Traitement des thrombus intraventriculaires gauches par héparine de bas poids moléculaire

P. Meurin, N. Renaud, H. Weber, J.-Y. Tabet, A. Grosdemouge, C. Bourmayan et A. Ben Driss*

Summary

Treatment of Left Intra Ventricular Thrombus with Low Molecular Weight Heparin

Following the discovery of a left intra ventricular thrombus (LIVT), the classical approach consists of treatment with non-fractionated heparin (NFH) followed by oral anticoagulants. The use of NFH for this indication has only been evaluated in one open, non randomised study of 23 patients with no control group. Low molecular weight heparins (LMWH) have not been the object of any study although they are routinely used by certain teams.

The objective of this study was to evaluate the feasibility of the use of LMWH in the treatment of left intra ventricular thrombus. This was an open, non randomised prospective study. All patients having a newly diagnosed LIVT between September 2000 and September 2002 were treated with enoxaparine (100 IU/kg twice daily) for an average duration of 13 days; replacement with fluindione was started on the fifth day. The progression of the LIVT was followed using twice weekly transthoracic echocardiography for 3 weeks.

Results: 19 LIVT were discovered in 2 years (13 complicating an anterior infarct and 6 with a dilated cardiomyopathy). The average area was between 2.64±0.41 cm^2 and 0.43±0.21 cm^2 ($p<0,0001$). Thirteen out of 19 thrombi disappeared with treatment (68.5%). There was no thrombocytopenia or haemorrhage. One transient ischaemic attack was noted.

Conclusion: this preliminary work shows that LMWH are well tolerated and effective to make a thrombus disappear or to reduce its size. Arch Mal Cœur 2003 ; 96 : 311-5.

Résumé

Après la découverte d'un thrombus intraventriculaire gauche (TIVG), l'attitude classique consiste en un traitement par héparine non fractionnée (HNF) puis relais par anticoagulant oral. L'utilisation de l'HNF, dans cette indication, n'a été évaluée que dans une étude ouverte, non randomisée, sans groupe contrôle, de 23 patients. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) n'ont fait l'objet d'aucune étude, alors même qu'elles sont utilisées en routine par certains services.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la faisabilité de l'utilisation des HBPM dans le traitement des TIVG. Il s'agit d'une étude prospective, non randomisée, ouverte. Tous les patients ayant un TIVG nouvellement diagnostiqué entre septembre 2000 et septembre 2002 ont été traités par énoxaparine (100 UI/kg 2 fois par jour) pendant une durée moyenne de 13 jours ; le relais par fluindione a été débuté au 5e jour. L'évolution des TIVG a été suivie par ETT bihebdomadaire pendant 3 semaines.

Résultats : 19 TIVG ont été découverts en 2 ans dont 13 compliquant un infarctus antérieur et 6 une cardiomyopathie dilatée. La surface moyenne est passée de 2,64 ± 0,41 cm^2 à 0,43 ± 0,21 cm^2 ($p < 0,0001$) et 13 thrombus sur 19 ont disparu sous traitement (68,5 %). Il n'y a eu ni thrombopénie ni hémorragie. Un accident ischémique transitoire a été signalé.

Conclusion : ce travail préliminaire montre que les HBPM sont bien tolérées et efficaces pour faire disparaître ou réduire la taille des thrombus. Arch Mal Cœur 2003 ; 96 : 311-5.

(*) Centre de réadaptation cardiaque de la Brie, les Grands Prés, 27, rue Sainte-Christine, 77174 Villeneuve-Saint-Denis.

E-mail : philippemeurin@hotmail.com

(*Tirés à part* : Dr P. Meurin).

Article reçu en octobre et accepté en décembre 2002.

Les 2 grandes causes de thrombus intraventriculaire gauche (TIVG) sont la cardiomyopathie dilatée (CMD) et le post-infarctus du myocarde antérieur (IDMA). La généralisation des techniques de reperfusion, en phase aiguë d'infarctus, a permis une nette réduction de la fréquence des TIVG. Jusqu'aux années 1990, on estimait qu'ils compliquaient environ 40 % des infarctus antérieurs [1, 2] et que 10 à 20 % évoluaient vers une embolie artérielle [3].

Aujourd'hui, on estime qu'ils compliquent encore 5 à 10 % des infarctus antérieurs [4-6].

Parmi les patients souffrant d'une cardiomyopathie dilatée, la fréquence des TIVG varie de 10 à 30 % selon les séries [7, 8].

Le traitement préventif des TIVG a été bien étudié : on sait ainsi que ni l'aspirine [3] ni la ticlopidine [9], prises isolément, ne sont efficaces pour les prévenir, mais leur association n'a jamais été étudiée dans cette indication. En revanche, après IDMA, une étude prospective a démontré l'efficacité d'une héparine de bas poids moléculaire (la daltéparine) qui, administrée pendant 10 jours à doses efficaces réduit significativement la fréquence des TIVG par rapport à un placebo (risque relatif = 0,63 ; p = 0,02) [10]. De même, l'héparine calcique sous-cutanée administrée à doses préventives (12 500 UI, 2 fois par jour pendant 3 mois) permettait dans une étude randomisée ouverte une réduction de la fréquence des TIVG (17,9 contre 31,6 % ; p < 0,05) chez 204 patients en postinfarctus antérieur [11].

Le problème posé ici est celui du traitement curatif des TIVG de découverte récente dont le potentiel embolique est particulièrement élevé [1, 12]. Si l'on sait que le traitement au long cours repose sur les traitements anticoagulants oraux [3, 13], le traitement à court terme ne repose sur aucun consensus : on a ainsi rapporté des cas de thrombolyse par voie intraveineuse, mais les risques hémorragiques et emboliques semblent (trop) élevés [1] ; certains préconisent un traitement chirurgical (particulièrement pour les thrombus protrusifs et mobiles) mais il s'agit de patients à haut risque chirurgical [14].

Le traitement habituellement utilisé est l'héparine non fractionnée par voie intraveineuse, relayée par un anticoagulant oral. En raison de leur meilleur profil pharmacocinétique, de leur plus grande sécurité et simplicité d'action, il paraît utile d'évaluer les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) dans cette indication.

POPULATION ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique, ouverte, non randomisée.

Patients

De septembre 2000 à juillet 2002, une échocardiographie transthoracique (ETT) a été nécessaire chez 2 911 patients dans notre centre de réadaptation cardiaque. Parmi ceux-ci, 230 patients étaient hospitalisés après un infarctus antérieur et 108 pour une cardiomyopathie dilatée, récemment décompensée. Parmi ces 338 patients, en raison de l'existence d'un TIVG connu, 5 patients ont été exclus de l'étude, car déjà traités au long cours par un anticoagulant. Parmi les 333 patients restants, 19 TIVG récents ont été découverts dans notre centre : 13 après infarctus antérieur et 6 sur cardiomyopathie dilatée ; tous ces patients ont été inclus. Il s'agissait de 19 hommes, âgés en moyenne de 62 ± 3 ans, transférés dans notre centre 12 ± 3 jours après infarctus du myocarde ou 13 ± 4 jours après décompensation d'insuffisance cardiaque (tableau I).

Tableau I – Traitements utilisés et caractéristiques cliniques

	IDMA (n = 13)	CMD (n = 6)
Âge (ans)	61 ± 4	63 ± 4
Sexe masculin n (%)	13 (100)	6 (100)
Fluindione n (%)	13 (100)	6 (100)
Énoxaparine n (%)	13 (100)	6 (100)
Aspirine n (%)	13 (100)	6 (100)
Clopidogrel n (%)	13 (100)	0 (0)
IEC n (%)	12 (92)	6 (100)
β-bloquant n (%)	11 (84)	3 (50)
Diurétique n (%)	5 (38)	6 (100)
Dérivé nitré retard n (%)	1 (8)	3 (50)

IDMA : infarctus du myocarde antérieur ; CMD : cardiomyopathie dilatée ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Échocardiographie

Tous les patients initialement sélectionnés (n = 338) avaient une première échographie transthoracique (ETT1) 2 ± 2 jours après l'hospitalisation. Les 19 patients inclus avaient ensuite 2 ETT par semaine pendant toute la durée de l'hospitalisation (21 ± 2 jours) sur échographe de type VIVID FIVE (Vingmed, sonde de 2,5 MHz, imagerie de seconde harmonique). Les résultats présentés sont ceux de ETT1 et de ETT2 (échographie de sortie, 18 ± 2 jours après l'entrée, soit en moyenne 16 jours après la découverte du thrombus).

Le diagnostic de TIVG était établi par 2 observateurs qui réalisaient l'échographie conjointement. On considérait comme TIVG une masse d'échogénicité supérieure à celle du sang, de contours bien définis et distincts de l'endocarde, contiguë à un segment myocardique akinétique ou dyskinétique et présente pendant toute la durée du cycle cardiaque sur au moins 2 plans de coupe différents [15].

Le diamètre télédiastolique ventriculaire gauche était mesuré en temps mouvement (TM) en coupe parasternale grand axe, le volume télédiastolique ventriculaire gauche et la fraction d'éjection étaient mesurés par la méthode de Simpson en coupe apicale 4 cavités. La surface des thrombus était mesurée par planimétrie en coupe apicale 4 cavités.

Traitements utilisés

Un traitement par énoxaparine (100 UI/kg, 2 fois par jour par voie sous-cutanée) était institué dès le diagnostic de TIVG établi. On réalisait ensuite un relais par un anticoagulant oral (fluindione pour obtenir un INR [*international normalized ratio*] entre 2 et 3) débuté 5 jours après le début du traitement par énoxaparine et poursuivi indéfiniment. Les traitements des différents patients sont rapportés dans le tableau I. Par ailleurs, les 13 patients ayant fait un infarctus antérieur avaient tous subi une angioplastie en phase aiguë avec pose d'une endoprothèse coronaire et étaient tous traités par une association antiagrégeante (aspirine + clopidogrel). Afin d'éviter l'utilisation conjointe de 4 antithrombotiques (fluindione + énoxaparine + aspirine + clopidogrel), le traitement par clopidogrel était interrompu au 21e jour postangioplastie, ce qui permettait d'éviter en particulier l'association clopidogrel + antivitamine K (que nous jugions préjudiciable en cas d'hémorragie en raison de la longue demi-vie de ces 2 molécules).

Les 6 patients atteints d'une cardiomyopathie dilatée étaient tous traités par aspirine. Une numération formule sanguine était réalisée 2 fois par semaine : l'activité anti-Xa n'a été surveillée que chez 4 patients âgés de 75 ans et plus, et s'est toujours montrée dans les zones thérapeutiques. Aucun des patients n'était insuffisant rénal (clairance de la créatinine supérieure à 40 mL/min).

Analyse statistique

Les variables sont présentées sous forme de valeurs moyennes avec l'écart type de la moyenne. Les comparaisons des variables quantitatives ont été effectuées par des tests non paramétriques (Wilcoxon, Mann Whitney) et les variables qualitatives par un test du khi^2. Des valeurs de $p < 0,05$ sont considérées comme statistiquement significatives.

RÉSULTATS

Évolution clinique

Il n'y a eu ni événement hémorragique ni thrombopénie. Un patient âgé de 77 ans, initialement atteint d'un thrombus mobile, a fait un accident ischémique transitoire (aphasie) au 9e jour de traitement (pendant le relais, alors que l'énoxaparine et le fluindione étaient administrés conjointement) ; à l'échographie de contrôle on observait la persistance d'un petit thrombus (1 cm^2), le scanner cérébral étant normal. Chez les patients coronariens il n'y a pas eu de récidive ischémique ou d'occlusion de stent. Une enquête téléphonique réalisée en septembre 2002 (suivi moyen de 12 mois, extrêmes de 1 à 22 mois) n'a pas retrouvé d'événement lié à la persistance ou à la récidive d'un TIVG : un patient a subi un pontage aorto-coronaire et un patient insuffisant cardiaque est décédé d'un épisode de bas débit cardiaque.

Évolution échographique des TIVG

Les données échographiques initiales sont détaillées dans le tableau II.

Tableau II – Résultats de l'échographie transthoracique d'entrée (ETT1)

	IDMA (n = 13)	CMD (n = 6)
DTDVG (mm)	55 ± 1	63 ± 5
VTDVG (mL)	120 ± 14	240 ± 42*
FE VG %	41 ± 2	25 ± 4**
Mobile n (%)	2 (17)	1 (17)
Protrusif n (%)	7 (58)	2 (33)
Surface du Thrombus (cm^2)	2,4 ± 0,4	3,15 ± 1,2

DTDVG : diamètre télé-diastolique ventriculaire gauche ; VTDVG : volume télé-diastolique ventriculaire gauche ; FE VG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; * : $p < 0,05$; ** : $p < 0,001$.

Au cours du traitement, chez l'ensemble des patients, la surface moyenne des thrombus a régressé de 2,64 ± 0,41 à 0,43 ± 0,21 cm^2 ($p < 0,0001$). Treize thrombus ont totalement disparu (68,5 %). Par ailleurs, tous les thrombus mobiles (n = 3) ont disparu. La surface des 6 thrombus persistants a décru de façon non significative de 3,05 ± 1 à 1,3 ± 0,4 cm^2 ($p = 0,18$). Aucun des paramètres étudiés, aussi bien clinique (étiologie de la cardiopathie et âge) qu'échographique (diamètre et volume ventriculaire gauche, fraction d'éjection ventriculaire gauche, surface initiale du thrombus, caractère mobile ou protrusif de celui-ci), ne permet de prédire la disparition ou la persistance du thrombus (tableau III, figure).

Tableau III – Caractéristiques initiales des thrombus persistant et disparaissant sous traitement

	Thrombus persistant (n = 6)	Thrombus disparaissant (n = 13)
Âge (ans)	69 ± 4	58 ± 4
IDMA n (%)	4/13 (31)	9/13 (69)
CMD n (%)	2/6 (33)	4/6 (67)
Durée traitement HBPM (j)	15 ± 3	13 ± 1
DTDVG (mm)	62 ± 7	55 ± 1
VTDVG (mL)	172 ± 43	151 ± 27
FEVG (%)	34 ± 4	39 ± 3
Surface initiale thrombus (cm^2)	3,05 ± 1,0	2,46 ± 0,4
Mobilité n (%)	0/6	3/13 (23)
Caractère protrusif n (%)	2/6 (33)	8/13 (61)a

a : analyse statistique non réalisée (effectifs insuffisants) ; absence de différence significative pour tous les autres paramètres.
VTDVG : volume télédiastolique ventriculaire gauche ; DTDVG : diamètre télédiastolique ventriculaire gauche ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire.

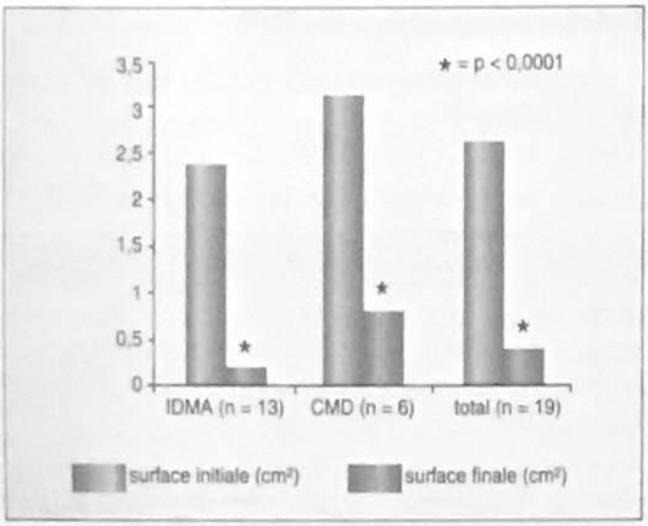

Figure – Évolution de la surface moyenne des TIVG entre ETT1 et ETT2. ETT1 : échocardiographie transthoracique initiale ; ETT2 : dernière échocardiographie transthoracique réalisée en fin de séjour (16 ± 2 jours après ETT1) ; TIVG : thrombus intraventriculaire gauche ; IDMA : infarctus du myocarde antérieur ; CMD : cardiomyopathie dilatée.

Figure – Progression of the average LIVT area between ETT1 and ETT2. ETT1: initial transthoracic echocardiography. ETT2: final transthoracic echocardiography performed at the end of stay (16±2 days after ETT1). TIVG: left intra ventricular thrombus. IDMA: anterior myocardial infarction; CMD: dilated cardiomyopathy.

DISCUSSION

L'héparine non fractionnée (HNF) souffre de nombreux handicaps lorsqu'on la compare aux HBPM : délai souvent prolongé (supérieur à 72 h) nécessaire à l'obtention d'un temps de céphaline activé (TCA) dans la fourchette thérapeutique (1,5 à 2,5 fois le témoin), dose efficace proche de la dose toxique (fenêtre thérapeutique étroite), faible biodisponibilité et forte interaction avec les protéines plasmatiques rendant imprévisible le niveau d'anticoagulation pour une dose donnée chez un patient donné. De plus, sa sensibilité élevée au facteur 4 plaquettaire et son effet proagrégant plaquettaire limitent encore son efficacité antithrombotique [16]. Enfin, le risque hémorragique et le risque de thrombopénie sont plus élevés que sous HBPM. Le rapport bénéfice/risque de l'HNF n'est donc pas optimal, et lorsqu'elle est comparée aux HBPM en pathologie artérielle (comme par exemple pour l'angor instable dans l'étude ESSENCE [17]) on conclut à son équivalence voire à la supériorité des HBPM, aussi bien en termes d'efficacité que de tolérance. Cependant, l'HNF reste considérée comme le traitement de référence dans 3 indications (fibrillation auriculaire, prothèses valvulaires mécaniques, TIVG) alors que son évaluation est limitée et sans qu'il y ait eu de comparaison directe avec les HBPM. Pour des raisons éthiques (pas de groupe placebo possible) et en raison de la petite taille des effectifs (au moins pour les TIVG et pour les prothèses valvulaires mécaniques), il est difficile de réaliser des études prospectives randomisées en double aveugle dans ces indications. Notons toutefois qu'une équipe française a montré (dans une étude non randomisée évaluant 208 patients) que les sujets ayant une prothèse valvulaire mécanique sont anticoagulés plus vite et plus efficacement sous HBPM que sous HNF [18] ; par ailleurs, dans l'arythmie complète, les HBPM semblent efficaces pour prévenir la survenue des complications thrombo-emboliques dans des séries préliminaires [16]. Dans le traitement des TIVG, l'HNF n'a été évaluée, à notre connaissance, que chez 23 patients traités pendant 14 ± 4 jours. Il s'agit d'une étude ouverte non randomisée, sans groupe contrôle, publiée en 1994 [19] ; le suivi des TIVG était plus difficile qu'aujourd'hui en raison de l'absence d'imagerie de seconde harmonique. La surface moyenne des thrombus a ainsi été réduite de 3,9 ± 2,6 à 0,76 ± 0,38 cm^2 et 83 % des thrombus ont disparu.

Le traitement par HBPM n'a jamais été évalué dans les thrombus intraventriculaires gauches et un seul cas clinique a été rapporté [20].

Compte tenu de la diminution de l'incidence des TIVG au cours de ces 10 dernières années, il semble encore plus difficile aujourd'hui de réaliser une étude avec des effectifs importants, comparant en double aveugle HNF et HBPM dans cette indication. Notre étude ouverte reproduit donc (avec les HBPM) la méthodologie imparfaite de l'étude de référence dont dispose l'HNF dans cette indication. Une étude pilote évaluant l'intérêt d'une HBPM dans le traitement des thrombus intra-auriculaires gauches portant sur 6 cas s'est heurtée aux mêmes difficultés méthodologiques [21].

Nos résultats sont en faveur de l'efficacité et de la sécurité du schéma thérapeutique proposé, puisque 68,5 % des thrombus ont disparu après un traitement d'une durée de 13 jours en moyenne et que la surface moyenne a régressé de manière significative. Ces résultats sont analogues à ceux obtenus avec l'HNF dans l'étude précitée [19]. Ni les causes de la cardiopathie (infarctus antérieur ou cardiomyopathie dilatée) ni les différents traitements antiagrégeants associés ne semblent influencer l'évolution de ces thrombus sous HBPM, ce qui confirme les données de la littérature [1, 9, 13]. Par ailleurs, ni l'âge des patients ni les paramètres échographiques (diamètre et volume ventriculaires gauches, fraction d'éjection du VG et surface initiale du thrombus) ne permettent de prédire l'évolution des TIVG. Cette étude permet, par ailleurs, de confirmer la faible incidence actuelle de ceux-ci après infarctus antérieur (14/230 = 5,6 % contre environ 40 % avant la généralisation des techniques de reperfusion en phase aiguë). Parmi les 108 patients atteints d'une cardiomyopathie dilatée, 9,5 % (10/108) avaient un TIVG (tableau II).

LIMITES DE L'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude réalisée selon une méthodologie ouverte. La comparaison avec l'héparine non fractionnée n'a pas été réalisée, pas plus que la comparaison à une autre HBPM ; enfin, pour des raisons éthiques, il ne semble pas raisonnable d'envisager un groupe traité

par placebo. Le diagnostic de TIVG est difficile ; l'échographie transthoracique reste la technique de référence avec, en particulier, l'utilisation de l'imagerie de seconde harmonique. La réalisation conjointe des examens par 2 échographistes et la non-inclusion des patients ayant un thrombus considéré comme douteux ont permis de limiter l'incidence des faux positifs. Enfin, l'absence de lien retrouvée entre la surface initiale du thrombus et sa disparition sous traitement, peut être liée au faible nombre de thrombus de plus de 5 cm^2 inclus (n = 3).

CONCLUSION

Cette étude pilote suggère que l'énoxaparine peut être utilisée, de façon sûre et efficace, dans le traitement des thrombus intraventriculaires gauches de découverte récente avant relais par anticoagulant oral. Seule une étude randomisée, la comparant à l'héparine non fractionnée, pourrait affirmer sa place dans cette indication ; toutefois, la faible incidence de la pathologie rend difficile la réalisation d'une telle étude.

MOTS CLÉS : thrombus intraventriculaire gauche, héparine de bas poids moléculaire.

Références

1. **Van Dantzig JM, Delamarre J, Bot H, Visser C.** Left ventricular thrombus in acute myocardial infraction. Eur Heart J 1996 ; 17 : 1640-45.
2. **Domenicucci S, Francesco C, Bellotti P et al.** Long Term prospective assesment of left ventricular thrombus in anterior wall acute myocardical infarction and implications for a national approach to embolic risk. Am J Cardiol 1999 ; 83 : 519-24.
3. **Vaitkus P, Barnathan E.** Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 1993 ; 22 : 1004-9.
4. **Motro M, Barbash GI, Hod H et al.** Incidence of left ventricular thrombus formation after thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator, heparin and aspirin in patients with acute myocardial infarction. Am Heart J 1991 ; 122 : 23-6.
5. **Kalra A, Jang IK.** Prevalence of early left ventricular thrombus after primary coronary intervention for acute myocardial infarction. J Thromb Thrombolysis 2000 ; 10 : 133-6.
6. **Greave SC, Zhi G, Lee RT et al.** Incidence and natural history of left ventricular thrombus following anterior wall acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1997 ; 80 : 442-8.
7. **Ciaccheri M, Castelli G, Cecci F et al.** Lack correlation between intra-cavitary thrombosis detected by cross sectional echocardiography and systemic emboli in patients with dilated cardiomyopathy Br Heart J 1989 ; 62 : 26-3.
8. **Gottdiener JS, Gay JA, Vanvoorheeg L, Di Bianco R, Fletcher R.** Frequency and embolic potential of left ventricular thrombus in dilated cardiomyopathy: assessment by two dimensional echocardiography. Am J Cardiol 1983 ; 52 : 1281-5.
9. **Bellotti P, Claudiani F, Chiarella F et al.** Left ventricular thrombus changes in size and in platelet deposition during treatment with indobufen and ticlopidine. Cardiology 1990 ; 77 : 272-9.
10. **Kontny F, Dale J, Abildgaard U, Pedersen TR.** Randomized trial of low molecular weight heparin (dalteparine) in prevention of left ventricular thrombus formation and arterial embolism after acute anterior myocardial infarction: the Fragmin in Acute Myocardial Infarction (FRAMI) Study. J Am Coll Cardiol 1997 ; 30 : 962-9.
11. **Iacono A.** Mean term calcium heparin treatment in acute transmural anterior myocardial infarction effects on left ventricular thrombosis and its complications. Cardiologia 1997 ; 42: 1251-5.
12. **Stratton JR, Resnik AD.** Increased embolic risk in patients with left ventricular thrombi. Circulation 1987 ; 75 : 1004-11.
13. **Cregler II, Ga A.** Anti-thrombotic therapy in left ventricular thrombosis and systemic embolism. Am Heart J 1992 ; 123 : 1110-4.
14. **Nili M, Deviri E, Jortner R, Strasberg B, Levy MJ.** Surgical removal of a mobile, pedunculated left ventricular thrombus: report of 4 cases. Ann Thorac Surg 1988 ; 46 : 396-400.
15. **Carpenter K, Adams D.** Apical mural thrombus: technical pitfalls. Heart 1988 ; 80 (Suppl. 1) : 56-58.
16. **Collet JP, Choussat R, Montalescot G.** Acquis et perspectives des héparines de bas poids moléculaire. Arch Mal Cœur 2001 ; 94 : 1233-41.
17. **Cohen M, Demers C, Gurfinkel E et al.** Comparison between low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. N Engl J Med 1997 ; 337 : 447-52.
18. **Montalescot G, Polle V, Collet JP et al.** Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. Circulation 2000 ; 101 : 1083-86.
19. **Heik S, Kupper W, Hamm C et al.** Efficacy of high dose intra venous heparin for treatment of left ventricular thrombi with high embolic risk. J Am Coll Cardiol 1994 ; 24 : 1305-9.
20. **Mallory R, Balcezak T.** Treatment of a mobile left ventricular thrombus with low molecular weight heparin. Letter to the editor. N Engl J Med 1999 ; 341 : 1082-3.
21. **Labèque JN, Laffont P, Laffite S, Jaïs C, Coste P, Roudaut R.** Traitement des thrombus auriculaires gauches par héparine de bas poids moléculaire à dose curative. Étude préliminaire à propos de 6 cas. Arch Mal Cœur 2000 ; 93 : 1528-33.