

■ Revues générales

Prévention secondaire des récides d'embolie pulmonaire

RÉSUMÉ : La détermination de la durée optimale de traitement d'une embolie pulmonaire, en vue de prévenir une récide, constitue une étape clé de la prise en charge thérapeutique et repose sur l'analyse du risque de récide thromboembolique après l'arrêt du traitement et du risque de complications hémorragiques sous traitement. Deux résultats majeurs sont acquis :

- en présence d'un facteur de risque majeur transitoire, le risque de récide est faible et ne justifie pas une prolongation du traitement au-delà de 6 mois ;
- en cas de risque élevé de récide (embolie pulmonaire non provoquée par un facteur transitoire), un traitement prolongé de 1 an ou 2 ans ne réduit pas le risque de récide à long terme par rapport à 3 ou 6 mois, le choix étant donc un traitement court ou un traitement non limité.

Chez les patients considérés à risque important de récider, il est nécessaire d'identifier ceux dont le risque de récide n'est pas assez élevé pour justifier d'un traitement non limité ; pour les autres, il convient de choisir le traitement prolongé ayant le meilleur rapport bénéfice/risque.

Les anticoagulants oraux directs (AOD) à dose pleine ou à dose réduite représentent une avancée prometteuse mais ils nécessitent des investigations complémentaires.



F. COUTURAUD

EA 3878 (GETBO), IBSAM,
CIC INSERM 1412,
Département de Médecine interne et
Pneumologie, CHU La Cavale Blanche,
BREST.

L' embolie pulmonaire (EP) est la manifestation clinique la plus sévère de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) [1, 2]. Le traitement anticoagulant, débuté en urgence, doit être conduit pour un minimum de 3 mois afin de permettre une régression du thrombus et pour des récides, mortelles et non mortelles, à court et moyen terme [1, 2]. Au-delà de 3 à 6 mois, la prolongation du traitement anticoagulant a pour objectif principal de réduire le risque de récide à long terme et repose sur l'identification des facteurs de risque de récide thrombotique sans traitement et des facteurs de risque de saignement sous anticoagulants [1, 2]. Ces 20 dernières années, des résultats décisifs ont été obtenus, modifiant radicalement la prise en charge en termes d'appréciation du risque de récide et de proposition de durée et de modalités du traitement anticoagulant.

■ Effet de la durée de traitement sur le risque de récide

1. Réduction de la durée de traitement à moins de 3 mois

La réduction de la durée de traitement anticoagulant d'une embolie pulmonaire de 3-6 mois à 4-6 semaines est associée à un risque de récide à long terme multiplié par 2, que l'EP soit provoquée par un facteur transitoire ou non. La durée minimale de traitement d'une EP est donc de 3 mois [1-3].

2. Allongement du traitement de 3 à 6 mois

Dans la méta-analyse de Boutitie *et al.*, aucune différence n'est observée en termes de risque de récide après 6 mois ou après 3 mois de traitement, sur un suivi de 2 ans après l'arrêt de traitement anticoagulant d'une EP provoquée ou non [3].

Revue générale

3. Allongement du traitement au-delà de 3 ou 6 mois

L'absence de bénéfice d'un traitement anticoagulant prolongé sur le risque de récurrence thromboembolique après l'arrêt d'un traitement anticoagulant pour une EP non provoquée (c'est-à-dire à haut risque de récurrence) a été récemment confirmée dans l'étude PADIS-PE, un essai multicentrique français randomisé contrôlé en double aveugle comparant un traitement prolongé de 18 mois par warfarine *versus* placebo chez 371 patients initialement traités par AVK pendant 6 mois pour un premier épisode d'EP non provoquée [4]. Pendant la période de traitement à l'étude, la poursuite de la warfarine était associée à une réduction du risque relatif de récurrence de 90 % (13,5 % et 1,7 % en intention de traiter dans les groupes placebo et warfarine respectivement). En revanche, sur la période totale de l'étude de 42 mois, le bénéfice n'était pas maintenu (24 % et 20,8 % dans les groupes placebo et warfarine respectivement). Ces résultats confirment ceux suggérés dans les études WOODIT-PE et WOODIT-DVT, deux études randomisées en ouvert, aux effectifs faibles, qui comparaient 12 et 3 mois de traitement (**tableau I**) [5, 6].

Ainsi, chez les patients ayant une EP non provoquée par un facteur majeur transitoire et sans facteur persistant clinique associé dès le premier épisode, seules deux options de traitement doivent être envisagées : soit un traitement court de 3 à 6 mois maximum, soit un traitement d'une durée non limitée (sans programmation de date d'arrêt). Cela a deux implications :

- le traitement anticoagulant conduit sur une durée non limitée est très efficace mais expose à un risque hémorragique qui s'accroît dans le temps ; l'enjeu est de déterminer des modalités de traitement qui soient associées à une réduction du risque hémorragique ;
- le second problème est qu'un traitement non limité ne bénéficie qu'aux

30 à 40 % de patients qui présenteront une récurrence si le traitement était stoppé, les 60 à 70 % restants étant inutilement exposés à un traitement non limité ; l'identification de ces derniers constitue donc un autre objectif scientifique majeur complémentaire.

Facteurs de récurrence déterminants

L'impact de ces facteurs sur l'arrêt ou non du traitement anticoagulant au terme des 3 à 6 premiers mois de traitement anticoagulant est décisif (**tableau II**).

Auteurs	Durée de suivi	Récurrences thromboemboliques selon la durée de traitement			
		3 mois	6 mois	12 mois	24 mois
WOODIT-PE, Agnelli [6]	34 mois	12,1 %		12,2 %	
WOODIT-DVT, Agnelli [5]	37 mois	16 %		16 %	
PADIS-PE, Couturaud [4]	42 mois		24 %		20,8 %

Tableau I : Allongement de la durée de traitement et risque de récurrence au décours d'une MVTE non provoquée.

Facteurs déterminants de la durée de traitement

Facteurs majeurs transitoires (MVTE provoquée)¹

- Chirurgie avec anesthésie générale dans les 3 derniers mois
- Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois
- Immobilisation de plus de 3 jours en contexte médical aigu dans les 3 derniers mois
- Contraception estroprogestative, grossesse, *post-partum*, traitement hormonal de la ménopause

Facteurs majeurs persistants

- Cancer
- Syndrome des antiphospholipides
- Maladies inflammatoires chroniques (digestives telles que la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique)²
- Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique

MVTE non provoquée

- Absence de facteurs majeurs transitoires
- Absence de facteurs majeurs persistants

Facteurs modulateurs de la durée de traitement

Facteurs d'allongement de la durée de traitement

- Thrombophilie majeure : déficit en antithrombine
- Filtre cave permanent²
- Les hommes en général²
- Présentation clinique comme EP plutôt que TVP, sévérité initiale³
- Préférence du patient²

Facteurs de diminution de la durée de traitement

- Score HERDOO2 ≤ 1
- Les femmes en général, surtout de moins de 50 ans²
- Présentation clinique comme TVP proximale³
- Risque hémorragique élevé

¹ La définition de ces facteurs majeurs diffère de celle de l'ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) ; l'observation importante est qu'ils sont tous associés à un risque faible de récurrence.

² Niveau de preuve faible.

³ Basée sur l'estimation de la gravité de la récurrence, plus importante lorsque l'épisode initial est une EP comparée à une TVP.

Tableau II : Facteurs de risque de récurrence thromboembolique.

1. Présence d'un facteur transitoire majeur

Chez les patients ayant une EP provoquée par un facteur transitoire majeur, le risque de récurrence thromboembolique veineuse est faible (incidence < 3 % par an après l'arrêt du traitement). Dans cette situation, un traitement court de 3 ou 6 mois est suffisant.

Ces facteurs transitoires décisifs sont :

- la chirurgie avec anesthésie générale ;
- les traumatismes des membres inférieurs ;
- l'alitement prolongé de plus de 72 heures dans les 3 mois ;
- un contexte hormonal (contraception estroprogestative, grossesse, *post-partum* et traitement hormonal substitutif de la ménopause) [1, 2].

2. Présence d'un facteur persistant majeur

Le cancer, le syndrome des antiphospholipides [7] et l'hypertension pulmonaire post-embolique sont des facteurs prothrombotiques persistants majeurs associés à un risque élevé de récurrence thromboembolique veineuse justifiant un traitement anticoagulant non limité, ou du moins, tant que le facteur est présent ou nécessite un traitement spécifique (pour le cancer) [1, 2].

3. MVTE non provoquée

Il s'agit des patients n'ayant ni facteur majeur transitoire, ni facteur persistant majeur tel que le cancer. Chez ces

patients, le risque de récurrence est élevé dès le premier épisode d'EP non provoquée (incidence ≥ 9 % l'année suivant l'arrêt du traitement anticoagulant) avec environ 30 à 40 % de ces patients qui vont récidiver à l'arrêt du traitement. Dans ce contexte, il est nécessaire d'identifier les patients ayant une faible probabilité de récidiver pour éviter de les exposer inutilement à un traitement non limité [4-6].

■ Gravité de la récurrence

Chez les patients ayant une MVTE sous la forme d'une EP, la récurrence est une EP dans 80 % des cas tandis que, si l'épisode initial est une thrombose veineuse profonde (TVP), la récurrence est une TVP dans 60 à 80 % des cas [8]. Ainsi, à fréquence de récurrence identique, le risque de décès par récurrence thromboembolique veineuse est environ 4 fois plus élevé lorsque la MVTE était une EP comparée à une TVP initiale. Cela suggère que la balance bénéfice/risque d'un traitement anticoagulant d'une durée non limitée est plus favorable si la MVTE non provoquée est une EP que s'il s'agit d'une TVP proximale. Enfin, si la MVTE était non provoquée initialement, la récurrence est non provoquée dans 90 % des cas [4-6].

■ Facteurs de modulation

Pour la plupart de ces facteurs, l'association avec une récurrence thromboembo-

lique veineuse est modérée ou incertaine et leur présence isolée n'apparaît pas décisive sur la durée du traitement. Ils sont récapitulés dans le **tableau I**.

1. Facteurs de non-prolongation de traitement (**tableaux II et III**)

Le score HERDOO2 a été récemment validé dans une étude prospective portant sur 3 400 patients ayant présenté un premier épisode de MVTE non provoquée traitée initialement 6 mois par AVK [9]. Toutefois, ce score ne permet d'identifier que 12 % de patients à faible risque de récurrence chez lesquels le traitement peut être stoppé à 6 mois (lorsque le score HERDOO2 est ≤ 1) et il ne s'applique qu'aux femmes puisqu'aucun prédicteur n'a été retrouvé chez les hommes. Aucune distinction n'est faite entre EP et thrombose veineuse profonde. Finalement, cette étude confirme surtout que les femmes de moins de 50 ans ont un risque moindre de récurrence – que l'EP ait été provoquée par une exposition hormonale ou non – et que le traitement anticoagulant ne doit pas être prolongé. À l'inverse, chez les hommes et les femmes de plus de 50 ans, le risque de récurrence était plus élevé sans qu'il soit démontré qu'un traitement prolongé était nécessaire.

2. Facteurs de prolongation de traitement (**tableaux II et III**)

Parmi les thrombophilies héréditaires détectables, la seule qui semble associée à un risque important de récurrence est le

		Absence de facteurs modulateurs associés	Facteurs mineurs ou modulateurs	
			Facteurs d'allongement de la durée de traitement	Facteurs de diminution de la durée de traitement
Facteurs déterminants (décisifs)	EP provoquée par un facteur majeur transitoire	3 mois	6 mois	3 mois
	EP avec facteur majeur persistant	≥ 6 mois et tant que le facteur persiste	≥ 6 mois et tant que le facteur persiste	6 voire 3 mois
	EP non provoquée	≥ 6 mois	Non limité	6 voire 3 mois

Tableau III : Durée optimale de traitement anticoagulant en fonction des facteurs de risque.

I Revues générales

déficit en antithrombine ; pour toutes les autres, la démonstration n'est pas établie [10]. Enfin, la mutation Leiden et la mutation sur le gène de la prothrombine ne constituent pas des facteurs de risque de récurrence [11]. Sinon, le maintien d'un filtre cave au long cours et la présence d'une maladie inflammatoire digestive chronique sont des facteurs de risque de récurrence.

3. Facteurs incertains ou sans effet démontré sur la durée de traitement

Environ 1/3 des patients ayant eu une EP ont des séquelles perfusionnelles mesurées à la scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion. Un risque de récurrence multiplié par 2 a été rapporté.

Le faible pouvoir discriminant des D-dimères seuls a été confirmé par les résultats d'une cohorte de 320 patients ayant eu une MVTE non provoquée, traités pendant 3 mois, chez lesquels deux dosages de D-dimères étaient négatifs au moment de l'arrêt du traitement puis à 1 mois : l'incidence annuelle d'une récurrence était ainsi de 6,7 % par an ; en particulier, le risque était de 11 % par an chez les hommes [12]. Ainsi, le dosage isolé des D-dimères est peu discriminant et ne doit pas être réalisé en routine.

Une élévation du risque de récurrence thromboembolique veineux chez le sujet âgé a été observée dans plusieurs essais ; en contrepartie, le risque hémorragique est accru. Ainsi, un âge avancé ne doit pas conduire à réduire systématiquement les durées de traitement par crainte du risque hémorragique.

Risque hémorragique sous anticoagulant

Si, au cours des 6 premiers mois de traitement d'une EP ou d'une TVP, il a été montré que les AOD sont aussi efficaces et plus sûrs que la warfarine, en revanche, peu d'évaluations sont

disponibles sur les traitements prolongés [1]. Dans la seule étude ayant comparé directement la warfarine à un AOD (le dabigatran) chez des patients ayant une MVTE à haut risque de récurrence et justifiant d'un traitement prolongé, le taux d'hémorragie majeure était de 1,8 % dans le groupe warfarine et de 0,9 % dans le groupe dabigatran (différence non significative). En revanche, le risque d'hémorragie cliniquement pertinente non grave était réduit de 50 % [13]. Sinon, aucune autre comparaison n'a été réalisée entre AVK et les autres AOD, que ces derniers aient été administrés à dose pleine ou à dose réduite dans les phases d'extension [14, 15].

■ Balance bénéfique/risque

Cette balance bénéfique/risque prend en compte 3 facteurs :

- le poids des facteurs de risque de récurrence thromboembolique en l'absence de traitement anticoagulant ;
- le poids des facteurs de risque hémorragique sous traitement ;
- la préférence des patients (aspect fondamental).

La décision de prolonger ou non le traitement au-delà de 3 à 6 mois n'est prise qu'au terme de cette évaluation (**tableau III**). Ensuite, si la décision est prise de prolonger le traitement indéfiniment, la question est de déterminer avec quelle modalité de traitement (AVK INR 2-3, AOD à dose pleine ou AOD à dose réduite).

■ Modalités du traitement prolongé au-delà de 6 mois (**tableau III**)

1. AVK à dose réduite

Dans l'étude randomisée contrôlée en double aveugle ELATE, comparant la warfarine à dose réduite (INR 1,5-1,9) *versus* la warfarine à dose conventionnelle (INR 2-3) sur une durée non limi-

tée, le risque de récurrence de MVTE était multiplié par 3 dans le groupe à dose réduite comparé au groupe AVK à dose conventionnelle, sans réduction du risque hémorragique [16].

2. AOD à dose thérapeutique

Dans la seule étude ayant comparé directement la warfarine à un AOD (le dabigatran) chez des patients ayant une MVTE à haut risque de récurrence et justifiant d'un traitement prolongé, le dabigatran a été retrouvé non inférieur à la warfarine en termes de risque de récurrence thromboembolique veineux. Le risque d'hémorragie grave était non différent dans les deux groupes et une réduction de 50 % du risque combiné d'hémorragie grave et cliniquement pertinente non grave a été observée (5,6 % et 10,2 %, respectivement) [13].

3. AOD à dose réduite

Dans l'étude AMPLIFY-EXT, 2482 patients ayant eu une MVTE (93 % non provoquée) initialement traitée 6 à 12 mois – et pour lesquels l'indication à une prolongation était incertaine – ont été randomisés pour recevoir l'apixaban à dose pleine (5 mg x 2/jour) ou à dose réduite (2,5 mg x 2/jour) ou un placebo (bras de référence) pendant 1 an [14]. Dans cette étude, l'apixaban à dose pleine ou à dose réduite était supérieur au placebo sur le risque de récurrence thromboembolique veineux. Les risques hémorragiques étaient faibles dans les trois groupes, sans différences statistiquement significatives en termes de risque d'hémorragie grave ou d'hémorragie grave combinée aux hémorragies cliniquement pertinentes non graves. Toutefois, si aucune hétérogénéité n'a été mise en évidence sur les analyses en strates, cette étude n'a pas permis de démontrer si l'apixaban à dose réduite, comparé à l'apixaban à dose pleine, était non inférieur en termes d'efficacité et supérieur en termes de risque hémorragique, en particulier chez les patients à haut risque de récurrence.

POINTS FORTS

- Pour une embolie pulmonaire provoquée par un facteur transitoire, un traitement anticoagulant de 3 à 6 mois est suffisant.
- Pour une embolie pulmonaire non provoquée par un facteur transitoire, le traitement anticoagulant est soit court (3 à 6 mois), soit poursuivi pour une durée non limitée dès le 1^{er} épisode.
- À l'exception du syndrome des antiphospholipides et du déficit en antithrombine, les thrombophilies n'ont aucun impact sur le risque de récurrence et donc sur la durée du traitement.
- L'aspirine n'a pas sa place dans la prévention d'une récurrence d'embolie pulmonaire.
- Les anticoagulants oraux directs sont prometteurs dans la prévention de la récurrence d'embolie pulmonaire bien que la posologie optimale (à dose réduite ou à dose pleine) reste à déterminer.

Dans l'étude EINSTEIN-CHOICE, 3 365 patients ayant eu une MVTE (40 % non provoquée, 60 % provoquée par un facteur transitoire ou persistant) initialement traitée 6 à 12 mois – et chez lesquels l'indication à un traitement non limité était incertaine – ont été randomisés pour recevoir le rivaroxaban à dose pleine (20 mg x 1/jour) ou à dose réduite (10 mg x 1/jour) ou l'aspirine (bras de référence) pendant 1 an [15]. Le rivaroxaban à dose pleine ou à dose réduite était supérieur à l'aspirine sur le risque de récurrence thromboembolique veineux. Les risques hémorragiques étaient faibles dans les trois groupes, sans différences statistiquement significatives en termes de risque d'hémorragie grave ou d'hémorragie grave combinée aux hémorragies cliniquement pertinentes non graves. Cette étude permet de démontrer que l'aspirine n'est pas un traitement efficace ni sûr pour prévenir une récurrence. En revanche, si les analyses stratifiées ne mettent pas en évidence d'hétérogénéité, tout comme avec l'apixaban, cette étude ne permet pas de vérifier, en raison de son schéma de conception et de la taille de l'effectif, si le rivaroxaban à dose réduite comparé au rivaroxaban à dose pleine est non inférieur en termes d'efficacité et supérieur en termes de risque hémorragique, en particulier chez les patients à haut risque de récurrence.

Ainsi, aucune étude ayant pour objectif de comparer les AOD à dose réduite aux AVK ou aux AOD à dose pleine chez des patients pour lesquels une durée non limitée de traitement était indiquée (patients à haut risque de récurrence) n'a été réalisée. Par conséquent, qu'il s'agisse de l'apixaban ou du rivaroxaban, les résultats obtenus dans les deux études ci-dessus ne permettent pas de recommander un traitement prolongé par AOD à dose réduite plutôt qu'à dose pleine chez des patients à haut risque de récurrence.

4. Cas particulier du cancer

Au-delà des 3 à 6 premiers mois de traitement par héparine de bas poids

moléculaire, le traitement anticoagulant doit être poursuivi tant que le cancer est actif ou en cours de traitement, par AVK [1, 2] (particulièrement si le cancer est stabilisé mais nécessite un traitement anticancéreux au long cours comme les traitements hormonaux ou le thalidomide) voire par héparine de bas poids moléculaire selon la tolérance des patients au traitement injectable. Les AOD n'ont pas été évalués dans cette indication et les essais sont en cours.

■ Conclusion

Si la détermination de la durée de traitement d'une embolie pulmonaire demeure une étape difficile de la prise en charge, des certitudes sont néanmoins acquises : la durée minimale de traitement d'une EP est de 3 mois, un traitement court de 3 ou 6 mois est suffisant en cas d'EP provoquée par un facteur majeur transitoire et, pour les EP non provoquées, le traitement doit être court (3 à 6 mois) ou non limité dès le premier épisode, étant donné l'absence de bénéfice des traitements prolongés mais limités de 1 ou 2 ans. Dans le contexte

d'une première EP non provoquée, deux questions sont non résolues :

- l'identification des patients à faible risque ne justifiant pas d'un traitement prolongé (ici, les facteurs de risque cliniques se révèlent plus informatifs que les facteurs biologiques ou morphologiques) ;
- le choix de la dose optimale de traitement anticoagulant prolongé, les AOD à dose réduite étant prometteurs mais la preuve de la réduction du risque hémorragique sans perte d'efficacité n'ayant pas été établie.

Ces deux questions nécessitent une recherche active pour le clinicien compte tenu des enjeux pour les patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. KEARON C, AKL EA, ORNELAS J *et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2016;149:315-352.
2. KONSTANTINIDES SV, TORBICKI A, AGNELLI G *et al.* Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of

Revue générale

- Cardiology. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2014;35:3033-3069.
3. BOUTTIE F, PINEDE L, SCHULMAN S *et al*. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ*, 2011;342:d3036.
 4. COUTURAUD F, SANCHEZ O, PERNOD G *et al*. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial. *JAMA*, 2015;314:31-40.
 5. AGNELLI G, PRANDONI P, SANTAMARIA MG *et al*. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin optimal duration italian trial investigators. *N Engl J Med*, 2001;345:165-169.
 6. AGNELLI G, PRANDONI P, BECATTINI C *et al*. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*, 2003;139:19-25.
 7. KEARON C, JULIAN JA, KOVACS MJ *et al*. ELATE Investigators. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood*, 2008;112:4432-4436.
 8. DOUKETIS JD, KEARON C, BATES S *et al*. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA*, 1998;279:458-462.
 9. RODGER MA, LE GAL G, ANDERSON DR *et al*. REVERSE II Study Investigators. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ*, 2017;356:j1065.
 10. DI MINNO MN, AMBROSINO P, AGENO W *et al*. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thromb Res*, 2015;135:923-932.
 11. SEGAL JB, BROTMAN DJ, NECOCHEA AJ *et al*. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA*, 2009;301:2472-2485.
 12. KEARON C, SPENCER FA, O'KEEFFE D *et al*. D-dimer Optimal Duration Study Investigators. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Ann Intern Med*, 2015;162:27-34.
 13. SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR AK *et al*. RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013;368:709-718.
 14. AGNELLI G, BULLER HR, COHEN A *et al*. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013;368:699-708.
 15. WEITZ JI, LENSING AWA, PRINS MH *et al*. EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2017; 376:1211-1222.
 16. KEARON C, GINSBERG JS, KOVACS MJ *et al*. Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolic Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2003;349:631-639.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : bourse de recherche Pfizer; participation à des boards et symposiums (Bayer, Astra Zeneca, BMS, Daiichi Sankyo, Boehringer, GSK), aide à la participation à des congrès (Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, LEO Pharma, Bristol-Myers Squibb, MSD, GSK, Roche, Novartis et Actelion); subventions publiques (Fondation des maladies rares, Fondation pour la recherche, PHRC nationaux et interrégionaux, Fonds de dotation Archipel, Fonds de dotation du CHRU de Brest).

réalités

CARDIOLOGIQUES

☐ oui, je m'abonne à *Réalités Cardiológicas*

Médecin: ☐ 1 an: 60 € ☐ 2 ans: 95 €

Étudiant/Interne: ☐ 1 an: 50 € ☐ 2 ans: 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger: ☐ 1 an: 80 € ☐ 2 ans: 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à: Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom:

Prénom:

Adresse:

Ville/Code postal:

E-mail:

Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration: Cryptogramme:

Signature:

