

■ Revues générales

Maladie thromboembolique veineuse : prévention au long terme des récurrences

RÉSUMÉ : La question de la durée du traitement anticoagulant dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) nécessite de prendre en considération le rapport bénéfice/risque du traitement, mettant en perspective la réduction du risque de récurrence thromboembolique veineuse avec le risque hémorragique inhérent aux anticoagulants. La durée minimale de traitement anticoagulant pour une MTEV provoquée ou non (embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde proximale symptomatique) ne peut être inférieure à 3 mois. L'identification des facteurs de risque de récurrence majeurs ou mineurs et de leur caractère transitoire ou persistant a un impact déterminant sur le choix de la durée du traitement anticoagulant.



N. MENEVEAU
Pôle cœur-poumons, CHRU de BESANÇON.

La prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) justifie l'introduction en urgence d'un traitement anticoagulant pour une durée minimum de 3 mois. L'objectif de ce traitement est de limiter l'extension du thrombus et de prévenir les récurrences d'événements thromboemboliques veineux [1, 2]. Un certain nombre de situations cliniques sont aujourd'hui identifiées, qui sont associées à un risque accru de récurrence au long cours et justifient que soit discutée la prolongation du traitement anticoagulant au-delà de 6 mois. Des avancées ont été accomplies ces dernières années concernant l'identification des patients candidats à un traitement prolongé.

Durée du traitement anticoagulant et risque de récurrence : ce que l'on sait

Il est établi que la durée minimale de traitement anticoagulant pour une MTEV provoquée ou non (embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde proximale symptomatique) ne peut être inférieure à 3 mois [3-5]. Le risque de

récurrence thromboembolique est en effet 2 fois plus élevé lorsque le traitement anticoagulant se limite à une durée de 4 à 6 semaines comparée à 3 ou 6 mois. Le fait de prolonger le traitement de 3 à 6 mois n'apporte pas de bénéfice évident en termes de risque de récurrence chez les patients suivis 2 ans après l'arrêt définitif du traitement anticoagulant [6].

La prolongation du traitement anticoagulant pour une période limitée au-delà de 6 mois a fait l'objet d'un certain nombre d'essais randomisés chez des patients avec MTEV non provoquée [7-9]. Les études WOODIT-DVT et WOODIT-PE ont comparé 3 mois à 12 mois de traitement anticoagulant par antivitamine K (AVK) chez des patients ayant un premier épisode de thrombose veineuse profonde (TVP) proximale ou d'embolie pulmonaire (EP) non provoquée [7, 8]. Dans WOODIT-DVT, une réduction du risque relatif de récurrence de 64 % a été observée à 12 mois dans le groupe des patients traités 9 mois supplémentaires. Ce bénéfice n'était toutefois pas maintenu à 38 mois, soit 2 ans après l'arrêt définitif des AVK. Des résultats similaires ont été observés dans l'étude

Revue générale

WOODIT-PE. L'étude multicentrique française PADIS-PE a quantifié et comparé un traitement prolongé 18 mois par warfarine à un traitement limité à 6 mois au décours d'un premier épisode d'EP non provoquée [9]. Le maintien de la warfarine pendant 18 mois supplémentaires était associé à une réduction du risque relatif de récurrence de 90 %. En revanche, et comme cela avait pu être observé dans les études WOODIT, le bénéfice disparaissait 1 an et demi après l'arrêt définitif de la warfarine dans le groupe ayant reçu une prolongation de 18 mois du traitement. Il apparaît donc que la prolongation limitée du traitement anticoagulant n'apporte de bénéfice que pendant la période du traitement.

L'évaluation du rapport bénéfice/risque d'un traitement au long cours

La question de la durée du traitement anticoagulant dans le cadre de la MTEV nécessite de prendre en considération le rapport bénéfice/risque du traitement, mettant en perspective la réduction du risque de récurrence thromboembolique veineuse avec le risque hémorragique inhérent aux anticoagulants. Le risque de récurrence thromboembolique veineuse après arrêt du traitement anticoagulant est de l'ordre de 10 % la première année puis de 4 % à 5 % par an ensuite [3-11].

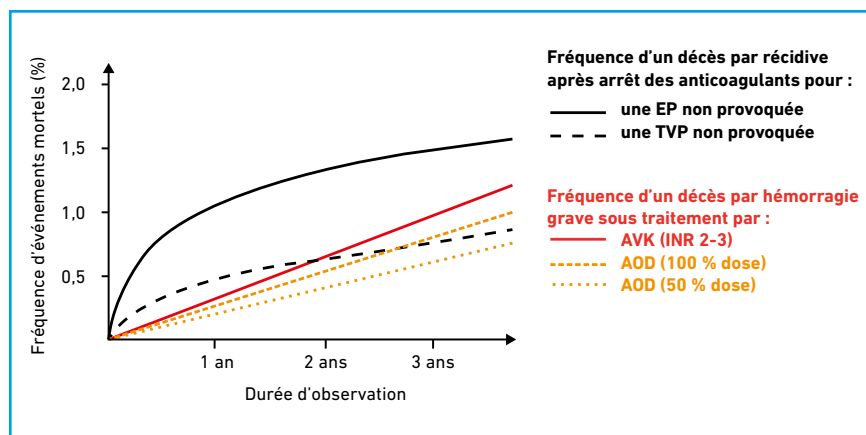


Fig. 1 : Balance bénéfice/risque intégrant la fréquence et la gravité des risques thrombo-emboliques et hémorragiques (recommandations de la SPLF ; EP : embolie pulmonaire ; TVP : thrombose veineuse profonde ; AVK : antivitamine K ; AOD : anticoagulant direct).

Parallèlement, le risque hémorragique sous traitement anticoagulant est de 2 % par an pour les saignements graves [9, 12-16]. À moyen terme, le risque hémorragique est susceptible de dépasser le risque de récurrence sans traitement (**fig. 1**). En outre, le traitement anticoagulant maintenu au long cours ne bénéficie qu'à 30 à 40 % de patients qui présenteront une récurrence à l'arrêt du traitement, laissant 60 à 70 % des patients inutilement exposés à un risque hémorragique. Les patients candidats à un traitement anticoagulant au long cours doivent avoir un risque de récurrence thromboembolique veineuse supérieure au risque hémorragique et ce, pour une durée indéterminée du traitement.

Identification des facteurs de risque de récurrence d'événement thromboembolique veineux

L'identification des facteurs de risque de récurrence d'événement thromboembolique a un impact déterminant sur le choix de la durée du traitement anticoagulant [17]. Les nouvelles recommandations de la Société de pneumologie de langue française (SPLF), finalisées en 2018, distinguent d'une part les facteurs de risque de récurrence majeurs ou mineurs, d'autre part leur caractère transitoire ou persistant (**tableau I**). Les facteurs de risque de récurrence majeurs ont un impact sur la décision ou non de stopper le traitement anticoagulant. À l'inverse,

	Transitoire	Persistant
Majeur	- Chirurgie avec anesthésie générale > 30 min dans les 3 derniers mois - Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois - Immobilisation > 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois. - Contraception estroprogestative, grossesse, post-partum, traitement hormonal de la ménopause	- Cancer actif - Thrombophilies sévères : déficit en AT, syndrome des phospholipides
Mineur	- Chirurgie avec anesthésie générale < 30 min dans les 3 derniers mois - Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite ≥ 3 jours - Immobilisation < 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois - Voyage > 6 h	- Thrombophilies non sévères : déficit en PC, PS, mutation homozygote FV, FII, double hétérozygote FV et FII - Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires : Crohn, rectocolite hémorragique

Tableau I : Définition des facteurs de risque de récurrence thromboembolique intervenant dans la décision de la durée du traitement anticoagulant (recommandations de la SPLF ; AT : antithrombine ; PC : protéine C ; PS : protéine S ; FV : facteur V ; FII : facteur II).

les facteurs de risque mineurs ont peu d'impact (ou un impact non démontré) sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant. Ils sont identifiés comme des facteurs de modulation de la décision thérapeutique.

Les facteurs transitoires majeurs associent la chirurgie sous anesthésie générale, les fractures des membres inférieurs, l'immobilisation avec alitement prolongé de > 72 heures au cours des 3 derniers mois. Un événement thromboembolique veineux survenu chez la femme dans un contexte d'exposition hormonal (contraception estroprogestative, grossesse, post-partum, traitement hormonal substitutif de la ménopause) constitue également un facteur de risque de récurrence majeur transitoire. Compte tenu du caractère transitoire de ces situations, le risque de récurrence de MTEV à l'arrêt du traitement anticoagulant est très faible (< 3 % par an) [1, 2].

Les facteurs provocants majeurs persistent associent, quant à eux, les pathologies néoplasiques évolutives, les thrombophilies sévères et l'hypertension artérielle pulmonaire thromboembolique chronique. La présence d'un cancer actif est associée à un risque 3 fois plus élevé de récurrence thromboembolique à l'arrêt du traitement par AVK, en particulier au stade métastatique ou en cas de chimiothérapie [1, 2]. La présence d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL) est également associée à un risque 2 fois plus élevé de récurrence thromboembolique veineuse ou artérielle à l'arrêt du traitement anticoagulant.

Enfin, il convient d'identifier les patients n'ayant aucun facteur majeur transitoire ou persistant de récurrence, chez lesquels le premier événement thromboembolique veineux est considéré comme non provoqué. Cette situation est associée à un risque élevé de récurrence, de l'ordre de 10 % la première année après arrêt des anticoagulants et de 30 à 40 % à 10 ans. La question se pose donc d'un

traitement anticoagulant non limité chez ces patients. En revanche, la survenue d'une première récurrence d'événement thromboembolique veineux, qui majore le risque de nouvelle récurrence de 50 %, justifie que soit instauré à titre systématique un traitement anticoagulant au long cours.

Facteurs de modulation de la durée du traitement anticoagulant

Les récurrences d'événement thromboembolique veineux se font dans plus de 2/3 des cas sur le mode de l'événement index [13, 18]. Par ailleurs, la mortalité liée aux récurrences est 2 fois plus importante en cas d'EP qu'en cas de TVP (10 % vs 5 %). Rapporté au taux de récurrence attendu sur 1 an, le risque absolu pour un patient de décéder d'une récurrence d'EP est de 1 % par an, celui de décéder d'une TVP de 0,5 % par an, si l'épisode initial était dans tous les cas non provoqué (**fig. 1**).

Il existe un certain nombre de facteurs de risque de récurrence mineurs qui constituent des facteurs de modulation en faveur ou non d'une prolongation du traitement anticoagulant. Les thrombophilies majeures (déficit en antithrombine, protéine C ou S), les thrombophilies combinées (mutation des facteurs V Leiden et mutation du gène de la prothrombine) sont associées à un risque accru de récurrence sans qu'il soit clairement établi que la prolongation du traitement anticoagulant dans ce contexte apporte un bénéfice clinique. Le déficit en antithrombine est la thrombophilie qui semble associée au risque de récurrence le plus élevé. Les déficits sévères en protéines C et S (< 30 %) sont sans doute également à prendre en considération [19]. Une majoration du risque de récurrence de 50 % a été rapportée en présence d'une mutation hétérozygote du facteur V ou du gène de la prothrombine. Cette majoration du risque n'est plus retrouvée si l'événement

thromboembolique veineux initial était non provoqué [20]. Une élévation du facteur VIII ou une hyperhomocystéinémie modérée ne semblent pas associées à un risque accru de récurrence. Le dosage des D-dimères pris isolément a un faible pouvoir discriminant sur la détermination du risque de récurrence après événement thromboembolique veineux non provoqué. À ce titre, le dosage isolé des D-dimères ne doit pas être réalisé en routine, mais éventuellement intégré dans le cadre de scores pronostiques [21].

L'insertion d'un filtre cave permanent, la présence d'une maladie inflammatoire chronique digestive ou articulaire, la persistance de séquelles perfusionnelles pulmonaires à la scintigraphie de ventilation-perfusion sont également associées à une augmentation du risque d'événement thromboembolique veineux [17]. Les patients de sexe masculin ont également un risque accru de récurrence (risque relatif = 3,6) [21] sans qu'il soit possible d'identifier chez eux des facteurs de moindre risque de récurrence. L'âge, enfin, est associé à une majoration du risque de récurrence thromboembolique veineuse avec majoration du risque de mortalité lors de l'événement récidivant.

Différents scores ont été élaborés qui prennent en considération certains de ces facteurs de modulation. L'objectif de ces scores pronostiques est surtout d'identifier les patients victimes d'un premier épisode thromboembolique veineux non provoqué, qui ne justifieraient pas de la prolongation du traitement anticoagulant. Le score HERDOO2 [22] s'applique aux femmes ayant présenté un premier événement thromboembolique veineux non provoqué (**tableau II**). Les patientes ayant un score HERDOO2 ≤ 1 sont identifiées comme à faible risque de récurrence (3 %) et représentent 50 % des patientes au total. À l'inverse, celles dont le score HERDOO2 est ≥ 2 ont un taux de récurrence de 7 à 8 % après arrêt du traitement par AVK.

Revue générale

Items du score pour les femmes	Points
Symptômes du syndrome post-thrombotique (hyperpigmentation, œdème ou rougeur d'une des jambes)	+1
D-dimères ≥ 250 $\mu\text{g/L}$	+1
IMC ≥ 30 kg/m^2	+1
Âge ≥ 65 ans	+1
Interprétation :	
- Femmes avec score HERDOO2 ≤ 1 : risque faible de récurrence (risque annuel 3 %) - Femmes avec score HERDOO2 ≥ 2 ou hommes : risque non faible de récurrence (risque annuel de 7 à 8 %)	

Tableau II : Score HERDOO2.

Prise en considération du risque hémorragique

Le taux de complications hémorragiques majeures sous AVK est de l'ordre de 2 à 3 % par an dans les études de cohorte ou les essais académiques, et de l'ordre de 1 à 2 % par an dans les essais industriels [17]. La mortalité liée à ces hémorragies graves oscille quant à elle entre 10 et 20 %. Globalement, l'incidence annuelle des hémorragies majeures observées sous anticoagulants oraux directs (AOD) est réduite de moitié (0,5 à 1 % dans les essais industriels) et s'accompagne d'une mortalité spécifique de l'ordre de 10 % [12, 23, 24].

L'âge (≥ 75 ans), les antécédents d'hémorragie en particulier digestive, d'accident vasculaire cérébral, un alcoolisme chronique, la présence d'un diabète, d'une insuffisance rénale ou hépatique, la prise concomitante de traitement antiagrégant plaquettaire ou un mauvais contrôle du traitement anticoagulant sont autant de facteurs de risque hémorragique, aujourd'hui bien identifiés [1]. Ce risque hémorragique semble majoré pendant les premiers jours du traitement.

Un certain nombre de scores prédictifs du risque hémorragique ont été développés, essentiellement dans le cadre de patients en fibrillation atriale traités par AVK. Aucun n'a fait l'objet d'une validation extrinsèque dans la MTEV.

Modalités d'un traitement anticoagulant prolongé : pour qui, comment ?

La décision de prolonger ou non le traitement anticoagulant au-delà de 3 à 6 mois ne peut être prise qu'au terme d'une évaluation prenant en compte le poids des facteurs de risque de récurrence thromboembolique en l'absence de traitement anticoagulant, le poids des facteurs de risque hémorragique sous traitement et, bien sûr, la préférence des patients. Plusieurs modalités de traitement ont fait l'objet d'investigations cliniques.

L'option d'un traitement prolongé par AVK à dose réduite a été évaluée dans l'étude ELATE, comparant la warfarine à dose réduite (INR 1,5-1,9) à la warfarine à dose conventionnelle (INR 2-3). La warfarine à dose réduite était associée à un risque accru de récurrence thromboembolique mais sans bénéfice établi sur le risque hémorragique [14].

La réduction du risque hémorragique observé sous AOD a conduit à revisiter la balance bénéfice/risque du traitement anticoagulant au long cours. Bien qu'associés à un profil de risque supérieur à celui des AVK, les traitements prolongés par AOD ne sont pas dépourvus de risque comme ont pu le montrer les études de phase III rapportant un taux de complications hémorragiques majeures d'approximativement 1 % et de complications hémorragiques clini-

quement pertinentes d'environ 6 % chez les patients ayant bénéficié d'une extension du traitement anticoagulant par AOD. Dans ces études, résumées dans les **figures 2A et 2B**, les patients avec EP représentaient approximativement 1/3 de la population, le reste étant composé de patients avec TVP proximale. Tous avaient bénéficié d'un traitement anticoagulant initial de 3 à 6 mois.

REMEDY est la seule étude qui ait comparé les AOD à pleine dose à la warfarine chez des patients avec MTEV préalablement traités pendant 6 mois [12]. Il s'agissait d'une population à haut risque de récurrence avec 80 % d'événements thromboemboliques veineux non provoqués, 36 % de patients inclus au décours d'une récurrence de MTEV et 18 % d'anomalies du bilan thrombophilique. Le dabigatran à pleine dose s'est montré non inférieur à la warfarine en termes de prévention des récurrences thromboemboliques veineuses. Le taux de complications hémorragiques graves était identique dans les 2 groupes, mais une réduction de 50 % du risque combiné d'hémorragie grave et cliniquement pertinente a été observée dans le groupe des patients traités par dabigatran [12].

Deux essais randomisés, les études AMPLIFY-EXT et EINSTEIN-CHOICE, ont évalué l'apixaban et le rivaroxaban à dose réduite chez des patients à risque modéré de récurrence [25, 26] (**fig. 2A**). Dans AMPLIFY-EXT, l'apixaban à la posologie de 2,5 mg 2 fois par jour était associé à une réduction du risque de récurrence thromboembolique veineuse de 80 % par rapport au groupe placebo chez des patients traités pendant 12 mois. Il n'y avait pas de différence significative en termes de risque hémorragique (hémorragies sévères ou cliniquement pertinentes) entre le groupe des patients traités par apixaban à dose réduite et le groupe placebo [25]. Dans EINSTEIN-CHOICE, les patients initialement traités 6 à 12 mois par anticoagulant étaient randomisés en 3 bras : rivaroxaban 20 mg par jour, rivaroxaban 10 mg par jour ou

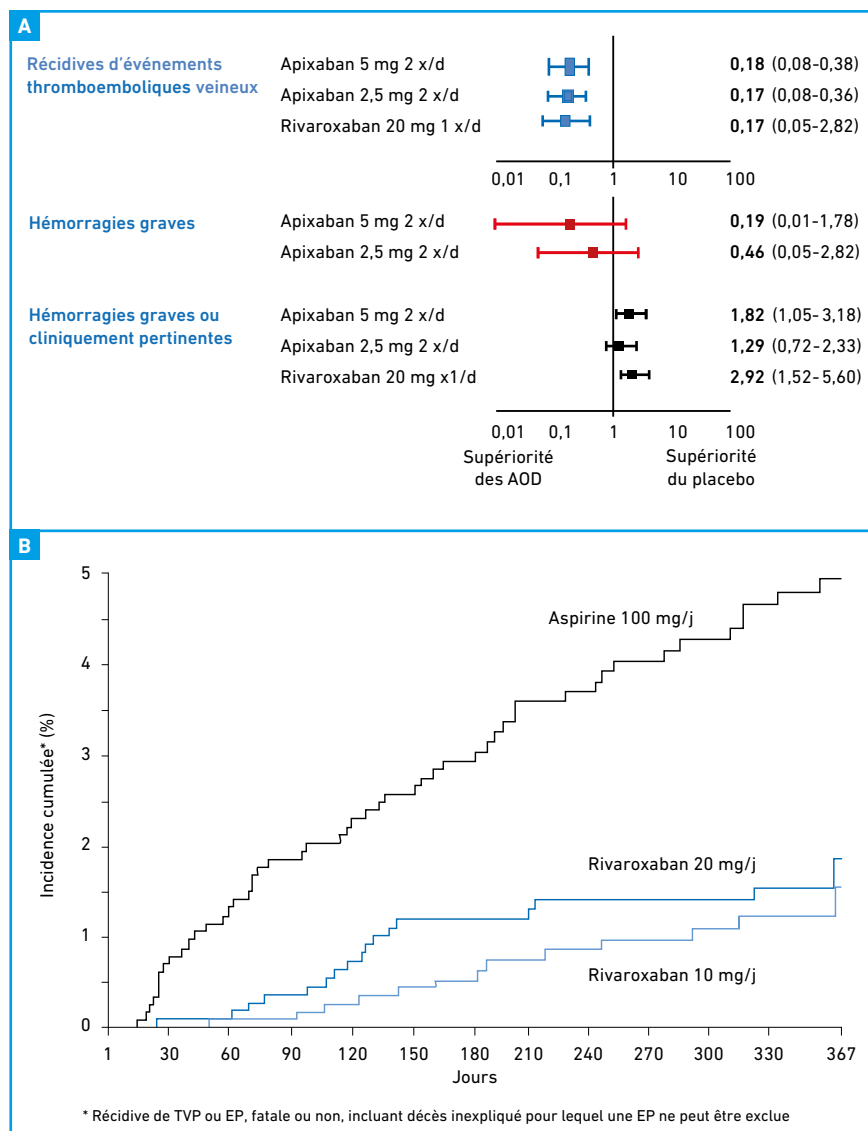


Fig. 2A : Prolongation du traitement par AOD dans les études RESONATE, EINSTEIN-Extension et AMPLIFY-Extension; **B :** Comparaison d'un traitement prolongé par aspirine (100 mg/j) ou rivaroxaban (20 mg/j ou 10 mg/j) dans l'étude EINSTEIN-CHOICE sur les récidives d'événements thromboemboliques veineux.

aspirine pendant 1 an. Les patients traités par rivaroxaban avaient une réduction du risque relatif de récurrence de 65 % (**fig. 2B**). Le taux de complications hémorragiques ne différait pas d'un groupe à l'autre [26]. AMPLIFY-EXT et EINSTEIN-CHOICE n'ont pas inclus de patients à haut risque de récurrence (comme, par exemple, les patients avec récurrence de MTEV non provoquée). À ce titre, il n'est donc pas possible de recommander un traitement prolongé par AOD à dose réduite plutôt

qu'à dose pleine chez ce type de patient à haut risque de récurrence.

La prescription d'aspirine au long cours après interruption d'un traitement anticoagulant oral est associée à une réduction de 30 à 35 % du risque de récurrence, soit une efficacité beaucoup moins importante que celle observée dans les études ayant évalué l'efficacité de la warfarine ou des AOD en prévention secondaire [27, 28].

Les patients avec syndrome des antiphospholipides porteurs d'anticorps lupiques, d'anticorps anticardiolipine et d'anticorps anti-bêta 2 GP1 (triple positivité) doivent être préférentiellement traités par anti-vitamine K. Le rivaroxaban évalué dans cette indication était associé à un risque accru de récurrence thromboembolique veineuse et d'événements hémorragiques comparé à la warfarine [29].

Concernant enfin les patients cancéreux, il est recommandé de traiter des événements thromboemboliques veineux par héparine de bas poids moléculaire pendant les 6 premiers mois de traitement. Au-delà, il est suggéré de maintenir un traitement anticoagulant (par HBPM, AVK ou AOD pleine dose) lorsque le cancer est actif (présence d'une maladie tumorale détectable, y compris par l'existence d'un biomarqueur, et poursuite d'un traitement antitumoral, y compris hormonothérapie, dans les 6 mois) ou en cas de récurrence thromboembolique veineuse pendant les 6 premiers mois de traitement.

Les recommandations de la SPLF concernant la durée optimale de traitement anticoagulant en fonction des facteurs de risque sont résumées dans le **tableau III**. Pour un premier épisode d'EP ou de TVP proximale provoqué par un facteur transitoire majeur, il est recommandé un traitement anticoagulant d'une durée de 3 mois. Après un premier épisode de MTEV non provoqué chez les femmes de moins de 50 ans ou celles ayant un score de HERDOO2 ≤ 1 , il est suggéré un traitement anticoagulant d'une durée de 3 à 6 mois. Le maintien d'un traitement anticoagulant par AVK ou AOD à pleine dose est recommandé chez les patients à haut risque de récurrence (cancer actif après 6 mois d'HBPM, événements thromboemboliques veineux non provoqués récidivants, premier épisode de MTEV non provoqué avec une thrombophilie sévère, hypertension artérielle pulmonaire thromboembolique chronique). Un traitement prolongé par

Revue générale

Risque de récurrence	Définition	Durée	Dose
Faible (≤ 3 %/an)	MTEV provoquée par un facteur transitoire majeur	3 mois (grade 1+)	AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (grade 1+)
	Femmes avec un 1 ^{er} épisode de MTEV non provoqué et un score HERDOO2 ≤ 1	3-6 mois (grade 2+)	AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (grade 1+)
	Femmes ≤ 50 ans avec un 1 ^{er} épisode de MTEV non provoqué		(grade 1+)
Modéré (3-8 %/an)	Hommes avec un 1 ^{er} épisode de MTEV non provoqué et en l'absence de facteur persistant majeur	6 mois ou non limitée (grade 1+)	6 premiers mois AVK (INR 2-3) AOD pleine dose (grade 1+) Après le 6^e mois AVK (INR 2-3) AOD pleine dose AOD ½ dose (grade 1+)
	Femmes avec un 1 ^{er} épisode de MTEV non provoqué, en l'absence de facteur persistant majeur et un score HERDOO2 ≥ 2		
Élevé (> 8 %/an)	Cancer actif	Non limitée (grade 1+)	6 premiers mois HBPM (grade 1+) Après le 6^e mois HBPM (grade 2+) ou AVK (grade 2+) ou AOD pleine dose (grade 2+)
	SAPL (syndrome des antiphospholipides)		AVK (INR (2-3)) (grade 1+)
	MTEV récidivante non provoquée	Non limitée (grade 2+)	AVK (INR 2-3) (grade 1+)
	1 ^{er} épisode de MTEV non provoqué avec une thrombophilie majeure (déficit en AT)		AOD pleine dose (grade 1+)
	1 ^{er} épisode d'EP à haut risque non provoqué	Non limitée (grade 1+)	AVK (INR 2-3) (grade 1+)
	Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique	Non limitée (grade 1+)	AVK (INR 2-3) (grade 1+)

Tableau III : Durée optimale du traitement anticoagulant en fonction des facteurs de risque (recommandations de la SPLF).

AVK est également recommandé en cas de SAPL documenté. Lorsque le risque de récurrence est intermédiaire, un traitement anticoagulant par AVK ou AOD (à pleine dose ou demi-dose) peut être discuté (au décours d'un premier épisode de MTEV non provoqué chez l'homme ou chez la femme ayant un score de HERDOO2 ≥ 2).

Conclusion

Un certain nombre de certitudes sont aujourd'hui acquises concernant la durée du traitement anticoagulant dans la MTEV. Il est établi que tous les patients doivent recevoir au moins 3 mois de traitement anticoagulant. La prolongation pour une durée limitée

du traitement anticoagulant n'apporte de bénéfice que pendant la période du traitement. À l'opposé, le maintien d'un traitement anticoagulant au long cours permet une réduction substantielle du risque de récurrence thromboembolique veineuse, toutefois associée à une majoration du risque hémorragique.

L'évaluation du rapport bénéfice/risque est une étape déterminante dans la décision de poursuivre ou non le traitement anticoagulant au-delà de 6 mois. En pratique clinique, les anticoagulants doivent être interrompus lorsque le risque hémorragique est perçu comme étant supérieur au risque de récurrence thromboembolique veineuse.

BIBLIOGRAPHIE

1. KEARON C, AKL EA, ORNELAS J, BLAIVAS A *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.* 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2014;35:3033-3069.
3. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet*, 1992;340:873-876.
4. LEVINE MN, HIRSH J, GENT M *et al.* Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*, 1995;74:606-611.
5. SCHULMAN S, RHEDIN AS, LINDMARKER P *et al.* A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1995;332:1661-1665.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

POINTS FORTS

- Pour un premier épisode d'EP ou de TVP proximale provoqué par un facteur transitoire majeur, un traitement anticoagulant est recommandé pour une durée de 3 ou 6 mois maximum.
- Après un premier épisode de MTEV non provoqué chez les femmes de moins de 50 ans ou celles ayant un score de HERDOO2 ≤ 1 , il est suggéré un traitement anticoagulant d'une durée de 3 à 6 mois.
- Le maintien d'un traitement anticoagulant par AVK ou AOD à pleine dose est recommandé chez les patients à haut risque de récurrence (cancer actif après 6 mois d'HBPM, événements thromboemboliques veineux non provoqués récidivants, premier épisode de MTEV non provoqué avec une thrombophilie sévère, cœur pulmonaire chronique postembolique). Un traitement prolongé par AVK est également recommandé en cas de SAPL documenté.
- Lorsque le risque de récurrence est intermédiaire, un traitement anticoagulant par AVK ou AOD (à pleine dose ou demi-dose) peut être discuté au décours d'un premier épisode de maladie thromboembolique veineuse non provoqué chez l'homme ou chez la femme ayant un score de HERDOO2 ≥ 2 .

9. 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.
10. BAGLIN T, LUDINGTON R, BROWN K *et al.* Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombotic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*, 2003;362:523-526.
11. KEARON C, GENT M, HIRSH J *et al.* A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 1999;340:901-907.
12. SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR AK *et al.* Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013;368:709-718.
13. CARRIER M, LE GAL G, WELLS PS *et al.* Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*, 2010;152:578-589.
14. KEARON C, GINSBERG JS, KOVACS MJ *et al.* 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.
15. BEYTH RJ, QUINN L, LANDEFELD CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2000;133:687-695.
16. LINKINS LA, CHOI PT, DOUKETIS JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2003;139:893-900.
17. LE MAO R, TROMEUR C, COUTURAUD F. Anticoagulation after an acute pulmonary embolism. *Presse Med*, 2017;46(7-8 Pt 1):728-738.
18. KEARON C, AGENO W, CANNegieter SC *et al.* Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*, 2016;14:1480-1483.
19. 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.
20. SEGAL JB, BROTMAN DJ, NECOCHEA AJ *et al.* Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults

Revue générale

- with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA*, 2009;301:2472-2485.
21. KYRLE PA, MINAR E, BIALONCZYK C *et al.* The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med*, 2004;350:2558-2563.
 22. RODGER MA, LE GAL G, ANDERSON DR *et al.* Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ*, 2017;356:j1065.
 23. AGNELLI G, BULLER HR, COHEN A *et al.* Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013;369:799-808.
 24. EINSTEIN-PE INVESTIGATORS, BÜLLER HR, PRINS MH, LENSIN AW *et al.* Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2012;366:1287-1297.
 25. AGNELLI G, BULLER HR, COHEN A *et al.* Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013;368:699-708.
 26. WEITZ JI, LENSING AWA, PRINS MH *et al.* Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2017;376:1211-1222.
 27. Becattini C, Agnelli G, Schenone A *et al.* Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2012;366:1959-1967.
 28. BRIGHTON TA, EIKELBOOM JW, MANN K *et al.* Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2012;367:1979-1987.
 29. GARCIA D, AKL EA, CARR R *et al.* Antiphospholipid antibodies and the risk of recurrence after a first episode of venous thromboembolism: a systematic review. *Blood*, 2013;122:817-824.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.