

Enoxaparine (Clexane®) doses en médecine et en chirurgie, en situations normales et spéciales

Indications

Les héparines à bas poids moléculaire (HBPM) sont utilisées dans la prévention et le traitement des événements thromboemboliques dans le but d'éviter l'apparition ou l'extension d'événements cardio ou cérébro-vasculaires (infarctus du myocarde, embolie pulmonaire (EP), accident vasculaire cérébral (AVC)). Le risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est très accru durant une hospitalisation, en particulier dans certains contextes comme lors d'un AVC, dans un contexte oncologique actif, en soins intensifs, en chirurgie orthopédique ou durant la grossesse. La thromboprophylaxie par HBPM permet de réduire ce risque mais l'action anticoagulante des HBPM expose également à un risque hémorragique qui exige une analyse bénéfice risque. Plusieurs scores d'évaluation du risque thromboembolique (et parfois hémorragique) existent, mais à notre connaissance seul celui de Caprini est validé en chirurgie générale.

Choix de la dose

Contrairement aux situations normales pour lesquelles la littérature nourrit des recommandations claires de dosage, dans les situations spéciales (insuffisance rénale, sous-poids, surpoids, âge avancé), les recommandations restent floues. Le peu d'études cliniques, leur faible puissance, leur type majoritairement rétrospectif ou limité à des analyses de sous-groupes, l'usage quasi systématique du dosage du facteur Anti-Xa comme indicateur d'efficacité et le fait d'être souvent réalisées dans des contextes particuliers (ex : chirurgie bariatrique pour l'obésité) procurent des résultats divergents qui ne permettent pas de conclusion fiable ou de généralisation. L'utilisation de schémas de traitement différents en Europe et aux USA accentue encore l'incertitude.

Dans ces situations particulières, les recommandations officielles (swissmedicinfo.ch) se limitent à des recommandations de prudence et d'envisager une adaptation de dose. Cette formulation peu décisive dans la pratique nous a conduit à proposer une action concrète en fonction des données de la littérature jugées les plus représentatives. Ces propositions sont présentées en rouge dans le tableau ci-dessous et motivées ci-après :

Prophylaxie chirurgie	CH	Prophylaxie médecine	CH	Traitement médecine	CH
Bas risque	20mg 1x	Standard	40mg 1x	Standard	1mg/kg 2x (1,5mg/kg 1x)
Haut risque	40mg 1x				
IR (15-29 ml/min)	Voir médecine	IR (15-29 ml/min)	20mg 1x	IR (15-29 ml/min)	1mg/kg 1x
<50Kg	Voir médecine	<50Kg	? év. 20mg 1x	<50Kg	? 1mg/kg 2x + év. Anti-Xa
BMI>30	Voir médecine	BMI>30-50 >100-150kg	? 60mg 1x ^{HUG}	BMI>30-50 >100-150kg	1mg/kg 2x →120kg si >120-150Kg + év. Anti-Xa
		BMI>50 >150kg	? ? + év. Anti-Xa ^{HUG}	BMI>50 >150kg	Pas de plafonnement Firme, controversé Plafonnement à 150mg/dose + év. Anti-Xa

Adaptations lors de sous-poids :

La détermination de poids limites en dessous desquels il convient d'adapter la dose découle d'observations basées sur des mesures de taux Anti-Xa après une dose unique de 40mg s.c. Ces observations révèlent des taux Anti-Xa 52% plus hauts chez des femmes de <45Kg et des taux 27% plus hauts chez des hommes de <57Kg par rapport à des individus de poids ordinaire (1-4).

Compte tenu de :

- la faible corrélation entre l'Anti-Xa et les *outcomes* cliniques, à fortiori dans le contexte prophylactique (5-13)
- l'observation, à dose fixe d'HBPM, d'une corrélation négative entre le poids et l'évolution du facteur Anti-Xa (14,15)
- le choix aux USA de proposer dans ces situations :
 - en prophylaxie 30mg s.c. 1x/j (5)
 - en traitement 1mg/kg 2x/j, + év. mesure Anti-Xa si <50Kg (5)

Nous considérons qu'il y a un **faible niveau d'évidence pour une adaptation des doses prophylactiques ou thérapeutiques lors de sous-poids et que dans l'éventualité qu'elle soit décidée, par exemple lors de faibles poids extrêmes, la dose prophylactique de 20mg s.c.1x/j représente l'option la plus pratique à exécuter.**

Adaptations lors de surpoids :

L'obésité expose à un risque accru de MTEV compte tenu d'une stase veineuse, d'une mobilité réduite et d'une relation existante entre le BMI et l'activité de facteurs procoagulants. Les HBPM présentent des volumes de distribution ($V_d=0.05-0.07l/Kg$) qui traduisent une **distribution limitée au compartiment intravasculaire**. Un dosage basé sur le poids conduit à un taux Anti-Xa supérieur à celui anticipé.

Par ailleurs, **l'élimination des HBPM est presque intégralement rénale**. Comme l'obésité s'accompagne d'un débit rénal accru, leur clairance est accentuée et chez l'individu obèse. On observe un taux d'Anti-Xa inférieur à celui anticipé dans cette situation.

Les fabricants d'HBPM ont conduit des études chez des patients en surpoids de degrés variés (pour l'énoxaparine jusqu'à 120kg, pour les autres molécules jusqu'à 90kg).

La littérature ne fournit pas de réponse claire sur l'éventuelle adaptation de dose à appliquer. Elle conclut cependant qu'il est **préférable d'utiliser comme base le poids réel plutôt que le BMI**.

Plusieurs schémas sont proposés dans la littérature :

- **En prophylaxie**, alors que la dose normale aux USA est de 30mg s.c. 1x/j, sont proposés
 - L'augmentation de la dose de 25% à 30% (16) ou à 60mg 1x/j (17)
 - L'augmentation de la dose et de la fréquence à 40mg 2x/j (18)
 - Le calcul basé sur le poids avec 0,5mg/kg 1x/j ou 2x/j selon les auteurs (16,19)
 - Pour les hauts risques en chirurgie bariatrique une dose de 40mg 2x/j jusqu'à BMI<50 et 60mg 2x/j au-delà (5,16,20)

A notre connaissance, la dernière prise de positions en Suisse sur cette question, à laquelle nous nous rallions, est celle du service d'angiologie et d'hémostase des HUG, qui propose le **maintien de la dose prophylactique normale jusqu'à 100kg, son élévation à 60mg 1x/j entre 100Kg et 150Kg et la détermination individuelle + év. dosage Anti-Xa au-delà de 150Kg** (21)

- **En traitement**,
 - Le fabricant d'énoxaparine préconise de ne pas plafonner la dose quel que soit le poids.
 - Plusieurs études ont constaté que en l'absence d'adaptation, l'incidence d'événements thromboemboliques ou hémorragiques restaient inchangés jusqu'au-delà de 150Kg (13,15,22,23)
 - Plusieurs auteurs préconisent cependant des doses réduites (0.75-0.85mg/kg 1-2x/j) lors de BMI ≥ 40 ou de poids >200Kg (24-26)
 - La majorité des études appliquent un plafond de dose à 150mg (5,22,25-27).
 - Certains experts conseillent l'utilisation du taux Anti-Xa dès 120Kg à 190Kg (13,16,28)
 - La majorité des recommandations d'adaptations sont basées sur des mesures du taux Anti-Xa, alors que les valeurs de ce dernier ne sont pas corrélées aux *outcomes* cliniques (5-13)

Nous considérons qu'il n'y a **pas d'argument en faveur d'une adaptation posologique chez le patient en surpoids jusqu'à 120Kg, ce qui a été validé par le fabricant**. Au-delà de 120Kg, compte tenu du volume de distribution de l'énoxaparine, l'adaptation ne repose pas sur des données probantes. Dans l'éventualité qu'elle soit décidée, **le recours à l'Anti-Xa peut constituer un indicateur, notamment à partir de doses supérieures à 150mg qui devrait constituer une dose plafond**.

Lorsque le taux de l'Anti-Xa est mesuré, l'intervalle cible (laboratoire du CHUV) est de 0.5 à 1.0 IU/mL (TVP schéma à deux prises/j (29).

Adaptation lors d'âge avancé :

Aucune adaptation n'est recommandée, si ce n'est selon l'état de la fonction rénale et du poids.

Facteurs de risques MTEV :

Les principaux facteurs de risques de MTEV en **médecine interne** sont (selon divers scores de risques Padua, Improve, Genève) :

Immobilisation* \geq 3j, ou voyage récent ou paralysie, antécédents de MTEV ou EP, cancer actif, thrombophilie, trauma ou chirurgie récente, etc. (30)

Les principaux facteurs de risques de MTEV **en chirurgie** (selon score de Caprini) sont:

AVC <1 mois, chirurgie ou trauma à haut risques (majeur ouverte ou laparoscopique >45 min/hanche, jambe, colonne vertébrale), âge dès >41ans, accru si > 60 ans, majeur si >75 ans, antécédents de MTEV (aussi familiaux), status d'hypercoagulabilité, cancer actif, etc. (31-33)

*Il n'existe pas de *cut-off* officiel en termes de mobilisation. Il est généralement considéré qu'une **position statique >3-4h/j durant la journée doit faire envisager une prophylaxie**.

Facteurs de risques de saignement :

Les facteurs de risques les plus significatifs de saignements sont :

L'ulcère gastro-duodéal actif : OR= 4.15 [2.21-7.77], un **épisode de saignement dans les 3 mois pré-admission** : OR= 3.64 [2.21-5.99], un **compte plaquettaire <50G/l** : OR= 3.37 [1.84-6.18]. (30,31,34)

Les risques d'hématomes abdominaux sont étroitement liés à l'anticoagulation, à la technique d'injection et plus marginalement au site d'injection(35-38). Le risque est accru chez les patients **cachectiques, âgées, lors de toux paroxystiques, de contractions abdominales ou pendant la grossesse. Les pics d'anticoagulation sont à éviter**. Par conséquent **la localisation préconisée (tissu sous-cutané de la ceinture abdominale) est celle qui offre la plus grande épaisseur de tissu sous-cutané et donc le plus faible risque d'injection dans du tissu intramusculaire vascularisé (35-37)**.

Les recommandations pour la technique d'injection sont les suivantes :

- Conservation de la bulle d'air dans la seringue ... pour que la bulle remonte jusqu'au piston (I)
- **Injection verticale dans un pli du tissu sous-cutané de la ceinture abdominale, à 5cm de l'ombilic, de cicatrices ou de contusions.**
- Immobilité de l'aiguille **une fois insérée**.
- **Maintien du pli durant l'injection** (assure la localisation s.c.).
- Lenteur de l'injection (**min. 10 sec, optimalement 30 sec.** vs douleur et hématome) (39)
- Eventuellement légère compression de 30sec après l'injection (40)
- Absence de frottement/massage du site d'injection après l'administration (I)

Réversion de l'action :

100UI = 1mg d'énoxaparine sont antagonisés à 60% par 1mg de protamine. La quantité de protamine administrée ne doit pas être majorée pour compenser cette proportion. Lorsque la dernière administration date de plus de 8h, il convient d'administrer une demi-dose de protamine. Il en est de même si une deuxième administration est décidée. L'administration doit s'effectuer en injection lente (min. 10 minutes) pour limiter les effets hémodynamiques et immunologiques (I,41).

Durée de la thérapie :

La prophylaxie **en médecine interne est poursuivie jusqu'à mobilisation suffisante ou sortie d'hospitalisation**. La poursuite de la prophylaxie (p.ex en institution) ne procure pas de bénéfice (sur la survenue de TVP asymptomatiques ou symptomatiques, d'EP non fatales, de décès liés à une TVP, de saignements inchangés)⁽⁴²⁾. En thérapie (TVP, EP), la durée de la thérapie est généralement de 3 mois (peut être prolongée). Le relais oral peut s'effectuer avec un anticoagulant direct (rivaroxaban ou apixaban notamment en débutant le traitement oral à la place de la prochaine dose d'HBPM) ou avec un AVK (en traitement combiné jusqu'à l'obtention d'un INR efficace deux jours consécutifs)⁽⁴³⁾. Il n'existe pas de recommandations de dose pour le relai (dose d'initiation ou dose de maintenance). Certains experts estiment que dans des situations sévère (ex : EP massive), 2 à 5 jours de dose d'initiation sont favorables (vs dose de maintenance de suite) compte tenu des paramètres pharmacocinétiques des ACD⁽⁴⁴⁾.

La prophylaxie **en chirurgie est poursuivie jusqu'à plusieurs semaines après la sortie d'hospitalisation**. Selon les risques, les durées sont de l'ordre de 21 à 28 jours en chirurgie générale (abdominale, pelvienne et oncologique) et de 10 à 35 jours en chirurgie orthopédique majeure^(31,45,46).

Thrombopénie induite par l'héparine (TIH) : (47-50)

Dans 10% des cas, l'administration d'héparine conduit à une thrombopénie modérée (>100G/l), non immunologique, d'apparition rapide mais sans conséquences cliniques car spontanément résolutive malgré la poursuite du traitement.

Dans 1 à 5% des cas, la thrombopénie est plus sévère (<100G/l ou -30 à -50%), emprunte un mécanisme immunologique, **se manifeste de manière retardée** la plupart du temps (5-8j, év. 3 semaines). Ce type de TIH expose à des **conséquences cliniques sévères** (dans 30% à 50% des cas), majoritairement des **thromboses veineuses et artérielles**. Elle est réversible après arrêt du traitement, les premiers signes de normalisation apparaissant dans les 48h et le retour à la normale nécessitant 4 à 14j. La manifestation peut survenir indépendamment de la dose d'héparine administrée, raison pour laquelle **même des produits contenant de l'héparine comme additif peuvent être à l'origine d'une TIH**. Lorsque le patient a été exposé à de l'héparine non fractionnée (HNF) dans les 3 derniers mois, l'apparition d'une TIH **peut survenir dans les quelques heures suivant la première administration**.

Les facteurs de risques de TIH sont la chirurgie majeure, l'utilisation d'héparine non fractionnée (2,6%) des cas, l'utilisation d'HBPM (0.2% des cas). Les femmes y sont plus exposées.

Les mesures préventives sont les suivantes :

- Si traitement avec **HNF dans les 90j**, compte plaquettaire avant administration puis à **h24, h48** puis comme ci-dessous
- Si HBPM ou HNF **post-op** (même flush uniquement), contrôle du compte plaquettaire tous les **2 x par semaine à partir de J4-5 et jusqu'à J30**
- Si HBPM ou HNF en flush en **médecine interne, pas de monitoring nécessaire** (risque faible <0.1%).

En cas de HIT, l'alternative de choix pour l'anticoagulation est le danaparoiide (Orgaran[®]), un inhibiteur direct de la thrombine.

Syndrome de Trousseau :

Un cancer actif s'accompagne d'un statut d'hypercoagulabilité et d'une probabilité augmentée de MTEV. La prévention secondaire vise à prévenir l'extension, l'embolisation et la récurrence de ces épisodes. Le risque de saignement peut être accru chez les patients oncologiques (insuffisance rénale, thrombopénie, métastases)

Les HBPM sont le traitement de premier choix à l'initiation et **il n'y a pas de différence d'efficacité mise en évidence entre les HBPM** (51-53). Les anticoagulants directs ne fournissent pour l'heure pas de données de qualité suffisante pour constituer des alternatives (études pilotes, de puissance insuffisante ou/et réalisées en open-label) (52,54-56).

Synthèse

Le risque de MTEV est élevé à l'hôpital (ATCD, traumatismes ou chirurgie, immobilisation, thrombophilie, Ca, grossesse, âge >60/70 ans). Des scores existent pour estimer ce risque.

Les meilleurs agents de prise en charge restent la plupart du temps les HBPM.

La prévention des hématomes abdominaux dépend beaucoup de la technique d'injection et marginalement du site d'injection.

En médecine interne, il n'y a pas de bénéfice à poursuivre la prophylaxie à la sortie d'hospitalisation.

La littérature et les recommandations restent floues pour l'adaptation des doses dans les situations spéciales et les meilleures évidences disponibles concernent l'adaptation pour l'insuffisance rénale.

Le Vd des HBPM traduit l'absence d'accumulation hors du compartiment intravasculaire, ce qui invite à plafonner l'adaptation posologique mais uniquement lors de poids extrêmes, même s'il n'y a aucune recommandation claire sur ce point.

Le dosage du facteur Anti-Xa est éventuellement utile, uniquement en thérapie, et dans des situations limites. Le lien entre l'Anti-Xa et les *outcomes* cliniques est toutefois mal établi.

Le suivi des Tb en prévention du HIT n'est pas recommandé en médecine interne si usage d'HBPM. Il est recommandé en post-op, recommandé si utilisation d'HNF, et la prudence est de rigueur si de l'HNF a été administrée au patients durant les 3 derniers mois.

Dans la prise en charge du syndrome de Trousseau, aucune HBPM ne se distingue des autres.

Références

1. Information officielle sur les médicaments suisses. swissmedinfo.ch;
2. Traitement et prophylaxie de la MTEV carte CHUV 2011. CHUV; 2011.
3. Lovenox FDA [Internet]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020164s1001bl.pdf
4. Enoxaparin drug information. UpToDate.
5. Sebaaly J, Covert K. Enoxaparin Dosing at Extremes of Weight: Literature Review and Dosing Recommendations. *Ann Pharmacother*. 2018 Mar 1;1060028018768449.
6. Levine MN, Planes A, Hirsh J, Goodyear M, Vochelle N, Gent M. The relationship between anti-factor Xa level and clinical outcome in patients receiving enoxaparine low molecular weight heparin to prevent deep vein thrombosis after hip replacement. *Thromb Haemost*. 1989 Nov 24;62(3):940-4.
7. Handeland GF, Abildgaard U, Holm HA, Arnesen KE. Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;39(2):107-12.
8. Nieuwenhuis HK, Albada J, Banga JD, Sixma JJ. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. *Blood*. 1991 Nov 1;78(9):2337-43.
9. Bara L, Leizorovicz A, Picolet H, Samama M. Correlation between anti-Xa and occurrence of thrombosis and haemorrhage in post-surgical patients treated with either Logiparin (LMWH) or unfractionated heparin. Post-surgery Logiparin Study Group. *Thromb Res*. 1992 Mar 1;65(4-5):641-50.
10. Bara L, Planes A, Samama MM. Occurrence of thrombosis and haemorrhage, relationship with anti-Xa, anti-IIa activities, and D-dimer plasma levels in patients receiving a low molecular weight heparin, enoxaparin or tinzaparin, to prevent deep vein thrombosis after hip surgery. *Br J Haematol*. 1999 Feb;104(2):230-40.
11. Berges A, Laporte S, Epinat M, Zufferey P, Alamartine E, Tranchand B, et al. Anti-factor Xa activity of enoxaparin administered at prophylactic dosage to patients over 75 years old. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Oct;64(4):428-38.
12. Green B, Duffull SB. Development of a dosing strategy for enoxaparin in obese patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2003 Jul;56(1):96-103.
13. Egan G, Ensom MHH. Measuring anti-factor xa activity to monitor low-molecular-weight heparin in obesity: a critical review. *Can J Hosp Pharm*. 2015 Feb;68(1):33-47.
14. Rojas L, Aizman A, Ernst D, Acuña MP, Moya P, Mellado R, et al. Anti-Xa activity after enoxaparin prophylaxis in hospitalized patients weighing less than fifty-five kilograms. *Thromb Res*. 2013;132(6):761-4.
15. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e24S-e43S.

16. Shogbon A. Utilization of Low Molecular Weight Heparins in Special Populations: Renal Impairment and Obesity. ASHP; 2011.
17. Miranda S, Le Cam-Duchez V, Benichou J, Donnadieu N, Barbay V, Le Besnerais M, et al. Adjusted value of thromboprophylaxis in hospitalized obese patients: A comparative study of two regimens of enoxaparin: The ITOHENDX study. *Thromb Res.* 2017 Jul;155:1-5.
18. Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg.* 2002 Feb;12(1):19-24.
19. Rondina MT, Wheeler M, Rodgers GM, Draper L, Pendleton RC. Weight-based dosing of enoxaparin for VTE prophylaxis in morbidly obese, medically-ill patients. *Thromb Res.* 2010 Mar;125(3):220-3.
20. Borkgren-Okonek MJ, Hart RW, Pantano JE, Rantis PC, Guske PJ, Kane JM, et al. Enoxaparin thromboprophylaxis in gastric bypass patients: extended duration, dose stratification, and antifactor Xa activity. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* 2008 Oct;4(5):625-31.
21. Tognon M, Darbellay Farhoumand P, Blondon M, Agoritsas T. [Prevention of thrombosis among medical inpatients : should we adapt enoxaparin doses to the patient's weight ?]. *Rev Med Suisse.* 2017 Oct 18;13(579):1788-91.
22. Lee YR, Vega JA, Duong H-NQ, Ballew A. Monitoring Enoxaparin with Antifactor Xa Levels in Obese Patients. *Pharmacotherapy.* 2015 Nov;35(11):1007-15.
23. Davidson BL, Büller HR, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Effect of obesity on outcomes after fondaparinux, enoxaparin, or heparin treatment for acute venous thromboembolism in the Matisse trials. *J Thromb Haemost JTH.* 2007 Jun;5(6):1191-4.
24. Lalama JT, Feeney ME, Vandiver JW, Beavers KD, Walter LN, McClintic JR. Assessing an enoxaparin dosing protocol in morbidly obese patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2015 May;39(4):516-21.
25. Deal EN, Hollands JM, Riney JN, Skrupky LP, Smith JR, Reichley RM. Evaluation of therapeutic anticoagulation with enoxaparin and associated anti-Xa monitoring in patients with morbid obesity: a case series. *J Thromb Thrombolysis.* 2011 Aug;32(2):188-94.
26. Thompson-Moore NR, Wanat MA, Putney DR, Liebl PHN, Chandler WL, Muntz JE. Evaluation and Pharmacokinetics of Treatment Dose Enoxaparin in Hospitalized Patients With Morbid Obesity. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* 2015 Sep;21(6):513-20.
27. Hagopian JC, Riney JN, Hollands JM, Deal EN. Assessment of bleeding events associated with short-duration therapeutic enoxaparin use in the morbidly obese. *Ann Pharmacother.* 2013 Dec;47(12):1641-8.
28. Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother.* 2009 Jun;43(6):1064-83.
29. Laboratoire d'hématologie. CHUV; 2017.
30. Pai M. Prevention of venous thromboembolic disease in acutely ill hospitalized medical adults. *UpToDate.* 2017 3.2018/6.2018;
31. Pai M. Prevention of venous thromboembolic disease in surgical patients (UTD 9.2017). 2017 3.2018, 6.2018;
32. Schünemann HJ, Cook D, Grimshaw J, Liberati A, Heffner J, Tapson V, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy: from evidence to application: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep;126(3 Suppl):688S-696S.
33. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep;126(3 Suppl):338S-400S.
34. Junod A. [Risk scores for the development of venous thromboembolism in ambulatory patients and in patients hospitalized for acute medical disease]. *Rev Med Suisse.* 2015 Oct 28;11(492):2030-6.
35. Tsapatsaris NP. Low-dose heparin. A cause of hematoma of rectus abdominis. *Arch Intern Med.* 1991 Mar;151(3):597-9.
36. Gabel A, Müller S. Fatal hematoma during treatment with adjusted-dose subcutaneous heparin therapy. *N Engl J Med.* 1999 Jan 7;340(1):61-2.

37. de TAKATS G. The subcutaneous use of heparin; a summary of observations. *Circulation*. 1950 Dec;2(6):837-44.
38. Bounameaux H. Abdominal wall hematoma in relation with subcutaneous injection of UFH/LMWH. *Division of angiology and hemostasis HUG*; 2004.
39. Chan H. Effects of injection duration on site-pain intensity and bruising associated with subcutaneous heparin. *J Adv Nurs*. 2001 Sep;35(6):882-92.
40. Balci Akpınar R, Celebioglu A. Effect of injection duration on bruising associated with subcutaneous heparin: a quasi-experimental within-subject design. *Int J Nurs Stud*. 2008 Jun;45(6):812-7.
41. Tremey B. Prise en charge des accidents des anticoagulants. *Reanimation*; 2008.
42. Sharma VR, Brannon MA, Carlross EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. *South Med J*. 2004 Sep;97(9):887-9.
43. Russel D. Venous thromboembolism: Anticoagulation after initial management. *UpToDate*; 2018.
44. Frost C, Nepal S, Wang J, Schuster A, Byon W, Boyd RA, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Nov;76(5):776-86.
45. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med*. 1998 Jul 27;158(14):1525-31.
46. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S-e325S.
47. Coultre S. Management of heparin-induced thrombocytopenia. *UpToDate*; 2018.
48. Conférence d'experts. Thrombopénie induite par l'héparine. *Société française d'anesthésie et de réanimation*; 2003.
49. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2015 05;373(19):1883-4.
50. Russel D. Heparin and LMW heparin: Dosing and adverse effects. *UpToDate*; 2018.
51. Bauer Ka. Treatment of venous thromboembolism in patients with malignancy. *UpToDate*; 2018.
52. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15;378(7):615-24.
53. Hakoum MB, Kahale LA, Tsoiakian IG, Matar CF, Yosucio VE, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 24;1:CD006649.
54. Dong S, Zhang Y, Li Y, Li Y, Miao Y, Zhao R, et al. Direct Oral Anticoagulant for the Treatment of VTE in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2020 Sep 16;1060028020960037.
55. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1599-607.
56. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Oct 10;369(15):1406-15.