

# Actualités dans la prise en charge de la thrombose veineuse profonde (TVP)

## *News in the work-up of deep vein thrombosis (DVT)*

**J.-C. Wautrecht**

Service de Pathologie vasculaire, Hôpital Erasme, ULB

### RESUME

*La thrombose veineuse profonde (TVP) est une des composantes de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE), l'autre étant l'embolie pulmonaire (EP). Son incidence est de 1 à 2/1.000/an et de près de 1/100/an après 80 ans. La complication majeure de la TVP est l'EP qui survient dans environ 1/3 des cas, est souvent asymptomatique mais peut être mortelle. L'autre complication fréquente, survenant dans 20 à 50 % des cas est le syndrome post-thrombotique (SPT) qui est susceptible d'altérer la qualité de vie.*

*Plusieurs questions restent posées lorsqu'on parle de TVP. La prise en charge optimale d'une TVP distale par opposition à une TVP proximale n'est pas bien codifiée. L'approche diagnostique de la TVP est essentielle : elle repose sur l'estimation de la probabilité clinique, l'utilisation éventuelle des D-dimères et l'échographie de compression. Les nouveaux anticoagulants oraux directs (NACOs) ont fait leurs preuves dans les études de phase 3 mais, dans la vie réelle, quand les utiliser et lesquels choisir ? Le port des bas de compression pour prévenir le SPT est recommandé : quels sont ces bas et leur efficacité est-elle réellement démontrée ? L'objectif de cet article est de fournir quelques informations utiles au médecin de première ligne pour aborder la TVP.*

*Rev Med Brux 2015 ; 36 : 327-32*

### ABSTRACT

*Deep vein thrombosis (DVT) is a component of venous thromboembolism (VTE), the other being pulmonary embolism (PE). Its incidence is 1 to 2/1.000/year and nearly 1/100/year after 80 years. The major complication of DVT is PE which occurs in about 1/3 of cases, is often asymptomatic but can be fatal. Another common complication, occurring in 20-50 % of cases is the post-thrombotic syndrome (PTS) which is likely to alter the quality of life. Several issues remain unanswered when considering DVT. The optimal management of distal DVT versus proximal DVT is not well codified. The diagnostic approach to DVT is essential : it is based on the estimation of clinical probability, the possible use of D-dimer test and compression ultrasonography. The new direct oral anticoagulants (NOACs) have been proven effective in the phase 3 studies but when to use them and which to choose in the real life ? Wearing compression stockings to prevent the SPT is recommended: what is the definition of compression stockings and is there some evidence of their efficacy ? The purpose of this article is to provide some useful information to primary care physicians to address a DVT.*

*Rev Med Brux 2015 ; 36 : 327-32*

*Key words : deep vein thrombosis, distal DVT, post-thrombotic syndrome, direct oral anti-coagulants*

### INTRODUCTION

La thrombose veineuse profonde (TVP) est une des composantes de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE), l'autre étant l'embolie pulmonaire (EP) qui y est associée dans 30 à 50 % des cas. Une à 2 personnes/1.000/an sont affectées par la TVP<sup>1</sup>. L'incidence augmente avec l'âge pour approcher 1/100 personnes/an après 80 ans<sup>2</sup>. La

complication majeure de la TVP est l'EP qui est souvent asymptomatique mais potentiellement mortelle. L'autre complication fréquente, souvent négligée, est le syndrome post-thrombotique qui est susceptible d'altérer la qualité de vie au long cours. L'approche diagnostique et thérapeutique ainsi que certaines remises en question concernant la TVP ont évolué au cours des dernières années. Le présent article s'attache à répondre à quelques questions pratiques

revenant régulièrement. Une TVP distale isolée doit-elle être traitée ? Comment aborder raisonnablement le diagnostic de TVP ? Quelle est la place des nouveaux anticoagulants et lesquels ? La contention des membres inférieurs est-elle utile ?

### QUELLE ATTITUDE ADOPTER DEVANT UNE TVP DISTALE ISOLEE ?

Les TVP distales isolées des membres inférieurs (TVPD), également appelées TVP surales, ont fait l'objet de peu d'études épidémiologiques et d'essais thérapeutiques. Leur signification clinique ainsi que l'approche diagnostique et thérapeutique restent un sujet de controverse dans la mesure où l'on pense habituellement qu'elles sont moins graves que les TVP proximales<sup>3</sup>. Les TVPD sont des TVP sous-poplitées, sans extension aux veines proximales et sans EP. Il est généralement admis que les TVP distales asymptomatiques ne doivent pas être dépistées et que les TVP distales avec EP doivent être traitées comme des EP<sup>3</sup>. Les veines profondes distales sont constituées des veines jambières (tibiales antérieures, tibiales postérieures, péronières) et des veines musculaires du mollet (soléaires, gastrocnémiennes aussi appelées jumelles). La définition anatomique d'une TVP distale n'est néanmoins pas consensuelle ; il n'est pas certain que les thromboses de veines musculaires doivent être considérées comme profondes.

Que faire dans ce cas de figure, sachant que quand elles sont recherchées par échographie-Doppler, les TVP distales représentent environ la moitié des TVP des MI ?

Les *recommandations nord-américaines*<sup>4</sup> sont très prudentes en ce qui concerne la place des anticoagulants et parfois difficiles à interpréter. Il est proposé de stratifier le risque du patient *a priori* (thromboembolique et hémorragique) et de décider en accord avec le patient. Il s'agit dès lors de recommandations quasi toutes de faible niveau (2C) mais elles ont l'avantage de déterminer l'option anticoagulation (oui/non) en fonction du risque supposé d'extension proximale (faible/élevé), le risque d'extension proximale étant corrélé à un risque plus élevé de faire une EP.

Les facteurs de risque " élevés " définis comme tels sont :

- D-dimères positifs ;
- TVP de plus de 5 cm de longueur ou au niveau de plusieurs veines distales ;
- TVP non provoquée (" idiopathique ", pas de facteur de risque réversible) ;
- néoplasie, patient hospitalisé ou antécédents de MVTE.

Les TVP musculaires sont considérées à " faible " risque d'extension.

La durée du traitement anticoagulant est en général de 3 mois. Toutefois, d'autres suggestions sont

faites (2C) comme par exemple en cas de TVP distale peu symptomatique, contrôler l'échographie-Doppler après 2 semaines plutôt qu'une anticoagulation d'office et reposer le problème.

En ce qui concerne la prévention du syndrome post-thrombotique (SPT), le port de bas de compression (classe 2) est suggéré comme en cas de TVP proximale.

Les *recommandations françaises*<sup>5</sup> proposent un traitement anticoagulant d'au moins 3 mois (grade C) par analogie au traitement d'une TVP proximale dans la mesure où il n'y a pas d'essais thérapeutiques spécifiques. Une contention de classe 2 est proposée pendant au moins 2 ans.

Comme on le voit, la prise en charge des TVPD reste controversée.

L'étude CACTUS (France/Canada/Suisse) a randomisé 259 patients diagnostiqués avec un premier épisode de TVPD dans 2 groupes : soit placebo soit nadroparine (Fraxiparine®) 170 UI/kg 1 x/j pendant 42 jours. Les résultats viennent d'être présentés oralement<sup>6</sup> ; ils ne montrent pas de différence significative entre les 2 groupes en termes de risque d'extension proximale ou d'EP. Il y avait par contre un risque accru de saignements dans le groupe anticoagulé (4,1 % vs 0,0 %). Cet essai vient donc conforter les partisans d'une " surveillance " rapprochée des TVPD mais il faut rester très prudent et certainement ne pas se baser sur cette seule étude pour en faire une recommandation car le groupe est trop petit et le suivi très court. On peut donc proposer comme suit l'attitude à avoir devant une TVP distale :

- TVP distale avec extension proximale (poplitée ou au-delà) et/ou EP : traitement anticoagulant comme une TVP proximale ou une EP.
- TVP distale isolée asymptomatique (découverte fortuite) : pas de traitement anticoagulant ; réévaluation à 2 semaines par échographie-Doppler ?
- TVP distale isolée symptomatique : à discuter en fonction du risque hémorragique et de l'existence ou non de facteurs de risque " élevés " ; les options " anticoagulation " (et la durée plus ou moins longue selon le type de facteur de risque<sup>7</sup>) vs " suivi échographique " sont chacune défendables.
- TVP distale isolée symptomatique limitée aux veines jumelles ou soléaires : pas de réponse dans la littérature ; à considérer comme une TVPD localisée aux veines jambières sachant que le risque d'extension est vraisemblablement minime et que l'anticoagulation doit bien être discutée en attendant des études ultérieures.
- Dans tous les cas de figure :
  - déambulation précoce ;
  - même si ce n'est pas validé optimalement, en attendant d'autres études, recommander le port de bas-jarret de compression (en-dessous du genou) de classe 2 pendant la journée au moins 2 ans mais à discuter avec le patient (prendre en compte le rapport confort/bénéfice).

## QUOI DE NEUF DANS L'APPROCHE DIAGNOSTIQUE D'UNE TVP ?

A l'heure actuelle, l'approche diagnostique d'une TVP repose sur l'estimation de la probabilité clinique prétest, l'utilisation éventuelle des D-dimères et une échographie de compression (ECC) en fonction de la probabilité<sup>8</sup>. Il est utile de rappeler que, quels que soient les outils à notre disposition, il est indispensable de confirmer ou infirmer une suspicion clinique de TVP car cela se répercutera sur le futur du patient (traitement ou non-traitement ? récurrence ? durée du traitement ?).

En ce qui concerne la probabilité clinique, les scores les plus largement validés (différents pour l'approche de la TVP et de l'EP) sont ceux de Wells et de Genève<sup>9</sup>. Le score de Wells simplifié est facile d'utilisation (tableau 1) permettant d'estimer si la probabilité de TVP est faible, intermédiaire ou élevée selon le nombre de points. Chez les patients suspects de TVP, l'ECC est l'examen de choix pour poser le diagnostic. Celui-ci peut se faire à l'anglo-saxonne (compression de 4 points : 2 veines fémorales communes et 2 veines poplitées), ce qui permet d'exclure rapidement une TVP proximale. Dans les pays latins, l'habitude est de réaliser un examen complet des membres inférieurs, ce qui donne plus d'informations mais demande plus de temps et est plus opérateur-dépendant que la compression des 4 points. Le dosage des D-dimères peut être utile à condition qu'il s'agisse d'un test suffisamment sensible. Dans ces conditions, ce test a une haute valeur prédictive négative. En d'autres termes, si le test est normal (habituellement valeurs  $\leq 500$  ng/ml ou 500  $\mu\text{g/l}$ ), le diagnostic de TVP peut être écarté. On pourrait éventuellement manquer une TVP distale limitée ce qui *a priori* ne prête pas à conséquence puisque l'on a vu

que le traitement de ce type de TVP est contestable.

En pratique quotidienne, score de Wells (que nous utilisons volontiers) et ECC suffisent dans la plupart des cas à débrouiller le terrain. Il faut évidemment pouvoir obtenir un ECC, ce qui peut poser problème en dehors des heures ouvrables ou les jours fériés. Dans ce cas, une anticoagulation sera proposée en cas de score de Wells élevé ou intermédiaire, en l'absence de risque hémorragique, jusqu'à obtention de l'ECC. On ne donnera pas d'anticoagulants et on attendra l'ECC en cas de probabilité faible.

## QU'EN EST-IL DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX ET DE LA DUREE DE TRAITEMENT DE L'ANTICOAGULATION ?

L'anticoagulation est la pierre angulaire du traitement de la MVTE. Traditionnellement, le traitement suit 2 phases consécutives : début avec un anticoagulant à action rapide, habituellement une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et relais par un antagoniste de la vitamine K (AVK) comme l'acénocoumarol ou la warfarine. L'HBPM est donnée pendant au moins 5 jours et est arrêtée quand la réponse à l'AVK est thérapeutique (*International Normalized Ratio* ou INR entre 2 et 3). L'AVK est alors poursuivie pour une durée minimale de 3 mois dans la plupart des cas. Ensuite, la décision d'arrêter ou de continuer va dépendre du rapport risque/bénéfice (risque de récurrence si on arrête ; risque hémorragique si on continue). En cas de facteur de risque réversible comme la chirurgie, le risque de récurrence est faible après 3 mois de traitement pourvu que la mobilité soit optimale<sup>9</sup>. Par contre, les patients ayant développé une MVTE dans un contexte de facteur de risque persistant, comme un cancer, ou sans facteur de risque identifié (MVTE " idiopathique " ou " non provoquée ") se voient proposer un traitement anticoagulant prolongé si le risque hémorragique n'est pas excessif. Ce traitement prolongé dépend de nombreuses variables et la durée optimale est loin d'être bien précisée dans de très nombreux cas. C'est la raison pour laquelle le traitement anticoagulant se conçoit actuellement en 3 phases consécutives : traitement initial (anticoagulation rapide), traitement au long cours (" *long-term treatment* " de minimum 3 mois) et traitement prolongé (" *extended anticoagulation* "). Les " nouveaux " anticoagulants oraux directs (NACOs) de plus en plus appelés anticoagulants oraux directs (AODs) car ayant déjà été beaucoup utilisés, ont le potentiel de remplacer les HBPM et les AVK dans cette nouvelle stratégie dans la mesure où ils se donnent par voie orale, agissent très vite (endéans 1 à 2 h) et ne nécessitent *a priori* pas de monitoring car ils sont donnés à dose fixe. Quatre NACOs ont été évalués dans le traitement de la MVTE : le dabigatran (un inhibiteur de la thrombine), le rivaroxaban, l'apixaban et l'édoxaban (des inhibiteurs du facteur Xa)<sup>10</sup>. Pour déterminer si un NACO est envisageable, sans envisager l'aspect économique, il est important de garder en mémoire les principales propriétés de ces molécules qui s'éliminent essentiellement par les reins,

**Tableau 1 : Score de Wells original permettant d'estimer la probabilité clinique de TVP en sommant les points liés à chaque item.**

Paramètre évocateur	Points
Cancer actif (traitement en cours ou débuté dans les 6 derniers mois)	1
Alitement récent de plus de 3 jours	1
Chirurgie lourde dans les 4 semaines précédentes	1
Immobilisation plâtrée	1
Douleur ou sensibilité sur le trajet des veines profondes	1
Gonflement d'un membre	1
Œdème prenant le godet unilatéral	1
Veines superficielles dilatées non variqueuses (collatéralisation)	1
Diagnostic alternatif à une TVP	- 2
Score $\geq 3$ : risque élevé (75 %) ; score 1-2 : risque modéré ou intermédiaire (25 %) ; score = 0 : risque faible (5 %).	

en particulier le dabigatran, et les interactions médicamenteuses potentielles (tableau 2). Le choix d'un NACO ou non peut également se faire en fonction de caractéristiques individuelles (tableau 3). Au 30 juin 2015, 3 molécules sont commercialisées en Belgique ayant l'indication pour le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire dont 2 ont une autorisation de remboursement :

- rivaroxaban (Xarelto®) - remboursé (max. 1 an) : 2 x 15 mg/j 3 semaines et ensuite 1 x 20 mg/j ;

- dabigatran (Pradaxa®) - remboursé (max. 1 an) : début par HBPM 5 j puis 2 x 150 mg/j ou 2 x 110 mg/j si âge > 80 ans ou risque élevé d'hémorragies ;
- apixaban (Eliquis®) - en attente de remboursement : 2 x 10 mg/j pendant 7 jours et ensuite 2 x 5 mg/j.

L'édoxaban vient d'être autorisé en Europe (26 juin 2015) par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour les mêmes indications et apparaîtra sans

	Warfarine	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Cible	Facteurs II, VII, IX, X	Thrombine (facteur IIa)	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur Xa
Pro-drogue	Non	Oui	Non	Non	Non
Biodisponibilité (%)	95	7	80	~ 60	~ 50
Temps de pic d'activité	4-5 jours	1-3 h	2-4 h	1-2 h	1-2 h
Demi-vie	40 h	14-17 h	7-11 h	8-14 h	5-11 h
Clairance rénale	0 %	80-85 %	67 %	25 %	35 %
Monitoring de coagulation	Oui	Non	Non	Non	Non
Dosage	1 x/j (INR)	2 x/j	1 x/j	2 x/j	1 x/j
Interactions	Multiples	P-gp	P-gp CYP 3A4	P-gp CYP 3A4	P-gp

Les NACO sont des substrats de la P-gp (= glycoprotéine P, protéine d'efflux limitant le passage transmembranaire des médicaments au niveau de la muqueuse intestinale) dont certains sont également métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P 450.  
Inhibiteurs = risque de surdosage : les principaux à retenir sont certains antifongiques azolés (P-gp et CYP 3A4), la ciclosporine (P-gp), l'amiodarone (P-gp), le vérapamil (P-gp), les antirétroviraux (P-gp et CYP3A4), les macrolides (P-gp et CYP 3A4) et ne pas oublier le jus de pamplemousse (CYP 3A4)  
Inducteurs = risque de diminuer l'efficacité : les principaux à retenir sont rifampicine, carbamazépine, phénytoïne et millepertuis (P-gp et CYP 3A4)

Caractéristiques	Choix du médicament	Argumentaire
Risque hémorragique élevé	Héparine à l'hôpital	Adaptation possible de l'anticoagulation et disponibilité d'un antidote (protamine) si nécessaire
Cancer actif	HBPM	Pas d'études comparant NACO et HBPM
Grossesse	HBPM	AVK et NACO traversent la barrière placentaire
Perturbations sévères des tests hépatiques	AVK	Patients exclus des études car les NACO sont métabolisés au niveau du foie
Traitement uniquement per os	Rivaroxaban ou apixaban	Seuls ces NACO ont été évalués seuls, sans traitement initial par HBPM
Clairance créatinine < 30 ml/min	AVK	Patients exclus des essais avec les NACO
Clairance de créatinine entre 30 et 50 ml/min	Rivaroxaban ou apixaban	Moins affectés par la dysfonction rénale que le dabigatran
Troubles digestifs	Rivaroxaban ou apixaban	Dyspepsie jusqu'à 10 % des patients sous dabigatran
Hémorragie digestive récente	Apixaban	Plus d'hémorragies digestives avec le dabigatran et le rivaroxaban qu'avec la warfarine
Syndrome coronarien aigu	Rivaroxaban ou apixaban	Légère tendance à faire plus d'ischémies coronariennes avec le dabigatran
Mauvaise compliance au long cours	Rivaroxaban	Une dose quotidienne

doute sur le marché belge dans les prochains mois sous l'appellation Lixiana®.

Les différentes études réalisées ayant comparé les 4 NACOs aux AVKs ont montré globalement une efficacité comparable dans le traitement aigu de la MVTE. Le traitement par NACOs a diminué significativement le risque d'hémorragies majeures (RR 0,61, IC 95 % 0,45-0,83)<sup>11</sup>. De plus, la fréquence d'hémorragies intracrâniennes, d'hémorragies mortelles et d'hémorragies non majeures mais cliniquement significatives était moindre dans les groupes NACOs. En ce qui concerne le traitement prolongé, seuls le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban ont été étudiés dans une méta-analyse dans laquelle on étudiait aussi les AVK, l'aspirine et l'idraparinux (un inhibiteur du facteur Xa à longue durée d'action donné en sous-cutané)<sup>12</sup>. Les résultats montrent que les molécules actives, à l'exception de l'aspirine, diminuent significativement le risque de récurrence de MVTE par rapport à un placebo. Par contre, le risque hémorragique varie en fonction des options thérapeutiques : l'apixaban et l'aspirine sont les seules molécules qui n'augmentent pas le risque composite d'hémorragies significativement par rapport à un placebo. De plus, toutes les thérapies actives à l'exception de l'aspirine augmentaient le risque composite d'hémorragies de 2 à 4 fois par comparaison au groupe apixaban 2,5 mg 2 x/j, sans différence avec le groupe apixaban 5 mg 2 x/j (dans l'étude *Amplify-Ext* comparant l'apixaban à un placebo, 2 dosages d'apixaban ont été testés). De cette revue, les auteurs concluent que l'apixaban a le meilleur profil sécuritaire par comparaison aux autres médications actives testées si un traitement anticoagulant prolongé pour une MVTE est envisagé.

Cela étant, il reste malgré tout la crainte d'une hémorragie car il n'existe pas d'antidotes aux NACOs. Probablement s'agit-il d'un faux problème ou en tout cas temporaire. Il faut se rappeler que la demi-vie des NACOs est très courte. Dès lors, après 24 h, à condition que la fonction rénale soit correcte, l'activité anticoagulante a déjà fortement diminué (ce qui pose problème si le patient oublie son médicament !) ce qui n'est pas le cas avec les AVK (il faut 2 à 3 jours avant d'avoir une diminution nette de l'anticoagulation avec l'acénocoumarol). La plupart des complications hémorragiques devraient dès lors être assez aisées à prendre en charge (ce qui semble le cas car la littérature rapporte peu de problèmes par rapport au nombre de NACOs qui ont déjà été prescrits). De plus, les antidotes sont sur le point d'arriver sur le marché comme l'idarucizumab qui est un fragment d'anticorps monoclonal humain se liant spécifiquement au dabigatran et neutralisant son activité anticoagulante<sup>13</sup>.

## LA PREVENTION DU SYNDROME POST-THROMBOTIQUE PAR LES BAS DE COMPRESSION EST-ELLE JUSTIFIEE ?

Le SPT associe divers symptômes et signes cliniques survenant au décours d'une TVP dans 20 à

50 % des cas<sup>14</sup> même si un traitement anticoagulant correct est prescrit. Le SPT se développe habituellement dans les 2 premières années suivant la TVP et est parfois très invalidant puisqu'il peut parfois aboutir à des ulcérations veineuses chroniques ou récidivantes. Le SPT est essentiellement la conséquence d'une hypertension veineuse chronique dont les 2 mécanismes principaux sont une obstruction veineuse résiduelle et un reflux valvulaire. La contention des membres inférieurs vise à réduire l'hypertension veineuse et donc à prévenir le SPT. Est-ce que cela marche ?

Rappelons la différence entre contention et compression. Dans le cas de la contention, le bandage ou le bas mis sur la jambe est inélastique ce qui fait que la pression sur le membre sera active à l'exercice. Dans le cas de la compression, la pression exercée par le bandage ou le bas est plus forte à la cheville et diminue graduellement vers la jambe : la pression sera dès lors active au repos et à l'exercice. C'est la raison pour laquelle les bas qui ont été évalués dans la prévention du SPT sont des bas de compression dégressive de différentes classes correspondant à la pression mesurée à la cheville : si on se calque sur la moyenne européenne (les pressions à la cheville varient selon les fabricants), on trouve des bas de classe 1 (15-21 mmHg), 2 (23-32 mmHg), 3 (34-46 mmHg) et 4 (> 49 mmHg). Les pressions utilisées en France sont plus basses. Trois petits essais randomisés vs placebo ont testé l'utilité de bas-jarrets de classe 2 pendant 2 ans (pendant la journée) pour prévenir un SPT avec des résultats favorables malgré le fait qu'ils n'étaient pas toujours bien supportés. C'est sur ces bases que les recommandations nord-américaines suggèrent le port de ce type de bas pendant 2 ans après une TVP<sup>15</sup>. Depuis, une importante étude similaire portant sur environ 800 patients ayant développé une TVP proximale n'a pas retrouvé les mêmes bénéfices que dans les études antérieures<sup>16</sup>. Toutefois, dans cette étude, la compliance a été moins bonne que dans les 3 études précédentes : après 2 ans, seuls 56 % des patients portaient encore leurs bas au moins 3 jours par semaine ! Il n'y a donc pas de réponse formelle à l'utilité des bas de compression dégressive pour prévenir le SPT. Dans l'attente d'autres données, il est néanmoins raisonnable de prescrire des bas-jarrets de classe 2, après l'instauration d'un traitement anticoagulant, dans les 2 semaines du diagnostic de TVP, pour une période de 2 ans mais c'est à discuter avec le patient en fonction de son confort et de la clinique.

Conflits d'intérêt potentiels : *Advisory Board Member* 2014-2015 : Bayer et Daichi Sankyo.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day : Thrombosis : a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost* 2014 ; 12 : 1580-90

2. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL : Venous thromboembolism. A public health concern. *Am J Prev Med* 2010 ; 38 : S495-501
3. Galanaud JP, Kahn SR, Khau Van Khien A, Laroche JP, Quéré I : Thromboses veineuses profondes distales isolées des membres inférieurs : épidémiologie et prise en charge. *Rev Med Int* 2012 ; 33 : 678-85
4. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ *et al.* : Antithrombotic therapy for VTE disease. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 ; 141 (Suppl) : e419S-494S
5. Mismetti P, Baud JM, Becker F *et al.* : Guidelines for good clinical practice : prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients. *J Mal Vasc* 2010 ; 35 : 127-36
6. Righini M, Galanaud JP, Guenneguez H *et al.* : Anticoagulant therapy for symptomatic distal deep vein thrombosis : the CACTUS randomized placebo-controlled trial. Congress of ISTH Toronto June 2015, Abstr AS137, International Society on Thrombosis and Haemostasis 13 (Suppl 2) : 1-997
7. Palareti G : How I treat isolated distal deep vein thrombosis (IDDVT). *Blood* 2014 ; 123 : 1802-9
8. Righini M, Le Gal G, Bounameaux H : Venous thromboembolism diagnosis : unresolved issues. *Thromb Haemost* 2015 ; 113 ; 1184-92
9. Kearon C : Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003 ; 107 (Suppl 1) : I22-I30
10. Yeh CH, Gross PL, Weitz JL : Evolving use of new anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Blood* 2014 ; 124 ; 1020-8
11. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeltorp S, Büller H : Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism : evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014 ; 124 : 1968-75
12. Sobieraj DM, Coleman CI, Pasupuleti V, Deshpande A, Kaw R, Hernandez AV : Comparative efficacy and safety of anticoagulants and aspirin for extended treatment of venous thromboembolism : a network meta-analysis. *Thromb Res* 2015 ; 135 : 888-96
13. Hobl EL, Jilma B : Towards the development of specific antidotes : Idarucizumab for reversal of dabigatran effects. *Thromb Haemost* 2015 ; 114 : 1162-3
14. Kahn SR : How I treat post-thrombotic syndrome. *Blood* 2009 ; 114 : 4624-31
15. Cohen JM, Akl EA, Kahn SR : Pharmacologic and compression therapies for postthrombotic syndrome. A systematic review of randomized controlled trials. *Chest* 2012 ; 141 : 308-20
16. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS *et al.* : Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome : a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2014 ; 383 : 880-8

#### Liens utiles

- [www.thrombosisguidelinesgroup.be](http://www.thrombosisguidelinesgroup.be) Recommandations belges
- [http://site.geht.org/site/Pratiques-Professionnelles\\_472\\_.html](http://site.geht.org/site/Pratiques-Professionnelles_472_.html) Recommandations françaises (site du GEHT) avec divers liens

#### Correspondance et tirés à part :

J.-C. WAUTRECHT  
 Hôpital ERASME  
 Service de Pathologie vasculaire  
 Route de Lennik 808  
 1070 Bruxelles  
 E-mail : [jean.claude.wautrecht@erasme.ulb.ac.be](mailto:jean.claude.wautrecht@erasme.ulb.ac.be)

Travail reçu le 3 juillet 2015 ; accepté dans sa version définitive le 7 juillet 2015.