraveineuse continue. Ce mode d'administration est cependant peu utilisé en pratique courante dans le traitement curatif des embolies pulmonaires.

### COMPLICATIONS DU TRAITEMENT PAR HÉPARINE NON FRACTIONNÉE

Les principales complications du traitement par l'héparine non fractionnée sont représentées par les récurrences, les complications hémorragiques graves et les thrombopénies. Dans les essais randomisés récents [15, 16] où l'héparine non fractionnée en perfusion intraveineuse continue a été évaluée dans le traitement des embolies pulmonaires, l'incidence des événements critiques graves au cours des dix premiers jours de traitement [décès, récurrences ou hémorragies] est rare. Le pourcentage de décès est inférieur à 1 %, le taux de récurrences est compris entre 1 % et 3 %, enfin l'incidence des hémorragies graves est comprise entre 1 % et 2 %. Ce taux plus faible d'événements critiques graves que celui antérieurement observé est probablement en partie expliqué par le fait que les patients les plus graves (état de choc, terrain débilisé, haut risque hémorragique) ont été exclus de ces essais. Cependant, dans un registre issu de l'étude PIOPED regroupant 400 patients porteurs d'embolie pulmonaire traités par héparine en intraveineux [17], ce taux, malgré une sélection probablement moins importante des patients, reste faible : le pourcentage de décès et de récurrence, en effet est inférieur à 5 % au cours des dix premiers jours.

La mortalité est clairement corrélée au terrain sous-jacent. La présence d'un cancer, d'une insuffisance cardiaque congestive ou d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive sont les facteurs prédictifs de décès les plus significatifs [17].

L'incidence des récurrences précoces est bien corrélée avec l'absence d'obtention rapide d'une anticoagulation efficace, définie par l'existence d'un TCA <1,5 fois les valeurs contrôle. De façon moins claire, l'incidence des

récurrences tardives à 2 et 3 mois semble également corrélée avec cette insuffisance d'anticoagulation initiale [18, 19].

Les complications hémorragiques graves précoces sont probablement favorisées dans certains cas par un surdosage en héparine. Cependant dans la majorité des cas, elles sont liées au terrain sous-jacent. Les patients à haut risque hémorragique [20] sont ceux venant de subir une intervention chirurgicale, un accouchement ou un traumatisme vasculaire récent. Les autres facteurs de risque sont les antécédents d'ulcère gastrique, de saignement gastro-intestinal ou urinaire, d'insuffisance hépatique, de thrombopénie sévère ou de traitement antiagrégant plaquettaire concomitant.

La constatation d'une variation « significative » de la numération plaquettaire chez un patient traité par héparine non fractionnée, indépendamment de la posologie et du mode d'administration, doit amener à évoquer le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) [21]. Le diagnostic de TIH doit être en effet fortement suspecté quand le taux de plaquettes chute en-dessous de  $100\,000/\text{mm}^3$ , ou baisse de plus de 50 % par rapport au taux initial, dans un délai de 3 à 15 jours après le début du traitement par héparine. Le délai d'apparition de la thrombopénie est parfois plus précoce, en cas de traitement antérieur par héparine. Cependant, le diagnostic de certitude de TIH est difficile à établir, étant donnée l'absence de sensibilité et de spécificité des tests biologiques. Les principaux éléments d'orientation diagnostique sont la chronologie d'apparition et le nadir de la thrombopénie, l'absence d'arguments biologiques pour une coagulopathie intravasculaire disséminée, la normalité des autres éléments de la lignée sanguine et la présence de saignements ou de thromboses. Les principaux diagnostics différentiels sont représentés par la carence aiguë en folates, la « thrombopénie » infectieuse, éventuellement dans le cadre d'un syndrome d'activation macrophagique, la consommation (processus thrombotique en cours ou microangiopathie thrombotique), le saignement abondant, les complications post-transfusionnelles (alloimmunisation), ou la prise d'un autre médicament. L'incidence de la TIH est estimée approximativement à 1 % à 3 % des patients traités par héparine non fractionnée. Elle est plus fréquemment observée avec les héparines dérivées de poumon de bœuf. Le mécanisme de cette thrombopénie est immunologique et IgG dépendant, avec la présence dans le sang d'anticorps entraînant une activation plaquettaire. Lorsque la suspicion diagnostique est suffisamment forte, il ne faut plus administrer d'héparine. Le taux de plaquettes doit remonter dès la 24<sup>e</sup> heure après l'arrêt de l'héparine pour retourner à la normale en 4 jours. Parfois ces thrombopénies immunologiques peuvent s'accompagner d'extension de la thrombose veineuse, de récurrence embolique ou d'apparition de thrombose artérielle. Il existe fréquemment une réaction

croisée avec les héparines de bas poids moléculaire, qui peuvent entretenir le phénomène, de sorte que l'utilisation de ces molécules en remplacement de l'héparine non fractionnée ne peut être recommandée. Le traitement curatif de la TIH repose donc sur l'arrêt de toute sorte d'héparine, associé à une anticoagulation par un héparinoïde de synthèse, danaparoïde (Orgaran®) ou une hirudine recombinante, lépirudine (Refludan®) [7], et l'introduction des AVK. Il faut insister sur la prévention de la TIH qui doit être assurée par la réalisation de la numération bihebdomadaire du taux de plaquettes pendant la durée du traitement par héparine, et par la réduction de la durée totale de l'héparinothérapie au profit des AVK.

### Les héparines de bas poids moléculaire

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), découvertes en 1976, constituent une nouvelle classe importante de médicaments antithrombotiques, dont les premiers essais cliniques dans la maladie thromboembolique veineuse remontent à plus de 20 ans. Dans la plupart des pays, ces molécules ont déjà remplacé en totalité l'héparine non fractionnée dans le traitement préventif des thromboses veineuses post-opératoires. Elles sont également en passe de supplanter l'héparine non fractionnée dans le traitement curatif des thromboses veineuses profondes. Dans le traitement curatif de l'embolie pulmonaire non grave, les premiers résultats du traitement par les HBPM sont encourageants.

#### PRINCIPALES DIFFÉRENCES PHARMACOLOGIQUES DES HBPM AVEC L'HÉPARINE NON FRACTIONNÉE

Les HBPM sont obtenues au moyen de méthodes chimiques ou enzymatiques (héparinase) de dépolymérisation de l'héparine non fractionnée. Les chaînes polysaccharidiques résultant de ce mode de préparation ont un poids moléculaire qui s'échelonne entre 2 000 et 12 000 daltons, avec un poids moléculaire moyen de 5 000 daltons. De la même façon que l'héparine non fractionnée, les HBPM exercent leur activité antithrombotique en se fixant à l'antithrombine par l'intermédiaire du fragment pentasaccharidique. Seulement 15 à 25 % des chaînes d'HBPM contiennent le pentasaccharide. L'action inhibitrice des HBPM vis-à-vis des enzymes générées au cours de la coagulation est prédominante sur le facteur Xa par rapport à la thrombine, d'où un rapport activité anti-Xa/activité anti-IIa supérieur à 1 (entre 2 et 4 suivant les molécules), ce rapport étant de 1 pour l'héparine non fractionnée [22, 23]. La relative moindre inhibition de la thrombine par les HBPM s'explique par le fait que la formation du complexe ternaire composé du pentasaccharide, de l'antithrombine et

de la thrombine est moins possible avec les chaînes fractionnées des HBPM qui ne sont pas suffisamment longues.

La principale différence pharmacologique des HBPM par rapport à l'héparine non fractionnée réside dans leur moindre fixation à certaines protéines plasmatiques, aux cellules endothéliales et aux macrophages. Ces propriétés expliquent que les HBPM aient une meilleure biodisponibilité (voisine de 100 %), une demi-vie plus longue (3 à 6 heures après une injection sous cutanée), et un effet anticoagulant plus prévisible après l'administration d'une dose fixe, par rapport à l'héparine non fractionnée. L'élimination des HBPM est essentiellement rénale, indépendamment de la dose administrée. En dehors de cas très particuliers (poids extrêmes, insuffisance rénale, accidents thrombotiques ou hémorragiques, diathèse hémorragique), il est inutile de surveiller l'activité antifacteur Xa circulante lors d'un traitement par les HBPM, dans la mesure où dans aucun des essais thérapeutiques qui ont démontré l'efficacité et la sécurité des HBPM, il n'était prévu d'adaptation des doses délivrées en fonction du résultat de l'activité antifacteur Xa circulante.

Dans les modèles expérimentaux, les HBPM ont un effet hémorragique moindre que l'héparine non fractionnée. En effet, les HBPM inhibent moins les fonctions plaquettaires, augmentent moins la perméabilité vasculaire, et ont une moindre affinité pour les cellules endothéliales et les plaquettes [22, 23].

#### ESSAIS CLINIQUES DANS LE TRAITEMENT CURATIF DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES

Les héparines de bas poids moléculaire ont été comparées dans de nombreux essais randomisés à l'héparine non fractionnée dans le traitement curatif initial des thromboses veineuses profondes constituées. Une méta-analyse [24] regroupant 2 045 patients randomisés a montré que les HBPM étaient significativement plus efficaces que l'héparine non fractionnée pour prévenir l'extension des caillots évaluée après 10 jours de traitement (diminution du risque de 49 %;  $p = 0,006$ ). En terme de récurrences thromboemboliques, de décès et de complications hémorragiques, les résultats sont également en faveur des HBPM, mais cette différence n'atteint pas le seuil de significativité statistique. Ainsi, il est maintenant clairement établi que les HBPM sont au moins aussi efficaces et sûres que l'héparine non fractionnée dans le traitement curatif initial des thromboses veineuses profondes constituées.

Un des progrès majeurs apporté par l'utilisation des HBPM est la simplification du traitement anticoagulant avec deux, voire même une seule injection sous cutanée par jour, sans contrôle biologique (à l'exception du contrôle des plaquettes 2 fois pendant la première semaine). Cette simplification de la prise en charge des

TABLEAU IV. — Traitement curatif des thromboses veineuses profondes à domicile avec les Héparines de Bas Poids Moléculaire.

	Levine <i>et al.</i> [25]		Koopman <i>et al.</i> [26]	
	Enoxaparine (n = 247)	Héparine Std. (n = 253)	Fraxiparine (n = 202)	Héparine Std. (n = 198)
Récidives (%)	5,3	6,7	6,9	8,6
Hémorragies (%)	2,0	1,2	0,5	2,0
Mortalité (%)	4,5	6,9	6,9	8,1
Patients exclus		67 %		31 %
Réduction de la durée d'hospitalisation		40 %		67 %

TABLEAU V. — Traitement curatif des thromboses veineuses profondes. Caractéristiques des principales HBPM ayant l'AMM.

Dénomination	Fabrication	PM (daltons)	anti-Xa anti-IIa	Demi-vie (min)	Dose (SC/24h)
Dalteparine (Fragmine®)	Dépolymérisation (Acide nitrique)	6 000	2,7	130	200 UI/kg (2 inj.)
Nadroparine (Fraxiparine®)	Dépolymérisation (Acide nitrique)	4 500	3,6	150	180 UI/kg (2 inj.)
Enoxaparine (Lovenox®)	Dépolymérisation (Benzylation)	4 200	3,8	160	200 UI/kg (2 inj.)
Tinzaparine (Innohep®)	Digestion (Héparinase)	4 500	1,9	110	175 UI/kg (1 inj.)

thromboses veineuses profondes a de nombreux avantages : amélioration du confort des patients, gain de temps pour le personnel infirmier, et surtout possibilité d'envisager un traitement à domicile avec un gain économique considérable. Deux études récentes [25, 26] portant sur le traitement curatif des thromboses veineuses profondes ont comparé les résultats d'un traitement par HBPM effectué en partie ou en totalité à domicile à ceux d'un traitement par héparine non fractionnée administrée par voie intraveineuse à l'hôpital. Ces deux études n'ont pas montré de différence significative en termes de récurrence embolique, de décès ou d'hémorragies graves entre les deux schémas thérapeutiques (tableau IV). Par contre, la durée d'hospitalisation était raccourcie de 40 % et de 67 % respectivement chez les patients traités par HBPM. Les incertitudes concernant la transposition de ces résultats dans la pratique courante proviennent du fait que 2/3 et 1/3 des patients éligibles de ces deux études ont été exclus principalement du fait d'un terrain débilite, de difficultés de suivi, de la présence d'une embolie pulmonaire associée ou d'un risque hémorragique élevé. D'autres éléments entrent également en ligne de compte pour la réalisation en pratique courante

de ce traitement à domicile, en particulier la capacité d'autonomie des patients et l'organisation du système de soins (possibilité de recourir à une infirmière à domicile, collaboration avec un médecin généraliste formé à ce problème et disponible). Par ailleurs, il faut insister sur le fait que le traitement des thromboses veineuses profondes à domicile ne doit pas être un obstacle à la confirmation du diagnostic par un test objectif, ni à la pratique d'un bilan étiologique approprié.

Actuellement, quatre préparations différentes d'HBPM ont une autorisation de mise sur le marché en France et dans de nombreux pays d'Europe dans le traitement curatif des thromboses veineuses profondes. Ces différentes molécules ont des procédés de fabrication spécifiques et des propriétés pharmacologiques différentes (tableau V). Cependant, aucune étude comparative directe n'a été effectuée jusqu'à ce jour permettant de démontrer la supériorité clinique d'une molécule par rapport à une autre. Dans le traitement curatif des thromboses veineuses profondes, les HBPM sont utilisées en deux injections sous cutanées par jour, excepté avec la Tinzaparine qui est administrée en une seule injection par jour [27]. Une étude récente effec-

TABLEAU VI. — Principaux résultats de l'étude THÉSÉE à 90 jours, d'après Simonneau et coll. [15].

Evènements critiques	Héparine standard n = 308	Tinzaparine n = 304
Décès	14 (4,5%)	12 (3,9%)
Récidives thromboemboliques	6 (1,9%)	5 (1,6%)
Hémorragies majeures	8 (2,6%)	6 (2,0%)
Critère principal (Nombre de patients ayant présenté au moins un évènement critique grave)	22 (7,1%)	18 (5,9%)

tuée avec la Nadroparine a démontré l'équivalence d'un schéma posologique en une injection par jour par rapport à deux injections par jour [28].

#### ESSAIS CLINIQUES DANS LE TRAITEMENT CURATIF DES EMBOLIES PULMONAIRES

Bien que thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires soient considérées comme deux expressions différentes d'une même maladie, la maladie thromboembolique veineuse, il n'existait pas jusqu'ici de données convaincantes sur l'efficacité des HBPM dans le traitement curatif des embolies pulmonaires. Deux études pilotes [29, 30] avec la Nadroparine et la Dalteparine, portant sur de faibles effectifs de patients, laissaient cependant penser que ces molécules étaient potentiellement efficaces dans le traitement curatif des embolies pulmonaires. Par ailleurs, il était vraisemblable qu'un grand nombre d'embolies pulmonaires asymptomatiques avaient été déjà traitées par HBPM à la fois dans le cadre d'essais cliniques et dans la pratique clinique courante, puisque 50 % des thromboses veineuses proximales s'accompagnent d'une embolie pulmonaire asymptomatique.

Une large étude multicentrique récente [15] a comparé la Tinzaparine administrée en une seule injection sous cutanée par jour à dose fixe (175 UI/kg/j) et sans contrôle biologique, à l'héparine non fractionnée par voie intraveineuse administrée à l'aide d'une seringue électrique dans le traitement curatif des embolies pulmonaires symptomatiques non graves. Parmi 1 482 patients consécutifs répondant aux critères d'inclusion (embolie pulmonaire symptomatique confirmée par un test objectif : scintigraphie pulmonaire et/ou angiographie pulmonaire), 766 patients furent exclus de cette étude pour les raisons suivantes : 232 patients avaient une embolie pulmonaire massive nécessitant un traitement thrombolytique ou chirurgical, 81 présentaient des contre indications aux anticoagulants, 266 avaient reçu un traitement anticoagulant curatif pendant plus de 24 heures avant l'inclusion, 51 avaient une espé-

rance de vie trop courte de moins de 3 mois, 101 avaient des difficultés de suivi prévisible, et 35 furent exclus pour des raisons diverses. De plus, 104 patients refusèrent de signer le consentement informé. Ainsi 612 patients furent randomisés (308 patients dans le groupe héparine non fractionnée et 304 patients dans le groupe Tinzaparine). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'âge, le sexe et les principaux facteurs favorisant la maladie thromboembolique. A 90 jours, il n'y avait pas de différence significative en terme de mortalité, de récurrence ou d'hémorragie grave entre les deux traitements (tableau VI), avec 7,1 % des patients présentant au moins un évènement critique grave (décès, hémorragie ou récurrence) dans le groupe héparine non fractionnée contre 5,9 % dans le groupe Tinzaparine. En conclusion, la Tinzaparine semble au moins aussi efficace et bien tolérée que l'héparine non fractionnée intraveineuse dans le traitement curatif des embolies pulmonaires non graves. Ces résultats sont particulièrement démonstratifs étant donné le large effectif étudié, l'importance de l'obstruction vasculaire pulmonaire dans les deux groupes à l'inclusion évaluée par scintigraphie ( $46 \pm 21$  % dans le groupe héparine non fractionnée et  $47 \pm 20$  % dans le groupe Tinzaparine), et l'existence de signes cliniques de gravité à l'inclusion observés chez 27 et 29 % des patients respectivement.

Une seconde étude récente [16] a comparé la Clivarine (Reviparine) administrée à doses fixes en deux injections sous cutanées par jour à l'héparine non fractionnée par voie intraveineuse dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse à la phase aiguë. Parmi 1 745 patients consécutifs répondant aux critères d'inclusion (thrombose veineuse profonde confirmée par échographie doppler ou phlébographie, avec ou sans embolie pulmonaire symptomatique confirmée par scintigraphie pulmonaire et/ou angiographie pulmonaire), 424 patients furent exclus pour les raisons suivantes : 12 patients avaient une embolie pulmonaire massive nécessitant un traitement thrombolytique, 68 présentaient des contre indications aux anticoagulants, 200 avaient reçu un traitement

TABLEAU VII. — Principaux AVK disponibles en France.

AVK	Dénomination (dosage)	Demi-vie (h)	Durée d'action (j)
Warfarine	Coumadine (2 mg ; 10 mg)	45	4-5
Fluidione	Previscan (20 mg)	30	3-4
Acénocoumarol	Sintrom (4 mg)	8	2-3
Biscoumacétate d'éthyle	Tromexane (300 mg)	2	2

anticoagulant curatif pendant plus de 24 heures avant l'inclusion, 59 avaient des difficultés de suivi prévisible. De plus, 300 patients refusèrent de signer le consentement informé. Ainsi 1 021 patients furent randomisés (511 patients dans le groupe héparine non fractionnée et 510 patients dans le groupe Clivarine, parmi lesquels 26 et 27 % des patients respectivement présentaient une embolie pulmonaire à l'inclusion). A 12 semaines, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe héparine non fractionnée et le groupe Clivarine en terme de mortalité (7,6 et 7,1 % respectivement), de récurrence (4,9 et 5,3 % respectivement) ou d'hémorragie grave (2,3 et 3,1 % respectivement). En conclusion, la Clivarine semble au moins aussi efficace et bien tolérée que l'héparine non fractionnée intraveineuse dans le traitement curatif des thromboses veineuses profondes associées ou non à une embolie pulmonaire.

Les résultats de ces deux études multicentriques randomisées [15, 16] démontrent l'efficacité et la sécurité d'emploi des HBPM dans le traitement curatif de l'embolie pulmonaire non grave, et il est probable que dans un avenir proche les HBPM seront également utilisées dans cette indication. Néanmoins, il n'est cependant pas question d'envisager pour l'instant de pratiquer un tel traitement en ambulatoire.

### Traitement anticoagulant oral par les antivitamines K

Le traitement de l'embolie pulmonaire à la phase aiguë par l'héparine est poursuivi pour une durée totale de 5 à 10 jours [8, 31]. Le relais par les antivitamines K (AVK) est débuté dès le premier jour du traitement, avec un chevauchement de l'héparine et des AVK d'au moins 4 jours. L'héparine est arrêtée lorsque l'INR (International Normalized Ratio) est supérieur à 2 sur 2 prélèvements pendant 2 jours consécutifs [8]. Cette modalité thérapeutique d'anticoagulation initiale par l'héparine avec un relais précoce par les AVK sera également valable pour les HBPM, quand elles auront l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement curatif des embolies pulmonaires [8].

### MÉCANISMES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE DES AVK

Les facteurs vitamine K dépendants comprennent d'une part les glycoprotéines impliquées dans le système de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X), et d'autre part deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation, la protéine C et la protéine S. La vitamine K intervient dans l'étape ultime de carboxylation de la synthèse hépatique de ces facteurs. Les AVK sont des dérivés de l'hydroxycoumarine ou de l'indane 1,3 dione qui inhibent le cycle de régénération de la vitamine K au niveau de l'hépatocyte, en agissant sur l'interconversion de la vitamine K et de son dérivé 2,3-époxyde [32, 33]. L'administration d'AVK provoque ainsi une diminution de la concentration plasmatique des formes biologiquement actives des facteurs vitamine K dépendants, la vitesse de décroissance plasmatique étant liée aux demi-vies respectives de ces protéines : facteur VII, 5 heures ; facteur IX, 14 heures ; facteur X, 40 heures ; facteur II, 60 heures ; protéine C, 7 heures ; protéine S, 60 heures. L'équilibre thérapeutique nécessite 3 à 4 demi-vies, d'où la nécessité d'un traitement initial par héparine et d'un chevauchement héparine/AVK [18]. Un second paramètre cinétique intervient également qui est la durée de vie de l'AVK. On distingue en effet les AVK de demi-vie courte et intermédiaire et les AVK de demi-vie longue. Les AVK sont absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal et transportés dans le plasma, liés à l'albumine. Le métabolisme est hépatique et l'élimination urinaire sous une forme hydroxylée. Les AVK de demi-vie longue sont préférés à ceux dont la demi-vie est courte ou intermédiaire, car l'anticoagulation est plus stable, le risque hémorragique et les variations nyctémérales moindres (tableau VII) [8, 32, 33].

### COMPLICATIONS LIÉES AU TRAITEMENT PAR LES AVK

Les complications liées au traitement par les AVK sont essentiellement représentées par les complications hémorragiques. Le risque de complications hémorragiques est corrélé à l'intensité de l'anticoagulation, au terrain sous-jacent, et à la prise concomitante d'antiagrégant plaquettaire [8, 20, 32, 33, 36]. L'hypocoagulabilité sera corrigée en fonction de la gravité des complications hémorragiques

TABLEAU VIII. — Traitement anticoagulant de la maladie thromboembolique veineuse. Durée du traitement initial par antivitamines K après un premier épisode [38] et après un second épisode [39], d'après Schulman et coll.

	Récidives n (%)	Hémorragies n (%)	Décès n (%)
Premier épisode-Suivi à 2 ans [38]			
6 semaines (n = 443)	80 (18,1)	1 (0,2)	22 (5)
6 mois (n = 454)	43 (9,5)	5 (1,1)	17 (3,7)
Risque relatif	2,1	0,2	1,3
p	< 0,001	0,23	0,46
Second épisode-Suivi à 4 ans [39]			
6 mois (n = 111)	23 (20,7)	3 (2,7)	16 (14,6)
4 ans (n = 116)	3 (2,6)	10 (8,6)	10 (8,6)
Risque relatif	8	0,3	1,7
p	< 0,001	0,084	0,21

observées. L'injection par voie intraveineuse lente de vitamine K1, à la dose de 5 à 10 mg, permet une correction du déficit des facteurs en 6 à 8 heures ; le risque est d'induire une « résistance temporaire aux AVK », rendant difficile l'équilibre ultérieur à la reprise du traitement anticoagulant. L'injection intraveineuse de PPSB, à la posologie de 20 unités de facteur IX par kg de poids, permet de rétablir immédiatement un taux suffisant des facteurs II, VII, IX et X et de remonter le taux de prothrombine d'environ 30 %.

La principale complication non hémorragique secondaire au traitement par les AVK, et en particulier les dérivés de la coumarine, est représentée par le « syndrome de nécrose cutanée » [34, 35]. Cette complication inhabituelle est le plus souvent observée en cas de déficit en protéine C, et survient généralement entre le 3<sup>e</sup> et le 8<sup>e</sup> jour après le début du traitement anticoagulant. Les manifestations cliniques sont représentées par des thromboses extensives des veinules et des capillaires du tissu sous-cutané au niveau thoracoabdominal et des membres inférieurs. La pathogénie de ce syndrome n'est pour l'instant pas connue.

#### ESSAIS CLINIQUES DANS LE TRAITEMENT CURATIF DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

L'incidence des récurrences au décours d'un épisode de thrombose veineuse profonde est de 26 % à 29 % à 3 mois, en l'absence d'anticoagulation efficace après un traitement initial par héparine [34, 35]. Ces résultats indiquent clairement la nécessité de maintenir un traitement anticoagulant efficace par AVK au décours d'un épisode thromboembolique aigu. Le niveau d'anticoagulation requis dans la maladie thromboembolique veineuse est obtenu pour des valeurs d'INR comprises entre 2 et [8, 32, 33, 36]. En effet, un niveau d'anticoagulation avec des valeurs d'INR

comprises entre 2 et 3 est aussi efficace qu'un niveau d'anticoagulation supérieur (INR entre 3 et 4,5), mais est associé à un taux moindre de complications hémorragiques [32, 33, 36].

La durée optimale du traitement par AVK a fait l'objet de nombreuses études [37]. La durée du traitement par AVK a été évaluée après un premier épisode thromboembolique : le risque de récurrence après un premier épisode thromboembolique est significativement plus élevé chez les patients traités par AVK pendant 6 semaines par rapport à 6 mois [38] (*tableau VIII*). Les recommandations actuelles sont de maintenir une anticoagulation efficace par AVK pour une durée d'au moins trois mois, avec un INR entre 2 et [8, 32, 33]. Les patients présentant une maladie thromboembolique récidivante (2 épisodes) doivent être traités pour une durée prolongée, le risque de récurrence après un deuxième épisode thromboembolique étant significativement plus élevé chez les patients traités par AVK pendant 6 mois par rapport à une durée prolongée [39] (*tableau VIII*).

L'existence de facteurs favorisant prothrombotiques associés, tels que néoplasie ou facteurs de risque biologiques (déficits en protéine S, protéine C, antithrombine III), représente également une indication à un traitement anticoagulant oral au long cours [8]. Une étude récente [40] a montré que le risque de récurrence chez les patients présentant une mutation du facteur V et traités par AVK après un premier épisode était significativement plus élevé par rapport à celui de patients non porteurs de la mutation (incidence cumulative de récurrence thromboembolique avec un suivi de 8 ans : 39,7 % versus 18,3 %, respectivement ;  $p < 0,01$ ) ; néanmoins, les études sont discordantes concernant le risque de récurrence thromboembolique chez les patients présentant une mutation du facteur V

[41]. Enfin chez les patients porteurs d'un syndrome des antiphospholipides, une anticoagulation au long cours par AVK est également indispensable avec des niveaux forts d'anticoagulation (INR  $\geq 3$ ) [42].

## Conclusions

1. Le traitement anticoagulant initial de l'embolie pulmonaire à la phase aiguë repose actuellement sur la perfusion intraveineuse continue à la seringue électrique d'héparine non fractionnée, administrée à des doses suffisantes pour obtenir un TCA entre 1,5 et 2,5 fois les valeurs contrôle, ce qui correspond à une héparinémie plasmatique entre 0,2 et 0,4 U/ml (titration avec le sulfate de protamine).

2. La durée du traitement anticoagulant initial par héparine intraveineuse est de 5 à 10 jours. Les AVK sont débutés dès le premier jour de traitement, avec un chevauchement héparine/AVK d'au moins 4 jours. Le traitement par héparine intraveineuse est arrêté lorsque l'INR est entre 2 et 3 sur 2 prélèvements successifs à 2 jours d'intervalle.

3. Les HBPM sont utilisées depuis plusieurs années en Europe dans le traitement curatif initial des thromboses veineuses profondes constituées. Les HBPM ont été évaluées dans le traitement curatif des embolies pulmonaires non graves dans des études extrêmement bien conduites dans des centres spécialisés, où l'évaluation initiale était menée de façon optimale. Elles ont démontré une efficacité et une sécurité d'emploi au moins comparables à un traitement par héparine non fractionnée administrée par voie intraveineuse continue. Néanmoins, avant de transposer ces études à la pratique courante, il se pose le problème (i) de l'évaluation initiale, du diagnostic positif, de la recherche de signes de gravité et de la recherche de facteurs favorisants de l'embolie pulmonaire qui nécessitent une prise en charge par une équipe spécialisée (ii) de la création de structures de type « réseaux de soins coordonnés » qui pour l'instant ne sont pas mis en place en France pour cette pathologie.

4. La durée du traitement par AVK est d'au moins 3 mois avec un INR compris entre 2 et 3. Pour les patients présentant une maladie thromboembolique veineuse récidivante, il est recommandé de maintenir ce traitement pour une durée prolongée. En présence d'un facteur de risque prothrombotique, la discussion se fera au cas par cas en face d'un premier épisode d'embolie pulmonaire.

5. Certaines questions restent actuellement non résolues concernant le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse avec les HBPM : le risque de thrombopénie, la neutralisation par le sulfate de protamine, la comparaison de l'efficacité des différentes HBPM entre elles.

## Références

1. BARRITT DW, JORDAN SC : Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. *Lancet* 1960;1:1309-12.
2. KANIS JA : Heparin in the treatment of pulmonary embolism. *Thromb Diath Haemorr* 1974;32:519-27.
3. BASU D, GALLUS A, HIRSH J, CADE JA : A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* 1972;287:324-7.
4. HIRSH J, MCCARTHY RA, DE GRUCHY GC : Heparin in the treatment of venous thromboembolic disease : administration, control and results. *Med J Aust* 1968;2:153-9.
5. BRILL-EDWARDS P, GINSBERG JS, JOHNSTON M, HIRSH J : Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Int Med* 1993;119:104-9.
6. CHIU HM, HIRSH J, YUNG WL, REGOECZI E, GENT M : Relationship between the anticoagulant and antithrombotic effects of heparin in experimental venous thrombosis. *Blood* 1977;45:171-84.
7. GINSBERG MD : Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996;335:1816-27.
8. HYERS TM, HULL RD, WEG JG : Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1995;108 suppl:35S-51S.
9. RASCHKE RA, GOLLIHARE B, PEIRCE JC : The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Int Med* 1996;156:1645-9.
10. RASCHKE RA, REILLY BM, GUIDRY JR *et al.* : The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram. *Ann Int Med* 1993;119:874-81.
11. HULL RD, RASKOB GE, LEMAIRE J *et al.* : Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1992;152:1589-95.
12. WHEELER AP, JAQUIRS RM, NEWMAN JH : Physician practices in the treatment of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Arch Int Med* 1998;148:1321-5.
13. SALZMAN EW, DEYKIN D, SHAPIRO RM *et al.* : Management of heparin therapy ; controlled prospective trial. *N Engl J Med* 1975;292:1046-50.
14. 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;116:279-84.
15. SIMONNEAU G, SORS H, CHARBONNIER B *et al.* : A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997;337:663-9.
16. THE COLUMBUS INVESTIGATORS : Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;337:157-62.
17. CARSON JL, KELLEY MA, DUFF A *et al.* : The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
18. BRANDJES DPM, HEIJBOER H, BÜLLER HR *et al.* : Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;327:1485-9.
19. HULL RD, RASKOB GE, HIRSH J *et al.* : Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986;315:1109-14.

20. LEVINE MN, RASKOB GE, LANDEFELD S, HIRSH J : Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1995;108 suppl:276S-90S.
21. WARKENTIN TE, LEVINE MN, HIRSH J *et al.* : Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330-5.
22. HIRSH J, LEVINE MN : Low molecular weight heparin. *Blood* 1992;79:1-17.
23. WEITZ JI : Low molecular weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337:688-98.
24. LEIZOROWICZ A, SIMONNEAU G, DECOUSUS H *et al.* : Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the initial treatment of deep vein thrombosis : a meta-analysis. *BMJ* 1994;309:299-304.
25. LEVINE M, GENT M, HIRSH J : 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.
26. KOOPMAN MMW, PRANDONI P, PIOVELLA F : Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996;334:682-7.
27. HULL RD, RASKOB GE, PINEO GF *et al.* : Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;326:975-82.
28. FIESSINGER JN, CHARBONNIER BA, SIXMA JJ *et al.* : Comparison of a once daily with a twice daily JC injection Nadroparin Calcium in the treatment of deep vein thrombosis : the fraxodi study. *Thromb Haemost* 1997;suppl:p 388 (abstract).
29. THERY C, SIMONNEAU G, MEYER G : Randomized trial of subcutaneous low-molecular-weight heparin CY 216 (Fraxiparine) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism : a dose-ranging study. *Circulation* 1992;85:1380-9.
30. MEYER G, BRENOT F, PACOURET G : Subcutaneous low-molecular-weight heparin Fragmin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism : an open randomized pilot study. *Thromb Haemost* 1995;74:1432-5.
31. HULL RD, RASKOB GE, ROSENBLOOM D *et al.* : 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.
32. HIRSH J : Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med* 1991;324:1865-75.
33. HIRSH J, DALEN JE, DEYKIN D, POLLER L *et al.* : Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1995;108:231S-46S.
34. HULL RD, DELMORE T, GENTON E *et al.* : Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979;301:855-8.
35. HULL RD, DELMORE T, CARTER C *et al.* : Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982;306:189-94.
36. HULL RD, HIRSH J, JAY R *et al.* : Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982;307:1676-81.
37. Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992;340:873-6.
38. SCHULMAN S, RHEDIN AS, LINDMARKER L *et al.* : A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.
39. SCHULMAN S, GRANQVIST S, HOLMSTRÖM M *et al.* : The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1997;336:393-8.
40. SIMIONI P, PRANDONI P, LENSING AWA *et al.* : The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg 506ÆGln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997;336:399-403.
41. EICHINGER, PABINGER I, STUMPFLER A *et al.* : The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1997;77:624-8.
42. KHAMASHTA M, CUADRADO MJ, MUJIC F *et al.* : The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-7.