

Durée du traitement anticoagulant après un 1^{er} épisode d'embolie pulmonaire

Duration of anticoagulation after a 1st episode of pulmonary embolism

F. Couturaud*



Au-delà des 3 à 6 premiers mois de traitement anticoagulant d'une maladie veineuse thromboembolique (MVTE), la décision de poursuivre ou non le traitement anticoagulant constitue une étape majeure, souvent difficile, qui repose sur l'identification des facteurs de risque de récurrence thrombotique sans traitement et des facteurs de risque de saignement sous anticoagulant [1]. Grâce à une recherche clinique active, des certitudes sont acquises et ont conduit à une actualisation récente des recommandations françaises.

(incidence < 3 %/an après arrêt du traitement) que chez les patients ayant une MVTE "non provoquée par un facteur transitoire" ou "associée à un facteur persistant" (comme le cancer) (incidence \geq 9 % l'année suivant l'arrêt du traitement anticoagulant) [1-4]. Cette observation suggère qu'un traitement court (3 mois, voire 6 mois maximum) est suffisant en cas de MVTE provoquée par un facteur transitoire majeur, proposition confirmée actuellement, tandis qu'un traitement de plus de 3 (ou 6) mois devrait être envisagé lorsque la MVTE est non provoquée, concept là encore confirmé [1-4].

Concepts majeurs issus des années 1990

Trois grands essais randomisés, comparant un traitement anticoagulant par anti-vitamine K (AVK) d'une durée réduite à 4 ou 6 semaines versus 3 ou 6 mois pour une MVTE, ont permis l'élaboration des concepts qui prévalent aujourd'hui encore dans l'identification des facteurs déterminants de la récurrence thromboembolique, et donc de la durée optimale du traitement anticoagulant :

➤ le risque de récurrence thromboembolique était 2 fois plus élevé dans les groupes traités 4 ou 6 semaines que dans les groupes traités 3 ou 6 mois, ce qui implique que la durée minimale du traitement d'une embolie pulmonaire ou d'une thrombose veineuse profonde (TVP) proximale doit être de 3 mois [1-4] ;

➤ l'analyse en sous-groupes de ces études a montré que, chez les patients ayant une MVTE provoquée par un facteur de risque majeur transitoire (chirurgie, traumatisme des membres inférieurs), le risque de récurrence était 2 à 3 fois moins élevé

Impact de la durée du traitement sur le risque de récurrence

◆ 6 mois versus 3 mois de traitement anticoagulant

Dans une méta-analyse, le risque de récurrence est similaire après 3 ou 6 mois de traitement, sur un suivi de 2 ans après l'arrêt du traitement anticoagulant [5]. Toutefois, dans les cas les plus sévères (embolie pulmonaire provoquée à haut risque ou TVP ilio cave provoquée, par exemple), un traitement de 6 mois est sans doute préférable à un traitement de 3 mois.

◆ 1 an versus 3 mois de traitement : le programme italien WODIT

Dans l'étude randomisée en ouvert WODIT-DVT, 268 patients ayant un 1^{er} épisode de TVP proximale non provoquée traités 3 mois par AVK ont été randomisés en ouvert pour recevoir un traitement par AVK pendant 9 mois supplémentaires ou aucun traitement [6]. Sur les 9 mois de la période de traitement à l'étude, la poursuite d'un AVK était associée à une

* EA 3 878 (GETBO), CIC Inserm 1412, département de médecine interne et pneumologie, hôpital de la Cavale-Blanche, CHU de Brest.

- » La durée du traitement anticoagulant est soit courte (3 ou 6 mois), soit non limitée d'emblée.
- » En cas de MVTE (maladie veineuse thromboembolique) provoquée par un facteur majeur transitoire, le traitement est court.
- » Dans le cas d'une 1^{re} embolie pulmonaire à haut risque de décès ou en présence d'une thrombophilie majeure (déficit en antithrombine, syndrome des antiphospholipides) ou d'une embolie pulmonaire non provoquée récidivante, la durée du traitement anticoagulant est non limitée.
- » Dans le cas d'une MVTE non provoquée, le choix entre traitement court et traitement non limité repose sur l'évaluation de la gravité de l'épisode initial, de la présence de facteurs de modulation et du risque hémorragique.
- » Dans le cas d'une MVTE associée à un cancer, le traitement est de 6 mois minimum et poursuivi tant que le cancer est actif ou nécessite un traitement anticancéreux.

réduction relative du risque de récurrence de 64 % ; sur les 36 mois de la période de suivi complète, le bénéfice était perdu (*tableau I*). Des résultats identiques ont été observés dans l'étude WODIT-PE (schéma identique à celui de WODIT-DVT) [7]. Les limites de ces études étaient le schéma en ouvert et les faibles effectifs.

◆ 2 ans versus 6 mois de traitement : le programme français PADIS

La preuve de l'absence de bénéfice à long terme d'un traitement anticoagulant prolongé pour une durée définie a été apportée par le programme PADIS. Dans l'étude randomisée en double aveugle PADIS-PE, 371 patients initialement traités par AVK pendant 6 mois pour un 1^{er} épisode d'embolie pulmonaire non provoquée ont été randomisés pour recevoir un traitement prolongé de 18 mois par warfarine ou un placebo [8]. 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 % ; en revanche, sur la période totale de 42 mois de l'étude, le bénéfice n'était pas maintenu (*tableau I*) [8]. Des résultats similaires ont été observés dans l'étude PADIS-DVT (schéma identique à celui de PADIS-EP) [9].

Ainsi, un allongement significatif mais sur une durée définie ne réduit pas durablement le risque de récurrence thromboembolique veineuse. Seules 2 options

de traitement doivent donc 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) [1].

Comment déterminer la durée du traitement

Identifier les facteurs majeurs de récurrence (*tableau II, p. 152*)

◆ Facteurs majeurs transitoires

Dans les recommandations françaises, nous avons considéré les facteurs suivants comme majeurs transitoires parce qu'ils sont tous associés à un faible risque de récurrence : la chirurgie avec anesthésie générale > 30 min, les traumatismes des membres inférieurs (plâtre, fracture) et l'alitement prolongé > 72 h, la grossesse et le post-partum, la contraception estroprogestative et le traitement substitutif hormonal de la ménopause (estrogènes) dans les 3 mois [1]. Dans ce contexte, un traitement court de 3 à 6 mois maximum est recommandé [1].

◆ Facteurs majeurs persistants

Pour les patients ayant une MVTE dans le contexte d'un cancer, le risque de récurrence thromboembolique est très élevé, et justifie un traitement anticoagulant

Tableau I. Impact de la durée du traitement sur le risque de récurrence au décours d'une MVTE non provoquée.

	Durée initiale de traitement (mois)	Durée de traitement prolongé randomisé (mois)	Durée de suivi après le traitement à l'étude (mois)	Taux de récurrences pendant le traitement à l'étude (%)	Taux de récurrences sur la période totale de l'étude (%)
WODIT-PE [7]	3	AVK : 9	26	2,2	12,2
		vs pas d'AVK	26	5,5	12,1
WODIT-DVT [6]	3	AVK : 9	26	3,0	15,7
		vs pas d'AVK	26	8,3	15,8
PADIS-PE [8]	6	Warfarine : 18	24	1,7	20,8
		vs placebo	24	13,5	24,0
PADIS-DVT [9]	6	Warfarine : 18	24	0,0	36,8
		vs placebo	24	29,6	31,5

Embolie pulmonaire
Récidive thromboembolique veineuse
Thrombophilie
Hémorragie

Highlights

» *The duration of anticoagulation is either short (3 to 6 months) or indefinite once the first episode.*

» *When venous thromboembolism was provoked by a major transient risk factor, anticoagulation duration is short.*

» *In the case of a first episode of high-risk pulmonary embolism, recurrent pulmonary embolism or in the presence of major thrombophilia (antithrombin deficiency, antiphospholipid syndrome), anticoagulation should be indefinite.*

» *In patients with unprovoked VTE, the decision to treat for a short time or indefinitely is based on the severity of the initial VTE event, the presence or not of modulating risk factors and the risk of bleeding.*

» *In patients with cancer-associated VTE, anticoagulation duration is at least of 6 months and anticoagulation is continued while cancer remains active or requires anti-cancer therapies.*

Keywords

Pulmonary embolism
Recurrent venous thromboembolism
Bleeding
Thrombophilia

Tableau II. Définition des facteurs de risque de récurrence thromboembolique intervenant dans la décision de la durée du traitement anticoagulant (1).

	Facteurs transitoires	Facteurs persistants
Majeur¹	Chirurgie avec anesthésie générale > 30 min (< 3 mois) Fracture des membres inférieurs (< 3 mois) Immobilisation > 3 j pour motif médical (< 3 mois) Contraception estroprogestative ² , grossesse ² , post-partum ² , traitement hormonal de la ménopause ²	Cancer actif Thrombophilies sévères ³ : déficit en antithrombine, syndrome des antiphospholipides
Mineur²	Chirurgie avec anesthésie générale < 30 min (< 2 mois) Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite ≥ 3 j Immobilisation < 3 j pour motif médical (< 2 mois) Voyage > 6 h	Thrombophilie non sévère: déficit en protéine C, protéine S, mutation homozygote FV, FII, double hétérozygote FV et FII Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires: maladie de Crohn, rectocolite hémorragique

1. Une MVTE est non provoquée si elle survient en l'absence de facteur majeur transitoire et de facteur majeur persistant.

2. Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme majeurs parce qu'ils ont une influence majeure sur la décision d'arrêter ou de prolonger le traitement anticoagulant.

3. Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme mineurs parce qu'ils ont une influence mineure ou non démontrée sur la décision d'arrêter ou de prolonger le traitement anticoagulant (il s'agit donc de facteurs de modulation).

tant que le cancer est actif ou en cours de traitement, pendant au moins 6 mois [1]. Quant au syndrome des antiphospholipides, le risque de récurrence thromboembolique veineux et artériel et la mortalité sont très élevés : un traitement par AVK (INR : 2-3) pour une durée non limitée est indiqué [1].

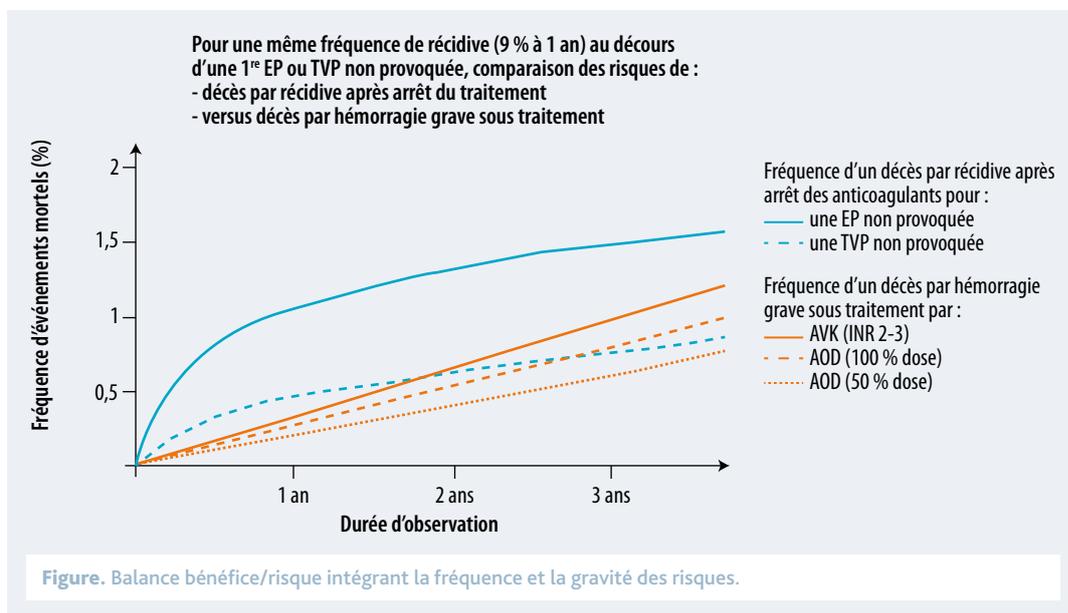
◆ **Absence de facteur majeur (MVTE non provoquée)**

Il s'agit des cas où il n'y a ni facteur majeur transitoire ni facteur persistant majeur tel que le cancer. Comme nous l'avons montré dans la section précédente sur l'influence de la durée du traitement, le risque de récurrence est élevé dès le 1^{er} épisode

de MVTE non provoquée : chez 30 à 40 % de ces patients, la maladie récidive à l'arrêt du traitement. Dans ce contexte, la durée minimale du traitement anticoagulant est de 6 mois [1] ; au-delà de 6 mois, la décision de poursuivre ou non le traitement repose sur la gravité de la récurrence, la présence de facteurs de risque mineurs et le risque hémorragique.

Déterminer la gravité de la récurrence thromboembolique veineuse (figure)

Le tableau clinique d'une récurrence thromboembolique veineuse est semblable au tableau clinique initial



dans 80 % des cas [1, 6-10]. Ainsi, chez les patients ayant une embolie pulmonaire, la récurrence est une embolie pulmonaire dans 80 % des cas (si l'épisode initial est une TVP, la récurrence est une TVP dans 80 % des cas). Ainsi, le risque de décès par récurrence après arrêt du traitement pour une 1^{re} embolie pulmonaire est environ 4 fois plus élevé que le risque de décès par récurrence si l'épisode initial était une TVP. En outre, lorsque le 1^{er} épisode de MVTE est non provoqué, la récurrence est non provoquée dans 90 % des cas [6-9]. Ces observations suggèrent que le bénéfice d'un traitement non limité pourrait être plus important au décours d'une embolie pulmonaire non provoquée que d'une TVP.

Identifier des facteurs de modulation dans le contexte d'une MVTE non provoquée

◆ Facteurs de non-prolongation du traitement (tableau III)

Le score HERDOO2, validé dans une étude prospective portant sur 3 400 patients ayant présenté un 1^{er} épisode de MVTE non provoquée traitée initialement 6 mois par AVK, identifie comme à faible risque uniquement les femmes ayant un score ≤ 1 (3 %/an) [11]. Cette étude valide l'arrêt du traitement anticoagulant à 6 mois chez les femmes ayant un score HERDOO2 ≤ 1 [1]. Toutefois, ce score comporte des faiblesses qui limitent son utilisation en

Tableau III. Durée optimale du traitement anticoagulant en fonction des facteurs de risque [1].

Risque de récurrence	Définition	Durée	Molécule, dose
Faible	MVTE provoquée par un facteur transitoire majeur : - chirurgie avec anesthésie générale > 30 min (< 3 mois) - immobilisation > 3 j en contexte médical aigu (< 3 mois) - contraception estroprogestative, grossesse, post-partum, traitement hormonal de la ménopause par voie orale	3 mois	AVK (INR : 2-3) AOD pleine dose (grade 1+)
	- Femmes avec un 1 ^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeur et un score HERDOO2 ≤ 1 - Femmes ≤ 50 ans avec un 1 ^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeur	3-6 mois ¹ (grade 2+)	AVK (INR : 2-3) AOD pleine dose (grade 1+)
Modéré	- Hommes avec un 1 ^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeur et en l'absence de facteur persistant majeur ³ - Femmes avec un 1 ^{er} épisode de MVTE non provoqué par un facteur transitoire majeur, en l'absence de facteur persistant majeur, et un score HERDOO2 ≥ 2 ³	6 mois ou non limitée ² (grade 1+)	6 premiers mois - AVK (INR : 2-3) - AOD pleine dose (grade 1+) Après 6 mois - AVK (INR : 2-3) - AOD pleine dose - AOD demi-dose (grade 1+)
	Cancer actif : - présence d'une maladie tumorale détectable - et poursuite d'un traitement antitumoral (y compris une hormonothérapie) dans les 6 mois, ou - récurrence thromboembolique pendant les 6 premiers mois		6 premiers mois - HBPM (grade 1+) - AOD (grade 2+) si intolérance aux HBPM Après 6 mois - HBPM (grade 2+) ou AVK (grade 2+) ou AOD pleine dose (grade 2+)
Élevé	Syndrome des antiphospholipides	Non limitée ² (grade 1+)	AVK (INR : 2-3) (grade 1+)
	- MVTE récidivante non provoquée par un facteur transitoire majeur - 1 ^{er} épisode de MVTE non provoquée par un facteur transitoire majeur avec une thrombophilie sévère (déficit en antithrombine)		AVK (INR : 2-3) (grade 1+) AOD pleine dose (grade 1+)
	1 ^{er} épisode d'embolie pulmonaire à haut risque non provoquée par un facteur transitoire majeur	Non limitée ² (grade 2+)	
	Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique	Non limitée ² (grade 1+)	AVK (INR : 2-3) (grade 1+)

AOD : anticoagulant oral direct (en France, en 2017, seuls le rivaroxaban et l'apixaban avaient une AMM et étaient remboursés dans la MVTE) ; AOD pleine dose : rivaroxaban 15 mg \times 2 /j pendant 21 j puis 20 mg/j ; apixaban : 10 mg \times 2/j pendant 7 j puis 5 mg \times 2/j ; AOD demi-dose : rivaroxaban 10 mg/j, apixaban : 2,5 mg \times 2/j ; AVK : anti-vitamine K ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; MVTE : maladie veineuse thromboembolique, thrombose veineuse proximale ou embolie pulmonaire.

1. La durée optimale proposée peut être raccourcie à 3 mois en cas de risque hémorragique élevé.

2. La durée optimale proposée peut être raccourcie à 6 mois, voire 3 mois, en cas de risque hémorragique élevé.

3. Dans cette situation, la durée du traitement est modulable :

- les facteurs associés qui incitent à un traitement non limité sont : la présence d'un facteur persistant mineur associé (tableau II), la présence d'un filtre cave non retirable, la présentation clinique sous la forme d'une embolie pulmonaire et la préférence des patients ;

- les facteurs associés qui incitent à arrêter le traitement à 6 mois sont : la présence d'un facteur transitoire mineur associé (tableau II), la présentation clinique sous la forme d'une thrombose veineuse profonde proximale et la préférence des patients.

pratique : dosage des D-dimères sous AVK et non sous anticoagulants oraux directs (AOD), score mis en défaut chez les femmes de plus de 50 ans, et la plupart des jeunes femmes étaient sous estroprogestatifs. Finalement, cette étude renforce l'observation que le risque de récurrence est plus faible chez les femmes que chez les hommes, particulièrement avant 50 ans, dans le contexte d'une MVTE non provoquée [1].

◆ **Facteurs de prolongation du traitement**
(tableau III, p. 153)

Les thrombophilies héréditaires n'ont pas d'influence sur le risque de récurrence, excepté le déficit en antithrombine (risque de récurrence multiplié par 4), qui justifie à lui seul un traitement non prolongé. D'autres facteurs incitent à un traitement non limité en cas de MVTE non provoquée : la présence d'un filtre cave, d'une maladie inflammatoire chronique digestive ou articulaire, et la présence de séquelles d'une perfusion pulmonaire visibles à la scintigraphie. Chez le sujet âgé, le risque de récurrence est multiplié par 2 au-delà de 65 ans, tout comme le risque hémorragique : il n'y a donc pas de réelle modification de la balance bénéfique/risque, l'âge ne doit pas inciter à raccourcir la durée du traitement. Il est important de prendre en compte la préférence des patients, liée au syndrome de stress post-traumatique, lorsqu'on évalue la durée de traitement optimale.

Estimer le risque hémorragique sous traitement anticoagulant

Sous warfarine, le risque de saignement majeur est 2 fois plus élevé que sous AOD dans les essais ayant comparé AVK et AOD au cours des 6 premiers mois de traitement [12]. En revanche, peu de données sont disponibles concernant les traitements de 1 an ou plus. Toutefois, dans la seule étude ayant comparé directement la warfarine au dabigatran sur 18 mois, une réduction de 50 % du risque de saignements majeurs ou cliniquement pertinents non majeurs dans le groupe dabigatran par rapport au groupe AVK était confirmée [13]. Enfin, les facteurs majeurs de risque hémorragique sont : un âge > 65 ans ; l'insuffisance rénale ; des antécédents d'hémorragie digestive, d'accident vasculaire cérébral ou d'alcoolisme chronique ; le diabète ; et, dans le cas des patients sous AVK, la prise concomitante de traitements antiagrégants et de traitements difficiles à équilibrer [1].

Modalités du traitement prolongé au-delà de 6 mois

Dans le contexte d'une MVTE à risque de récurrence élevé ou intermédiaire, des essais ont été conduits afin de valider des modalités de traitement aussi efficaces et plus sûres que les AVK à dose conventionnelle (INR : 2-3). S'agissant des AVK à dose réduite (INR cible entre 1,5 et 2) ou de l'aspirine à faible dose, les essais n'ont pas validé cette hypothèse de traitement aussi efficace et plus sûre. En revanche, les AOD ouvrent de réelles perspectives.

◆ **AOD à dose thérapeutique**

Les résultats de la seule étude ayant comparé les AOD à dose pleine avec les AVK – l'essai RE-MEDY, avec le dabigatran et la warfarine – sont cohérents avec les résultats des essais ayant comparé AOD et AVK pendant les 6 premiers mois de traitement : confirmation de la non-infériorité pour les récurrences thromboemboliques, et de la supériorité du dabigatran pour le risque hémorragique sévère [13]. L'extrapolation de ces résultats aux autres AOD (le rivaroxaban et l'apixaban sont les seuls remboursés pour la MVTE en France) ne constitue pas une preuve, mais est plausible ; actuellement, l'enjeu est surtout de déterminer si les AOD à dose réduite sont aussi efficaces et plus sûrs que les AOD à dose pleine.

◆ **AOD à dose réduite**

Deux études randomisées au schéma similaire ont été conduites : l'étude AMPLIFY-EXT, qui a comparé l'apixaban à dose pleine (5 mg × 2/j) ou à dose réduite (2,5 mg × 2/j) à un placebo (bras de référence) pendant 1 an chez 2 482 patients ayant eu une MVTE initialement traitée 6 à 12 mois [14] ; et l'étude EINSTEIN-CHOICE, qui a comparé le rivaroxaban à dose pleine (20 mg × 1/j) ou à dose réduite (10 mg × 1/j) avec l'aspirine (bras de référence) pendant 1 an chez 3 365 patients ayant eu une MVTE initialement traitée 6 à 12 mois [15]. En termes d'efficacité, ces études confirment la supériorité de l'apixaban (dose pleine ou réduite) sur le placebo et la supériorité du rivaroxaban (dose pleine ou réduite) sur l'aspirine. En revanche, dans ces 2 études, la non-infériorité sur l'efficacité et la supériorité sur le risque hémorragique d'un AOD à dose réduite, comparé à un AOD à dose pleine, n'a pas été confirmée (manque de puissance, patients non à haut risque de récurrence thromboembolique). Par conséquent, les résultats obtenus dans ces 2 études 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 [1].

◆ Cas particulier du cancer

Au-delà des 3 à 6 premiers mois de traitement par héparines de bas poids moléculaire, si le traitement anticoagulant est poursuivi, un relais par AOD plutôt que par AVK est préféré, sauf dans les cancers digestifs et urologiques [1].

Conclusion

La détermination de la durée du traitement d'une embolie pulmonaire repose essentiellement sur des données cliniques, et doit prendre en compte le carac-

tère réversible ou non des facteurs de risque. Cette étape est déterminante, car seules 2 options de traitement doivent être envisagées : un traitement court ou non limité, dès le 1^{er} épisode d'embolie pulmonaire. Les pistes de recherche actuelles sont une meilleure identification des cas justifiant un traitement non limité et la détermination de la dose optimale pour un traitement anticoagulant à long terme. ■

F. Couturaud déclare avoir des liens d'intérêts avec : Pfizer (financement d'un projet de recherche); BMS, Bayer, Boehringer, Daiichi, LEO Pharma, AstraZeneca (membre de board); AstraZeneca, BMS, Bayer, Boehringer, Sanofi, Daiichi, Actelion, GSK (participation à des essais thérapeutiques).

Références bibliographiques

- Sanchez O et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. *Rev Mal Respir* 2019. pii: S0761-8425(19)30005-1.
- Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992;340:873-6.
- Levine MN 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;74:606-11.
- Schulman S et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.
- Boutitie F 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.
- Agnelli G et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345:165-9.
- Agnelli G et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;139:19-25.
- Couturaud F et al. Two years versus six months of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked pulmonary embolism. The PADIS-PE multicenter, double-blind, randomized, trial. *JAMA* 2015;314(1):31-40.
- Couturaud F et al. Six months versus two years of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked deep-vein thrombosis. The PADIS-DVT randomized clinical trial. *Haematologica* 2019. pii: haematol.2018.210971.
- Douketis JD et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;279:458-62.
- Rodger MA 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.



Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

AVIS AUX LECTEURS

Les revues Edimark sont publiées en toute indépendance et sous l'unique et entière responsabilité du directeur de la publication et du rédacteur en chef. Le comité de rédaction est composé d'une dizaine de praticiens (chercheurs, hospitaliers, universitaires et libéraux), installés partout en France, qui représentent, dans leur diversité (lieu et mode d'exercice, domaine de prédilection, âge, etc.), la pluralité de la discipline. L'équipe se réunit 2 ou 3 fois par an pour débattre des sujets et des auteurs à publier. La qualité des textes est garantie par la sollicitation systématique d'une relecture scientifique en double aveugle, l'implication d'un service de rédaction/révision in situ et la validation des épreuves par les auteurs et les rédacteurs en chef.

Notre publication répond aux critères d'exigence de la presse :

- accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des publications et agences de presse) réservée aux revues sur abonnements,
- adhésion au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé),
- indexation dans la base de données internationale ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors),
- déclaration publique de liens d'intérêts demandée à nos auteurs,
- identification claire et transparente des espaces publicitaires et des publicitaires en marge des articles scientifiques.

L'équipe EDIMARK
vous souhaite un bon été, apaisé,
plein de convivialité, de découvertes
et de sérénité...

Claudie Damour-Terrasson,
directrice des publications

Références bibliographiques (suite de la p. 155)

12. Linkins LA et al. *Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis.* *Ann Intern Med* 2003;139(11):893-900.

13. Schulman S et al. *Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism.* *N Engl J Med* 2013;368(8):709-18.

14. Agnelli G et al. *Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism.* *N Engl J Med* 2013;368(8):699-708.

15. Weitz JI et al. *Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism.* *N Engl J Med* 2017;376(13):1211-22.