

MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN ET PHÉNOMÈNES THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX

DELHOUGNE N (1), COLARD A (2), LOUIS E (3)

RÉSUMÉ : Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont associées à de nombreuses complications extra-digestives. Parmi elles, les thromboembolies veineuses et artérielles sont responsables d'une importante morbidité et mortalité. Elles surviennent, majoritairement, durant une phase de poussée de la maladie inflammatoire et semblent principalement médiées par des facteurs acquis. La prévention repose, le plus souvent, sur une prophylaxie héparinique qui reste trop peu utilisée malgré son efficacité. Ses indications ont été récemment élargies aux patients ambulatoires. Nous évoquons, dans cette revue de la littérature, les caractéristiques épidémiologiques et étiologiques de ces manifestations, ainsi que leur prévention et prise en charge. Seuls les phénomènes thromboemboliques veineux sont abordés.

MOTS-CLÉS : *Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin – Thrombose veineuse – Embolie pulmonaire – Coagulation*

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND VEINUS THROMBOEMBOLISMS

SUMMARY : Inflammatory Bowel Diseases (IBD) are associated with lots of extra-intestinal complications. Among them, venous and arterial thromboembolisms lead to high rates of morbidity and mortality. They often occur during an IBD flare and seem to be mostly provoked by acquired factors. The prevention mainly resorts to heparin, which is not used enough in spite of its effectiveness. Its indications have recently been upgraded to outpatients. In this review, we describe the epidemiological and aetiological features of these manifestations, as well as their prevention and management. Only venous thromboembolisms are considered.

KEYWORDS : *Inflammatory Bowel Disease – Venous Thrombosis – Pulmonary Embolism – Coagulation*

INTRODUCTION

Les complications thromboemboliques veineuses liées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) constituent des manifestations extra-intestinales redoutables de la maladie. Si la corrélation entre MICI et thromboembolies veineuses (TEV) est désormais avérée (1-3), il paraît intéressant d'aborder cette thématique étant donné son incidence croissante (4) et sa morbi-mortalité en dépit d'une prophylaxie efficace. Cette association reste méconnue, tant en médecine ambulatoire qu'hospitalière, et sa prévention est source d'inquiétudes excessives quant aux éventuelles complications hémorragiques.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Il est désormais confirmé que les MICI majorent le risque d'événements thromboemboliques. Un accroissement du risque relatif (RR) compris entre 1,5 et 3,5 paraît réaliste (1). Deux méta-analyses définissent une majoration du

RR de respectivement 2,20 et 1,96, en ce qui concerne à la fois les thromboses veineuses profondes (TVP) et les embolies pulmonaires (EP) (2, 3).

La prévalence est située entre 2,4 et 4 % (4, 5) et l'incidence entre 2,6 et 6,3/1.000 patients/an (6, 7), avec une hausse de 27 % entre 2000 et 2010, probablement en lien avec le vieillissement de la population et l'effet potentiellement pro-coagulant des immunomodulateurs utilisés dans les MICI (4). Les types de TEV les plus fréquemment rencontrés dans le cadre d'une MICI sont la TVP des membres inférieurs et l'EP, pour 90 %. Les 10 % restants se partagent entre le système porto-mésentérique, le système nerveux central et la rétine (7).

Il est très complexe de déterminer qui de la maladie de Crohn (MC) ou de la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) possède le risque thromboembolique le plus élevé. La plupart des études décrivent soit la RCUH comme la plus thrombogène (2, 5, 8), soit un risque comparable (3, 9). Les hommes semblent être davantage concernés (10). Au niveau topographique, on note une plus grande probabilité de TEV lors d'une atteinte colique dans une MC et pancolique dans une RCUH (5, 8).

Par ailleurs, certaines publications ont permis de mettre en évidence une corrélation entre le niveau d'activité de la MICI et la survenue de TEV. Grainge et coll. (6) ont notamment objectivé, chez les patients en poussée inflammatoire, une majoration du RR de 4,5 fois par rapport à une population «MICI» en rémission, et de 8,4

(1) Etudiant, Université de Liège, Belgique.

(2) Gastroentérologue, CHC Saint-Joseph, Liège, Belgique.

(3) Chef de Service, Service de Gastroentérologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

fois par rapport à une population contrôlée. Le RR est d'autant plus augmenté que les patients ne sont pas hospitalisés, soulevant la problématique de la prophylaxie médicamenteuse, rare en médecine ambulatoire. Cependant, le risque absolu (RA) reste bien plus élevé en hospitalisation qu'en ambulatoire (1). Un patient «MICI» hospitalisé et en poussée de sa maladie a un risque absolu de TEV 6 fois plus grand qu'un patient «MICI» ambulatoire en poussée (6).

En ce qui concerne l'âge, le raisonnement est semblable. L'augmentation du RR est plus importante chez un sujet «MICI» jeune (< 40 ans) qu'elle ne l'est chez un patient «MICI» âgé. Néanmoins, l'âge étant lui-même un facteur de risque de thrombose, le RA reste largement plus important chez un sujet «MICI» âgé (8, 9). Comme le résumait Murthy et Nguyen (1), même si les patients jeunes ou ambulatoires ont une plus forte majoration du RR (étant donné le faible RR de base dans ces franges de la population contrôlée), le RA reste bien plus conséquent chez les personnes «MICI» âgées ou hospitalisées.

ÉTIOPATHOGÉNIE

Les phénomènes thromboemboliques veineux associés aux MICI ont, le plus souvent, une origine multifactorielle associant mécanismes innés et acquis. Les principales mutations responsables de thrombophilies innées dans la population générale comme celles du facteur V «Leiden» (résistance à l'action de la protéine C activée), de la prothrombine (hyperprothrombinémie), du facteur XIII ou du méthylène-tétrahydrofolate-réductase (MTHFR) ne semblent pas plus prévalentes chez les patients avec MICI (11-13). Les recherches sur d'éventuels déficits en antithrombine III, protéines C et S sont contradictoires; ils ne jouent, *a priori*, pas un rôle majeur (14). Les étiologies innées ne peuvent donc pas expliquer la majoration du risque thromboembolique dans les MICI. Néanmoins, lorsque ces mutations sont présentes, elles amplifient fortement le risque de TEV, comme dans la population générale. Ainsi, certains auteurs préconisent un bilan de coagulation chez les patients «MICI» en cas d'antécédents personnels ou familiaux de TEV (11, 14). D'autres – notamment les dernières recommandations canadiennes – ne le recommandent guère puisque la découverte d'une thrombophilie innée ne modifiera pas la prise en charge thérapeutique (15).

Ce sont plutôt des facteurs acquis qui joueraient un rôle dans la genèse des phénomènes thromboemboliques associés aux «MICI» (16).

Parmi ceux-ci, le niveau d'activité de la maladie paraît crucial. Comme déjà dit, la majorité des événements surviennent lors d'une phase de poussée inflammatoire (6). Il existerait une activation mutuelle de l'inflammation et de la coagulation (17), notamment via l'IL-1 β (18), l'IL-6 (19), et le TNF- α (20).

Cependant, il semblerait que la «MICI» soit, *per se*, un facteur de risque de thromboembolie. En effet, ni la polyarthrite rhumatoïde ni la maladie cœliaque, pourtant associées à une inflammation chronique et systémique, n'amplifient autant que les MICI le climat procoagulant (21). Dans la même logique, la proctocolectomie, bien qu'elle permette de guérir la maladie digestive dans le cadre d'une RCUH, ne protège pas des TEV (22). Ceci renforce l'hypothèse que la «MICI» est, par elle-même, hautement thrombogène, à l'instar du lupus systémique.

Deux autres facteurs prothrombotiques acquis fréquents dans les MICI sont les anticorps anti-phospholipides et l'hyperhomocystéinémie. Les premiers sont généralement majorés, sans preuve formelle de leur implication en faveur d'un événement thromboembolique (23). Pour l'homocystéine, son rôle reste controversé (24), même si des preuves tangibles de son action thrombophilique (via une promotion du stress oxydatif) existent dans la population générale (25). Étant donné sa plus grande prévalence en cas de MICI active, cela pourrait en faire, au minimum, un marqueur indirect du risque de TEV, à défaut d'en être un facteur de risque prouvé. Un tableau explicatif sur l'hyperhomocystéinémie liée aux MICI est présenté dans la **Figure 1**. L'hypercoagulabilité pourrait aussi être partiellement induite par une augmentation des facteurs V, VII, VIII et du fibrinogène (16).

Enfin, les patients «MICI» sont fréquemment confrontés à d'autres facteurs de risque acquis tels que l'immobilisation, l'hospitalisation, la chirurgie, la déshydratation, les cathéters centraux et le cancer (16). Une chirurgie de résection digestive représente, dès lors, un facteur de risque important. La probabilité de TEV en postopératoire est estimée à 2,3 %. Elle est supérieure dans le cadre d'une RCUH, au vu du temps opératoire plus important (chirurgie curative *versus* résection *a minima* dans la MC) et du caractère diffus de l'inflammation colique (26).

Par ailleurs, différentes modifications de deux autres composantes de l'hémostase ont été mises en évidence, à savoir l'hyperactivation plaquettaire et l'hypofibrinolyse (**Figure 2**). Les plaquettes, plus nombreuses, s'agrègent spontanément avec des leucocytes et sont hyper-

Figure 1. Vue d'ensemble des voies métaboliques de l'homocystéine.

En rouge, les causes possibles d'altérations métaboliques dans le cadre des MICI (16, 24). MTHFR : Méthylène tétrahydrofolate réductase; 5-MTHF : 5-Méthyltétrahydrofolate; THF : Tétrahydrofolate; B12 : vitamine B12; MS : Méthionine synthase; MET : Méthionine; S-AMET : S-Adénosylméthionine; S-AHCT : S-Adénosylhomocystéine; HCT : Homocystéine; CBS : Cystathionine synthase; DHFR : DiHydrofolate réductase

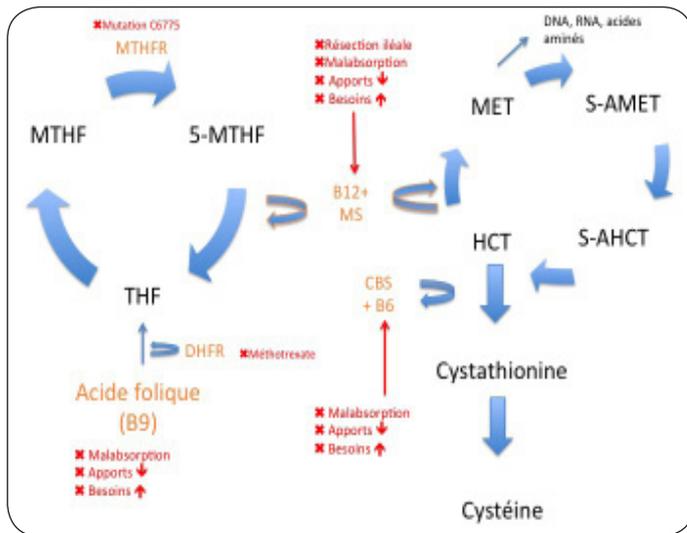
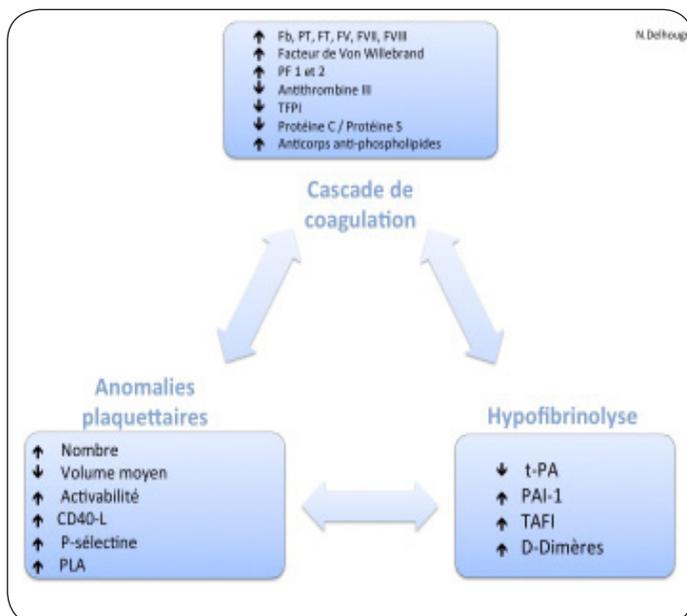


Figure 2. Modifications de trois composantes de l'hémostase dans le cadre des MICI (16, 27, 42).

Fb : Fibrinogène; PT : Prothrombine; FT : Facteur tissulaire; PF 1 et 2 : Fragments de prothrombine 1 et 2; TFPI : Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire; t-PA : Activateur tissulaire du plasminogène; PAI-1 : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène; TAFI : Inhibiteur de la Fibrinolyse activable par la thrombine; CD40-L : CD40-ligand; PLA : Agrégats leucoplaquettaires



Elles produisent davantage de CD40-L qui joue un rôle-clé dans la régulation de l'inflammation et de la cascade de coagulation par activation du facteur tissulaire (16, 27). Quant à la fibrinolyse, elle se trouve fortement entravée par une inhibition de ses activateurs (t-PA, TFPI) et une augmentation de ses inhibiteurs (PAI-1 et TAFI) (16, 28).

Au niveau des traitements, les corticoïdes sont associés à une multiplication par 2 à 3 du risque de TEV (29). Les traitements biologiques ciblant le TNF- α ont un risque mal défini (29, 30). Certaines études rapportent une réduction du risque de TEV via le blocage du TNF- α qui normaliserait le «profil fibrinolytique» des patients MICI (28). D'autres études évoquent une majoration du risque de TEV via l'activation du complément par des complexes immuns (anticorps anti-médicament) ainsi que l'apparition d'un lupus secondaire associé à des anticorps anti-phospholipides et médié par l'interféron (30).

Pour résumer, comme l'expliquent Spina et coll. (13), la majorité des patients présentent un phénomène thromboembolique durant une phase de poussée et ce sont alors les facteurs acquis qui sont en cause; une minorité de patients voient leur TEV survenir en période de rémission, et ce sont alors les facteurs innés qui paraissent prépondérants.

PROPHYLAXIE

Très peu de données provenant d'études contrôlées-randomisées sont actuellement publiées concernant l'utilisation d'une prophylaxie médicamenteuse par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dans une population «MICI». Seules les études «MEDENOX» (31) et «EXCLAIM» (32) ont incorporé des patients atteints d'une MICI dans leurs études portant sur l'efficacité, respectivement à court et moyen termes, d'une prophylaxie héparinique sur le risque de TEV. Ces études comportaient la plupart des groupes à haut risque thromboembolique, mais l'échantillon était particulièrement faible en ce qui concerne les «MICI». Aucune étude contrôlée-randomisée abordant la prophylaxie héparinique n'a donc porté spécifiquement sur une population «MICI». Certaines études de cohorte

ont néanmoins suggéré l'efficacité d'un traitement prophylactique par HBPM (33).

Malgré ces réserves, la prophylaxie héparinique apparaît primordiale dans le cadre des MICI. Non seulement ces patients ont davantage de risque de faire un épisode de TEV, mais ils ont également un plus haut taux de mortalité hospitalière (odds ratio ou OR : 2,5) (8) induite par la TEV et un risque de récurrence à 5 ans qui est 2,5 fois supérieur (33 %) à celui des patients contrôles (10, 22).

Pour diminuer le risque de thrombose, l'HBPM est le traitement le plus répandu. Pourtant, seuls 34,6 % des gastroentérologues américains interrogés en prescrivent aux patients atteints de RCUH en poussée et hospitalisés - la situation grevée du plus haut risque thromboembolique (34). Un des principaux arguments expliquant le faible taux de prescription est la crainte d'engendrer ou d'aggraver une hémorragie digestive basse. Ce risque existe, mais l'HBPM possède un excellent niveau de sécurité d'utilisation (35). La balance bénéfices/risques penche, dès lors, clairement en faveur d'une prophylaxie. La seule situation où cette dernière est contre-indiquée est l'hémorragie digestive responsable d'une instabilité hémodynamique (15). Le fondaparinux peut constituer une alternative valable, principalement en cas de thrombopénie induite par l'HBPM (15). La prophylaxie mécanique peut être utilisée conjointement aux traitements pharmacologiques, ou de manière isolée si les anticoagulants sont contre-indiqués. Elle comprend la mobilisation, le port de bas de contention élastique, voire une compression pneumatique intermittente. Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) pourraient bientôt être utilisés en prophylaxie à durée indéterminée comme alternative aux anti-vitamines K (AVK).

Leur efficacité et sécurité n'ont cependant pas encore été étudiées chez les patients «MICI» (36). L'apixaban comporterait un risque moindre d'hémorragie digestive que les autres NACO et serait à privilégier (37).

La prévention pour les patients ambulatoires n'est que rarement indiquée : malgré une majoration conséquente du RR, le RA reste nettement inférieur à celui des patients hospitalisés. Le nombre de patients à traiter (NNT) pour prévenir un seul événement thromboembolique grâce à la prophylaxie chez des patients MICI «ambulatoires» et en poussée est de 32,3 (38) ce qui est peu efficient. Ici, ce sont surtout l'éviction des facteurs de risques acquis, le contrôle de la maladie inflammatoire, la prophylaxie mécanique et la vigilance clinique du médecin et du patient qui sont conseillés. On peut néanmoins s'interroger sur cette absence d'indications de prophylaxie en ambulatoire. Les dernières recommandations suggèrent, d'ailleurs, un certain élargissement des indications de prophylaxie ambulatoire ces dernières années (Tableau I) (15, 36, 39, 40). Une HBPM à dose prophylactique peut être envisagée en cas de poussée inflammatoire en ambulatoire chez les patients avec des antécédents de TEV ou une chirurgie récente (15, 36).

La prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une TVP ou d'une EP chez les patients MICI ne diffère pas de celle d'une population contrôlée (36). Le dernier élément à aborder concerne la durée de traitement. En ce qui concerne une prophylaxie, celle-ci est arrêtée à la fin de la période considérée comme «à risque» (15, 36, 39, 40). Pour ce qui est de la pertinence d'une prolongation de l'anticoagulation après TEV au-delà des 3 à 6 mois recommandés dans la population générale, il semblerait qu'il y

Tableau I. Tableau comparant les recommandations des différentes Sociétés de Gastroentérologie concernant les situations où la prophylaxie héparinique est indiquée (15, 36, 39, 40).
RCUH : RectoColite Ulcéro-Hémorragique. MC : Maladie de Crohn. TE : ThromboEmbolie

RCUH	MC
American College of Gastroenterology 2010	Hospitalisation + hausse sévérité RCUH /
British Society of Gastroenterology 2014	Hospitalisation + hausse sévérité RCUH /
Canadian Association of Gastroenterology 2014	Hospitalisation Ambulatoire + poussée (si antécédent de TE)
European Crohn's and Colitis Organisation 2016	Hospitalisation Ambulatoire + poussée / chirurgie récente

ait un léger avantage en termes d'efficacité et de qualité de vie à poursuivre le traitement de manière «illimitée», avec réévaluation régulière, surtout si la TEV survient en dehors d'une poussée inflammatoire (41). Cela reste évidemment théorique: dans les faits, ce sera à individualiser en fonction de la balance bénéfiques/risques du patient (10) et de son souhait, surtout chez les sujets jeunes. Ce traitement au long cours est le plus fréquemment constitué d'un AVK (41). L'alternative est d'administrer au patient une HBPM lors des poussées inflammatoires, ce qui ne permet cependant pas de couvrir le risque thromboembolique durant les périodes de rémission. Les recommandations canadiennes et européennes envisagent la poursuite du traitement au long cours après un premier épisode de thromboembolie survenant en période de rémission clinique de la «MICI», avec une réévaluation annuelle (15, 36).

CONCLUSION

Les «MICI» sont associées à une majoration du risque thromboembolique veineux. Ces complications surviennent majoritairement lors de poussées de la maladie digestive. Elles se caractérisent par une mortalité et un risque de récurrence plus importants que dans la population générale. Ce sont les patients hospitalisés et âgés qui possèdent le risque absolu le plus élevé. L'origine paraît multifactorielle et associée génétique et facteurs acquis, ces derniers semblant prédominants. La prophylaxie héparinique réduit significativement le risque de thromboembolie veineuse et son utilisation est conseillée dans les recommandations récentes, en particulier en hospitalisation, durant les poussées évolutives ou en période post-chirurgicale. La pertinence d'une poursuite du traitement anticoagulant au long cours mérite une évaluation individuelle.

BIBLIOGRAPHIE

- Murthy SK, Nguyen GC.— Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease : an epidemiological review. *Am J Gastroenterol*, 2011, **106**, 713-718.
- Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, et al.— Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, **37**, 953-962.
- Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, et al.— Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases : a meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis*, 2014, **8**, 469-479.
- Kuy SR, Dua A, Chappidi R, et al.— The increasing incidence of thromboembolic events among hospitalized patients with inflammatory bowel disease. *Vascular*, 2015, **23**, 260-264.
- Alatri A, Schoepfer A, Fournier N, et al.— Prevalence and risk factors for venous thromboembolic complications in the Swiss Inflammatory Bowel Disease cohort. *Scand J Gastroenterol*, 2016, **51**, 1200-1205.
- Grainge MJ, West J, Card TR.— Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet*, 2010, **375**, 657-663.
- Papay P, Miehsler W, Tilg H, et al.— Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 2013, **7**, 723-729.
- Nguyen GC, Sam J.— Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*, 2008, **103**, 2272-2280.
- Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al.— Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases : a population-based nationwide study. *Gut*, 2011, **60**, 937-943.
- Novacek G, Weltermann A, Sobala A, et al.— Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology*, 2010, **139**, 779-787.
- Koutroubakis IE, Sfiridaki A, Tsiolokidou G, et al.— Genetic risk factors in patients with inflammatory bowel disease and vascular complications : case-control study. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, **13**, 410-415.
- Bernstein CN, Sargent M, Vos HL, et al.— Mutations in clotting factors and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2007, **102**, 338-343.
- Spina L, Saibeni S, Battaglioli T, et al.— Thrombosis in inflammatory bowel diseases : role of inherited thrombophilia. *Am J Gastroenterol*, 2005, **100**, 2036-2041.
- Tsiolokidou G, Koutroubakis IE.— Thrombosis and inflammatory bowel disease—the role of genetic risk factors. *World J Gastroenterol*, 2008, **14**, 4440-4444.
- Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al.— Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*, 2014, **146**, 835-848.
- Danese S, Papa A, Saibeni S, et al.— Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol*, 2007, **102**, 174-186.
- Yoshida H, Granger DN.— Inflammatory bowel disease: a paradigm for the link between coagulation and inflammation. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, **15**, 1245-1255.
- Yoshida H, Russell J, Senchenkova EY, et al.— Interleukin-1 mediates the extra-intestinal thrombosis associated with experimental colitis. *Am J Pathol*, 2010, **177**, 2774-2781.
- Yan SL, Russel J, Granger DN.— The platelet activation and platelet-leukocyte aggregation elicited in experimental colitis are mediated by interleukin-6. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, **20**, 353-362.

20. Yoshida H, Yilmaz CE, Granger DN.— Role of tumor necrosis factor- α in the extraintestinal thrombosis associated with colonic inflammation. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, **17**, 2217-2223.
21. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al.— Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut*, 2004, **53**, 542-548.
22. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al.— Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2004, **99**, 97-101.
23. Sipeki N, Davida L, Palyu E, et al.— Prevalence, significance and predictive value of antiphospholipid antibodies in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*, 2015, **21**, 6952-6964.
24. Oussalah A, Guéant JL, Peyrin-Biroulet L.— Meta-analysis: hyperhomocysteinaemia in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, **34**, 1173-1184.
25. Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al.— Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*, 1996, **334**, 759-762.
26. Wallaert JB, DeMartino RR, Marsicovetere PS, et al.— Venous thromboembolism after surgery for inflammatory bowel disease: are there modifiable risk factors? Data from ACS NSQIP. *Dis Colon Rectum*, 2012, **55**, 1138-1144.
27. Senchenkova E, Seifert H, Granger DN.— Hypercoagulability and Platelet Abnormalities in Inflammatory Bowel Disease. *Semin Thromb Hemost*, 2015, **41**, 582-589.
28. Bollen L, Vandecasteele N, Peeters M, et al.— Short-term effect of infliximab is reflected in the clot lysis profile of patients with inflammatory bowel disease : a prospective study. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, **21**, 570-578.
29. Higgins PD, Skup M, Mulani PM, et al.— Increased risk of venous thromboembolic events with corticosteroid vs biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, **13**, 316-321.
30. Masson PL.— Thromboembolic events and anti-tumor necrosis factor therapies. *Int Immunopharmacol*, 2012, **14**, 444-445.
31. Turpie AG.— Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in MEDical patients with ENOXaparin (MEDENOX) trial. *Am J Cardiol*, 2000, **86**, 48M-52M.
32. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al.— Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility : a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2010, **153**, 8-18.
33. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, et al.— Thromboprophylaxis is associated with reduced post-hospitalization venous thromboembolic events in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, **12**, 1905-1910.
34. Tinsley A, Naymagon S, Trindade AJ, et al.— A survey of current practice of venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized inflammatory bowel disease patients in the United States. *J Clin Gastroenterol*, 2013, **47**, e1-6.
35. Shen J, Ran ZH, Tong JL, et al.— Meta-analysis: the utility and safety of heparin in the treatment of active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, **26**, 653-663.
36. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al.— The First european Evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 2016, **10**, 239-254.
37. Yeh CH, Gross PL, Weitz JI.— Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Blood*, 2014, **124**, 1020-1028.
38. Nguyen GC, Sharma S.— Feasibility of venous thromboembolism prophylaxis during inflammatory bowel disease flares in the outpatient setting: a decision analysis. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, **19**, 2182-2189.
39. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al.— Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 2011, **60**, 571-607.
40. Kornbluth A, Sachar DB.— Practice parameters committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults : American College of Gastroenterology, practice parameters Committee. *Am J Gastroenterol*, 2010, **105**, 501-523.
41. Nguyen GC, Bernstein CN.— Duration of anticoagulation for the management of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease : a decision analysis. *Am J Gastroenterol*, 2013, **108**, 1486-1495.
42. Koutroubakis IE.— The relationship between coagulation state and inflammatory bowel disease: current understanding and clinical implications. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015, **11**, 479-488.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr E. Louis, Service de Gastroentérologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : edouard.louis@ulg.ac.be