Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHLEBOLOGIE

Le traitement des thromboses veineuses des membres inférieurs par les nouveaux anticoagulants en 2013.

The treatment of lower limb venous thrombosis using new 2013 anticoagulants.

Samama M.M.[1,2], Chleir F.[3]

Résumé

Les héparines de bas poids moléculaire et les antagonistes de la vitamine K sont utilisés avec succès depuis plus de 50 ans dans le traitement des accidents thromboemboliques veineux.

- Ils ont des limitations : iatrogénicité importante, nécessité d'une surveillance régulière de la coagulation et instabilité de l'INR, qui n'est dans la zone thérapeutique que pendant 60 % du traitement.
- En revanche, ils bénéficient d'une longue expérience et de l'existence d'antidotes spécifiques.

Les nouveaux anticoagulants dirigés contre une cible, le facteur X activé ou le facteur II activé ou thrombine, ont l'avantage d'une grande commodité d'emploi avec une absence de surveillance régulière de la coagulation.

- Ils ont de rares interférences médicamenteuses et ne sont pas influencés par l'alimentation.
- De grandes études contrôlées ont démontré leur non-infériorité, voire même leur supériorité par rapport aux antagonistes de la vitamine K.
- Toutefois, il est essentiel d'éviter le mésusage, qui compromet le progrès thérapeutique attendu.

Les recommandations relatives à la substitution d'un anticoagulant par un autre sont indiquées par le laboratoire Bayer Healthcare (mai 2012 « PDF prescribing information »).

- L'éducation du patient est recommandée.
- La spécification du traitement ne doit pas être synonyme de banalisation.
- L'absence de surveillance biologique régulière ne doit pas faire oublier l'existence d'un risque hémorragique impliquant des précautions communes à tous les traitements anticoagulants.
- Il est important de maintenir une surveillance clinique attentive, qui ne doit pas être négligée du fait de l'absence de surveillance biologique régulière.

Mots-clés : *thrombose veineuse, anticoagulants.*

Summary

Low molecular weight heparins and vitamin K antagonists have been successfully used for over 50 years in the treatment of thrombo-embolic events.

- *They have limitations: increased iatrogenicity, the need for routine coagulation monitoring tests and instability of the INR, which is within the therapeutic range for only 60% of the time.*
- *However, they benefit from a long experience and the existence of specific antidotes.*

New anticoagulants directed against a target such as an activated factor X, activated factor II or thrombin. They all have the advantage of a high ease of use without the need for regular monitoring of the coagulation.

- *They have few drug interactions and are not influenced by food intake.*
- *Large randomized controlled studies have demonstrated their non-inferiority and sometimes even superiority over their antagonists of vitamin K.*
- *However, it is essential to prevent misuse, which could compromise their expected therapeutic results.*

Recommendations related to the substitution of anticoagulants is indicated by Bayer Healthcare laboratory (May 2012 "PDF prescribing information»).

- *Patients' education is recommended.*
- *The specification of treatment should not be a mean normalization.*
- *The absence of regular biological monitoring should not undermine the existence of a risk of bleeding and should warrant similar precautions that are common to all anticoagulation therapy.*
- *Careful clinical surveillance is paramount and should not be neglected despite the fact that biological monitoring tests are not regularly required.*

Keywords: venous thrombosis, anticoagulants.

1. *Samama Meyer Michel, Broca-Cochin-Hôtel Dieu, Paris, France.*
2. *Laboratoire Biomnis, Ivry-sur-Seine, France.*
3. *Chleir Franck, Hôpital américain de Paris, Neuilly-sur-Seine, France.*

Accepté le 2 février 2013

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Introduction

La thrombogenèse veineuse repose sur la triade de Virchow. La stase veineuse et l'hypercoagulabilité sont les paramètres essentiels, tandis que la lésion de la paroi est reliée au mécanisme de la formation de thromboses artérielles.

En réalité, des travaux modernes ont démontré le rôle d'un dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire dans certaines thromboses veineuses [1, 2].

Le mécanisme des thromboses veineuses avec le rôle capital joué par l'hypercoagulabilité permet de comprendre l'efficacité du traitement anticoagulant.

De l'héparine aux nouveaux anticoagulants

L'héparine non fractionnée avec une surveillance attentive de la prolongation du temps de céphaline avec activateur a été le traitement de référence depuis les années 1960, depuis l'étude hollandaise démontrant la capacité de l'anticoagulation à prévenir la récidive d'embolie pulmonaire chez les malades ayant une thrombose veineuse profonde [3].

Le traitement de référence à cette époque impliquait une hospitalisation avec relais de l'héparine en perfusion intraveineuse, par un **antagoniste de la vitamine K (AVK) actif par voie orale**. Ce relais était indispensable en raison du délai d'action des AVK.

Vers les années 1970, l'avènement des ***héparines de bas poids moléculaires (HBPM)*** a permis de réduire la durée, puis même de supprimer l'hospitalisation chez une large majorité des patients [4].

Le choix de l'HBPM et son administration une ou deux fois par jour devenait alors la technique de référence rendant beaucoup plus commode le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP).

L'hospitalisation restait nécessaire pour l'embolie pulmonaire, tandis que des travaux récents tentent de définir des formes mineures ne nécessitant pas une hospitalisation, même de courte durée.

La découverte du mécanisme d'action des héparines a entraîné le développement d'un nouvel agent antithrombotique, le ***pentasaccharide*** ou ***Arixtra®***, actif par voie parentérale, à action ciblée sur le facteur Xa exclusivement [5].

L'avènement des nouveaux anticoagulants actifs par voie orale, **antithrombiniques** :

- ***anti-IIa*** :
  - le ***dabigatran*** ou ***Pradaxa®***
- ou ***anti-Xa*** :
  - le ***rivaroxaban*** ou ***Xarelto®***
  - l'***apixaban*** ou ***Eliquis®***
  - l'***edoxaban*** ou ***Elexia®***

entraîne aujourd'hui une nouvelle évolution, voire même une révolution dans la thérapeutique de la maladie veineuse thrombo-embolique (VTE) [6] **(Figure 1).**

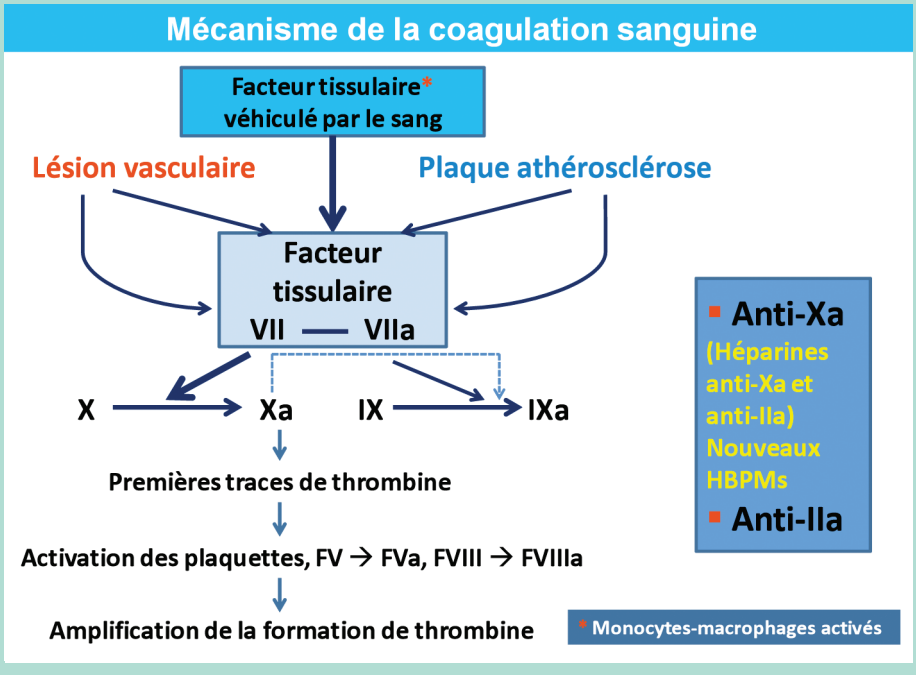

FIGURE 1 : Schéma de la coagulation.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

	Rivaroxaban *Xarelto* ®	Dabigatran Étexilate *Pradaxa* ®	Apixaban *Eliquis* ®
Mécanisme d'action	Direct Anti-Xa	Direct Anti-IIa	Direct Anti-Xa
Délai d'action	Efficacité immédiate	Efficacité immédiate	Efficacité immédiate
Biodisponibilité	80 – 100 %	Faible : 6 % prodrogue	50 %
Élimination	Élimination rénale (33 %), fécale et hépatique	80 % éliminé par le rein	Élimination hépatique et rénale (27 %)
Demi-vie terminale d'élimination (heures)	5 – 11	12 – 17	10 – 14
Surveillance biologique	Pas d'adaptation biologique	Pas d'adaptation biologique	Pas d'adaptation biologique
Antidote	Pas d'antidote PPSB, VIIa ?	Pas d'antidote Dialyse, VIIa ?	Pas d'antidote PPSB, VIIa ?

TABLEAU 1 : Caractéristiques des nouveaux anticoagulants oraux.

Médicament	Prétraitement par HBPM ?	Posologie	Posologie en cas de traitement prolongé
Dabigatran	Oui	150 mg 2 × par jour	150 mg 2 × par jour
Rivaroxaban	Non	15 mg 2 × par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg 1 × par jour	20 mg 1 × par jour
Apixaban	Non	10 mg 2 × par jour pendant 7 jours, puis 5 mg 2 × par jour	5 mg 2 × par jour ou 2,5 mg 2 × par jour

TABLEAU 2 : Posologie à respecter pour Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban et Edoxaban d'après G. Le Gal et al. [6].

Les principales caractéristiques des nouvelles molécules

Elles sont rassemblées dans le **Tableau 1** ci-dessus.

N.B. :

- Les PM sont respectivement de 436, 628 et 460 Daltons.
- Seul **dabigatran étexilate®** est une prodrogue. Il faut remarquer l'importance de l'élimination rénale par le dabigatran et sa faible absorption.
- Il faut savoir que la demi-vie d'élimination est voisine pour les 3 molécules.
- Cependant, l'apixaban ***Eliquis®*** est administré en 2 prises par jour en chirurgie orthopédique, tandis que les deux autres anticoagulants sont donnés 1 fois par jour dans cette indication.

Études cliniques et mode d'emploi des nouveaux anticoagulants

Seul le dabigatran est utilisé après une courte période d'héparinothérapie (5-8 jours).

Tandis que le rivaroxaban ***Xarelto®*** et l'apixaban ***Eliquis®*** **sont débutés sans héparinothérapie préalable**.

Il en est de même pour l'edoxaban ***Elexia®***.

À ce jour, seul le rivaroxaban *Xarelto®* a obtenu l'AMM dans cette indication.

La surveillance biologique régulière de la coagulation n'est pas nécessaire.

Il existe toutefois des circonstances cliniques, urgence chirurgicale, geste invasif, récidive VTE ou saignement, étude du niveau de la compliance, possible interférence d'une co-médication..., qui rendent nécessaire la pratique d'examens de la coagulation.

Les AMM pour ces nouveaux anticoagulants concernant le traitement de la maladie veineuse thromboembolique ont été accordées à la lumière des résultats d'essais thérapeutiques de phase III démontrant une non-infériorité et/ou une amélioration de la tolérance au plan du saignement comparativement au traitement classique héparine-AVK. La warfarine a été le comparateur le plus souvent utilisé.

La posologie à respecter pour chacune des trois molécules qui ont l'AMM en France est précisée dans le **(Tableau 2)**.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Acronyme	RECOVER II	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-EXT
Nombre de patients	2539	3449	1197
Traitement	**Dabigatran** 150 mg 2 × par jour après 9 jours d'HBPM	**Rivaroxaban** 15 mg 2 × par jour pendant 3 semaines puis 20 mg par jour	**Rivaroxaban** 20 mg par jour (prolongation du traitement anticoagulant)
Traitement contrôle	AVK	Enoxaparin 5 jours puis AVK (INR2-3)	Placebo
Efficacité (récidive MTEV à 6 mois)	2,4 % *vs* 2,1 %	2,1 % *vs* 3 %	1,3 % *vs* 7,1 %
Tolérance	5,6 % *vs* 8,8 %	8,1 % *vs* 8,1 %	–
Hémorragie majeure	1,6 % *vs* 1,9 %	0,8 % *vs* 1,2 %	0,7 % vs 0

TABLEAU 3 : Résumé des essais cliniques dans le traitement de la MTEV.

Les études de phase III dans la maladie veineuse thromboembolique sont résumées dans le Tableau 3.

Dabigatran (*Pradaxa®*) : étude RE-COVER II [7]

- 150 mg × 2 pendant 6 mois – dyspepsie assez fréquente pouvant entraîner l'arrêt du traitement.
- Patients avec TVP proximale aiguë ou embolie pulmonaire (EP).
- Étude randomisée – Double aveugle – Essai de non infériorité.
- Critère de jugement à 6 mois : TVP, EP ou décès lié à la maladie VTE, événements jugés par un comité central d'adjudication.
- Deux groupes de 1274 et 1265 patients sous dabigatran ou AVK respectivement ont été étudiés.
- Résultats : critères de jugement à 6 mois : 2,4 % *vs* 2,1 % pour la warfarine.
- Les accidents hémorragiques majeurs ont été observés dans 1,2 % et 1,7 % des cas pour le dabigatran et la warfarine respectivement.

Pour l'ensemble des saignements : 15,2 % pour dabigatran *vs* 22,1 % pour la warfarine, soit une réduction de 33 %.

Rivaroxaban (*Xarelto®*) : études EINSTEIN (étude EINSTEIN DVT, étude EINSTEIN Extension et étude EINSTEIN PE-1)

1. *Étude EINSTEIN DVT* [8] :

- 15 mg × 2 pendant 3 semaines puis 20 mg × 1 pendant 3-6 ou 12 mois comparativement au traitement classique. Étude randomisée de non infériorité.
- Le protocole est voisin du précédent sans héparinothérapie préalable.
- Le critère de jugement utilisé est également voisin et les résultats montrent une non infériorité.
- Résultats : 2,1 % chez 1731 patients par le rivaroxaban et 3 % chez 1717 patients sous warfarine.
- Absence de différence constatée dans les 2 groupes au plan des saignements : 8,1 % dans les 2 groupes de saignements majeurs ou à pertinence clinique.

2. *Étude EINSTEIN Extension*

- A comparé warfarine INR 2-3 à rivaroxaban 20 mg × 1 pendant 6 à 12 mois chez des patients précédemment traités par warfarine pour une TVP proximale, traités par anticoagulant classique pendant 6-12 mois [8].
- L'étude de supériorité est conduite en double aveugle et est randomisée.
- Une récidive symptomatique est observée chez 1,3 % sous rivaroxaban et 7,1 % sous placebo.
- Le saignement a été plus fréquent dans le groupe rivaroxaban : 6 % *vs* 1,2 % chez les patients sous placebo.
- La présence de saignement majeur est de 7,1 % *vs* 0,3 % pour les groupes rivaroxaban et placebo respectivement.

3. *Étude EINSTEIN PE* (Tableau 4)

- Les résultats viennent d'être publiés [9].
- Ils montrent une non infériorité et une tolérance comparables à celles du traitement conventionnel.
- Le protocole est le même que celui d'EINSTEIN DVT.
- Étude de non infériorité en ouvert ayant inclus 4845 patients.

	Rivaroxaban	Tt standard	p
Efficacité	**2419**	**2413**	
Récidive	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)	0,03
EP fatale	2	1	
EP non fatale	22	19	
Récidive TVP	18	17	
Tolérance			
Hémorragie fatale	2 (< 0,1 %)	3 (0,1 %)	
Hémorragie majeure	17 (0,7 %)	26 (1,1 %)	
Tous saignements	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)	0,03

TABLEAU 4 : Étude EPSTEIN PE.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

• Étude randomisée double aveugle Apixaban 2,5 ng × 2 ou 5 ng × 2 ou placebo après un traitement AVK pendant 6 à 12 mois			
• 3 groupes d'environ 800 sujets			
	2,5 × 2 (%)	**5 × 2 (%)**	**Placebo (%)**
TEV symptomatiques avec ou sans décès	1,7	1,7	8,8
Saignements majeurs	0,2	0,1	0,5
Saignements non majeurs pertinents cliniquement	3	4,2	2,3
Mortalité	0,8	0,5	1,7

TABLEAU 5 : Apixaban. Préventions des récidives thromboemboliques veineuses. *NEJM Déc. 10 2012*

Apixaban (*Eliquis®*) : une étude phase III AMPLIFY-VTE est en cours pour le traitement de la VTE [10].

Les inclusions sont terminées et les résultats sont attendus dans les prochains mois.

L'étude AMPLIFY-Extension vient d'être publiée [11].

- Dans cette étude randomisée en double aveugle, les sujets ont reçu 2,5 mg ou 5 mg d'Apixaban 2 fois par jour ou un placebo chez des patients ayant été préalablement traités pendant 6 à 12 semaines par un anticoagulant.
- Les résultats portent sur 2 482 sujets, qui ont fait l'objet d'une analyse en intention de traiter.
- Les récidives symptomatiques ont été de 1,7 % dans les 2 groupes Apixaban contre 7,2 % pour le groupe recevant le traitement conventionnel.
- Les hémorragies majeures ont été de 0,5 % dans le groupe placebo et 0,2 % dans le groupe Apixaban 2,5 mg et 0,1 % dans le groupe Apixaban 5 mg.
- Il existait une réduction de la fréquence de la mortalité toutes causes confondues : 1,7 % dans le groupe placebo *vs* 0,8 % et 0,5 % dans les groupes Apixaban 2,5 et 5 mg respectivement.

L'étude HOKUSAI VTE avec l'edoxaban (*Elexia®*) en phase III est en cours.

- Le recrutement est terminé et les résultats seront bientôt disponibles.
- L'edoxaban est utilisé à la dose quotidienne de 60 mg par jour après une héparinothérapie pendant 5 à 12 jours.
- L'étude a inclus 7 500 sujets.

Place, pratique et interprétation des examens de la coagulation

Il faut redire que les nouveaux anticoagulants possèdent un mécanisme d'action totalement différent de celui des AVK.

Ils ne dépriment pas la synthèse de facteurs de la coagulation, mais introduisent dans le sang une activité anticoagulante directe réversible dirigée vers un seul facteur de la coagulation, le facteur Xa, au début de la cascade de la coagulation ou le facteur IIa vers la fin de cette dernière.

- Le temps de Quick est plus allongé avec un taux de prothrombine plus diminué par le rivaroxaban (Xarelto®) que par le dabigatran (Pradaxa®).
- L'inverse est constaté pour TCA.
- Le dosage de l'activé anti-Xa avec des plasmas calibrés permet de mesurer la concentration du plasma en rivaroxaban.
- L'interprétation du résultat doit tenir le plus grand compte de l'intervalle de temps séparant la prise médicamenteuse et le prélèvement sanguin.
  - Il est conseillé d'effectuer le prélèvement 2 à 4 heures après l'administration du médicament pour mesurer la concentration maxima de médicament.
  - À l'inverse, le prélèvement avant une nouvelle administration renseigne sur le taux résiduel du médicament qui sera anormalement élevé en cas d'accumulation thérapeutique.
  - L'insuffisance rénale entraîne automatiquement une accumulation du dabigatran en raison d'une excrétion de l'ordre de 80 % par le rein pour ce médicament.
  - L'interprétation des résultats et la conduite thérapeutique qui en découle (ajustement de la posologie) ne sont pas encore bien définies.

Le laboratoire Bayer Healthcare a mis en ligne sur son site web un petit nombre de recommandations pour l'administration du rivaroxaban (Xarelto®) en remplacement d'un autre anticoagulant en cours de traitement :

1. *Passage d'un AVK au rivaroxaban :* interrompre l'AVK, puis surveiller quotidiennement l'INR et débuter le rivaroxaban dès que l'INR est descendu à ≤ 2,5.
2. *Malades sous rivaroxaban en remplacement par un AVK :* administrer ensemble les deux médicaments et interrompre le rivaroxaban dès que l'INR atteint une valeur ≥ 2.
3. *Passage du rivaroxaban à un HBPM :* administrer la première dose de l'HBPM à la place de la prochaine prise de rivaroxaban.
4. *Passage d'un HBPM au rivaroxaban :* ce dernier doit être administré 0 à 2 heures avant l'heure de la prochaine injection d'HBPM.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Discussion

L'enregistrement obtenu par le rivaroxaban pour l'indication thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire est un événement thérapeutique important.

- Une plus grande commodité d'emploi avec administration orale dès le diagnostic sans héparinothérapie initiale et l'absence de surveillance biologique régulière sont deux avantages essentiels [12, 13, 14, 15].
- Il faut, en revanche, reconnaître que le nouveau traitement n'est pas plus efficace et qu'il est légèrement moins hémorragique que le traitement conventionnel.

*** Le patient doit être instruit des précautions relatives à tout traitement anticoagulant.**

- **En cas d'hémorragie grave, l'absence d'antidote spécifique est un inconvénient comparativement aux AVK.**

* Un antidote spécifique devrait être prochainement disponible.

Dans cette attente, de nombreuses suggestions ont été publiées sur la conduite à tenir et les médicaments prohémostatiques à utiliser.

À ce jour, le ***plasma frais congelé-décongelé***, les ***complexes prothrombiniques concentrés*** et le ***FEIBA***, médicament utilisé chez l'hémophile, sont les meilleurs candidats. L'***hémodialyse***, efficace pour le dabigatran, ne l'est pas pour le rivaroxaban et l'apixaban. Le ***NovoSeven*** est suggéré en dernier recours aussi bien pour le rivaroxaban que pour le dabigatran, mais son efficacité n'est pas bien documentée.

- ***L'absence de surveillance biologique régulière de la coagulation*** peut conduire à une moindre surveillance clinique. L'INR créait un lien permanent entre patient et clinicien.
- ***Un avantage des nouveaux anticoagulants est leur demi-vie courte*** rendant plus facile les interruptions du traitement rendues nécessaires par un geste invasif urgent.
- ***En revanche, une mauvaise adhérence au traitement ou l'oubli d'une prise médicamenteuse du nouvel anticoagulant*** entraîne un plus grand risque thromboembolique que dans le cas des AVK.

L'indication des nouveaux anticoagulants dans la maladie veineuse thromboembolique repose sur un très petit nombre d'essais de non infériorité, ce qui constitue un argument en faveur de leur emploi.

Les résultats sont moins convaincants pour des méthodologistes des essais thérapeutiques en l'absence d'étude de supérieure.

Il faut enfin retenir que commodité d'emploi n'est pas synonyme de banalisation.

Le respect strict des critères d'inclusion, une exploration avant traitement des fonctions rénales, hépatiques et hématopoïétiques (NFS, plaquettes, TP-TCA), la prise en compte de l'âge et du poids du patient sont les données essentielles à ne pas négliger pour ne pas compromettre le succès mérité des nouveaux traitements.

Information objective du praticien, éducation du patient et absence de mésusage sont des gages de succès. Le carnet conseil au patient doit être utilisé [16]**.**

Un petit nombre de médicaments peut influencer l'activité anticoagulante du rivaroxaban ; il faut en tenir compte (cf. Vidal et référence [6]).

La bonne tolérance de ces traitements au long cours peut constituer un avantage très probable dans son utilisation après le traitement de la phase aiguë de l'accident, tant que la durée du traitement n'aura pas été bien définie.

Références

1. Lopez J.A., Chen J. Pathophysiology of venous thrombosis. Thromb. Res. 2009 ; 123 : S30-4.
2. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. J. Clin. Invest. 2012 ; 122 : 2331-6.
3. Barritt D.W., Jordan S.C. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. Lancet 1960 ; 1 : 1309-12.
4. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., Prandoni P., Bounameaux H., Goldhaber S.Z., Nelson M.E., Wells P.S., Gould M.K., Dentali F., Crowther M., Kahn S.R. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012 ; 141 Suppl : e419S-e494S.
5. Büller H.R., Davidson B.L., Decousus H., Gallus A., Gent M., Piovella F., Prins M.H., Raskob G., Segers A.E., Cariou R., Leeuwenkamp O., Lensing A.W., Matisse Investigators. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. Ann. Intern. Med. 2004 ; 140 : 867-73.
6. Le Gal G., Mottier D. New anticoagulants in the treatment of VTE. Semin. Respir. Crit. Care Med. 2012 ; 33 : 191-8.
7. Schulman S., Kakkar A.K., Schellong S.M., Goldhaber S.Z., Eriksson H., Mismetti P., Christiansen A.V., Schnee J., Kearon C. A randomized trial of dabigatran *versus* warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism (RE-COVER II). American Society of Hematology 2011 Annual Meeting, December 12, 2011 ; San Diego. Abstract 205.
8. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., Büller H.R., Decousus H., Gallus A.S., Lensing A.W., Misselwitz F., Prins M.H., Raskob G.E., Segers A., Verhamme P., Wells P., Agnelli G., Bounameaux H., Cohen A., Davidson B.L., Piovella F., Schellong S., for the EINSTEIN investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N. Engl. J. Med. 2010 ; 363 : 2499-510.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

9. EINSTEIN-PE Investigators, Büller H.R., Prins M.H., Lensing A.W., Decousus H., Jocobson B.F., Minar E., Chlumsky J., Verhamme P., Wells P., Agnelli G., Cohen A., Berkowitz S.D., Bounameaux H., Davidson B.L., Misselwitz F., Gallus A.S., Raskob G.E., Schellong S., Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N. Engl. J. Med. 2012 ; 366 : 1287-1297.
10. ClinicalTrials.gov ID: NCT00643201, first received March 20, 2008, last up-dated on May 17, 2011.
11. Agnelli G., Büller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M., Porcari A., Raskob G.E., Weitz J.I., for the AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N. Engl. J. Med. 2012 DOI : 10.1056/NEJMoa1207541.
12. Spyropoulos A.C., Goldenberg N.A., Kessler C.M., Kittelson J., Schulman S., Turpie A.G., Cutler N.R., Hiatt W.R., Halperin J.L., for the Antithrombotic Trials Leadership and Steering Group (ATLAS). Comparative effectiveness and safety of the novel oral anticoagulants: do the pivotal clinical trials point to a new paradigm? J. Thromb. Haemost. 2012 ; 10 : 2621-4.
13. Turpie A.G., Kreutz R., Llau J., Norrving B., Haas S. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. Thromb. Haemost. 2012 ; 108 : 876-86.
14. Turpie A.G. Rivaroxaban for the prevention and treatment of venous thromboembolism. Fundam. Clin. Pharmacol. 2012 ; 26 : 33-8.
15. Fox B.D., Kahn S.R., Langleben D., Eisenberg M., Shimony A. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 2012 ; 345 : e7498.
16. http://www.gita-thrombose.org/Data/upload/images/carnetA5_carnetA5.pdf