



# Anticoagulation orale au long cours : indications et problèmes

Il existe plusieurs indications établies à l'anticoagulation orale au long cours (ACO), comme la fibrillation auriculaire, les pathologies valvulaires cardiaques et certains cas de maladie thromboembolique veineuse. Le risque principal de ce traitement est l'hémorragie majeure. Cependant, hormis l'estimation des bénéfices et risques de l'ACO au long cours chez un patient donné, plusieurs éléments pratiques interférant avec la gestion de ce traitement devraient être pris en compte. Il s'agit en particulier de l'observance thérapeutique, de facteurs causant des fluctuations importantes de l'INR et de la nécessité de contrôles réguliers. L'implication du patient dans la décision et la gestion du traitement augmente nettement l'efficacité et la sécurité de l'ACO au long cours.

Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 343-9

**H. Robert-Ebadi**  
**F. Boehlen**

**Dr Helia Robert-Ebadi**  
Unité d'angiologie  
**Dr Françoise Boehlen**  
Unité d'hémostase  
HUG, 1211 Genève 14  
helia.robert-ebadi@hcuge.ch  
francoise.boehlen@hcuge.ch

## Long term oral anticoagulation : indications and problems

There are several well established indications for long term oral anticoagulation, including atrial fibrillation, valvular heart disease and some categories of venous thromboembolic disease. Bleeding is the major complication. Apart from the estimated benefits and risks of long term oral anticoagulation in an individual patient, many practical issues interfering with the management of such treatment should be taken into account. These include compliance, factors causing high INR variability and necessity of frequent monitoring. Involving patients in the decision and treatment management highly improves efficacy and security of long term oral anticoagulation.

## INTRODUCTION

Dans la pratique quotidienne, nous sommes très souvent confrontés à des situations cliniques nécessitant un traitement anticoagulant. En effet, plus de 1% de la population suisse est sous traitement par antivitamine K. En règle générale, lorsque l'indication à une anticoagulation «au long cours» est retenue, le traitement de choix va consister en l'administration d'une antivitamine K par voie orale. La gestion de ce traitement est complexe, entraînant parfois des conséquences cliniques graves, comme les hémorragies majeures ou, si l'anticoagulation est insuffisante, la survenue d'événements thromboemboliques.

La décision d'introduire une anticoagulation orale (ACO) au long cours nécessite donc une réflexion approfondie de la part du clinicien afin d'en peser les avantages et les inconvénients, puis la prise en compte de l'avis du patient une fois que ces éléments lui ont été expliqués. Dans cet article, nous allons d'abord revoir les principales indications reconnues à une ACO au long cours, puis nous envisagerons les diverses difficultés rencontrées lors de la gestion d'un tel traitement.

## INDICATIONS À L'ANTICOAGULATION ORALE (ACO) AU LONG COURS

Il existe plusieurs pathologies pouvant entraîner des complications thromboemboliques avec un risque présent tout au long de la vie du patient, pour lesquelles l'indication à une ACO au long cours est reconnue de manière claire avec un degré de recommandation élevé. Il s'agit en particulier de la fibrillation auriculaire, de certaines pathologies valvulaires cardiaques ainsi que de certains cas de maladie thromboembolique veineuse. En théorie, «au long cours» veut dire tout au long de la vie du patient. En pratique, il est plus prudent de nuancer cela en revoyant l'indication à la poursuite de l'anticoagulation sur une base annuelle, en prenant en compte les complications hémorragiques intercurrentes et les divers problèmes liés à la gestion de l'anticoagulation, le but global étant évidemment un bénéfice net apporté au patient.



**Tableau 1. Traitement antithrombotique dans la fibrillation auriculaire (sans valvulopathie): recommandations de l'ACCP<sup>3</sup>**

Catégories de risque	INR visé/autre recommandation	Grade
Patients avec FA chronique ou intermittente <b>et</b> $\geq 1$ des facteurs de risque suivants (= <b>risque élevé</b> ) – antécédent d'AVC, AIT ou embolie systémique – âge > 75 ans – diminution modérée à sévère de la fonction ventriculaire G et/ou insuffisance cardiaque – HTA – diabète	INR 2,5 (2,0-3,0)	Grade IA
Patients avec FA chronique ou intermittente <b>et</b> âge de 65-75 ans <b>et</b> absence de facteurs de risque (= <b>risque intermédiaire</b> )	INR 2,5 (2,0-3,0) ou aspirine 325 mg/j	Grade IA
Patients avec FA chronique ou intermittente <b>et</b> âge < 65 ans <b>et</b> absence de facteurs de risque (= <b>risque faible</b> )	Aspirine 325 mg/j	Grade IB

### Fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire (FA) chronique ou intermittente représente l'une des principales indications à l'ACO au long cours en termes de fréquence dans la population occidentale en raison du vieillissement de la population. En effet, la prévalence de la FA atteint près de 10% chez les personnes de > 80 ans.<sup>1</sup> Le taux d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique chez les patients avec FA inclus dans les études de prévention primaire qui ne sont pas anticoagulés est en moyenne de 4,5%/an.<sup>2</sup> L'analyse des données montre que ce risque diminue à 1,4%/an chez les patients anticoagulés par warfarine, ce qui équivaut à un nombre de patients à traiter durant un an de 32 pour éviter un AVC ischémique.<sup>2</sup> Cette même analyse montre que l'anticoagulation diminue le taux de mortalité toutes causes confondues de 33% (IC 95%: 9 à 51%). Les recommandations actuelles de l'American College of Chest Physicians (ACCP)<sup>3,4</sup> concernant le traitement antithrombotique dans la FA sont résumées dans les **tableaux 1 et 2**. En ce qui concerne l'intensité de l'anticoagulation, en prenant en comp-

te les données de plusieurs études avec différents protocoles d'anticoagulation, il ressort que l'INR à viser devrait être 2,5 avec un intervalle allant de 2,0-3,0.<sup>3</sup>

Afin d'affiner l'évaluation du risque individuel, plusieurs facteurs prédictifs d'un risque plus élevé d'AVC chez les patients avec FA peuvent être pris en compte. L'outil clinique le plus communément utilisé est le score de CHADS<sub>2</sub>, qui a été validé de manière prospective dans un collectif de 1733 patients de 65 à 95 ans avec FA sans atteinte valvulaire.<sup>5</sup> Il prend en compte la présence d'une insuffisance cardiaque, d'une hypertension artérielle, l'âge, le diabète, et les antécédents d'AVC ischémique et donne une estimation du risque annuel d'AVC (**tableau 3**). Ce score se révèle utile lorsqu'il faut décider de l'introduction d'une ACO, mais aussi de la reprise ou non d'une ACO chez un patient qui fait une complication hémorragique.

### Atteintes valvulaires cardiaques

L'indication à l'ACO chez les patients avec valves cardiaques prothétiques est bien établie. Le risque thrombo-

**Tableau 2. Méthode de gradation des recommandations de l'ACCP<sup>19</sup>**

Gradation selon la balance bénéfices-risques	
1	Bénéfices du traitement nettement supérieurs aux risques/coûts/inconvénients
2	Rapport bénéfices versus risques/coûts/inconvénients incertain
Gradation selon la qualité méthodologique des études sur lesquelles la recommandation est basée	
A	Etudes randomisées contrôlées (RC) sans limitations méthodologiques
B	Etudes RC avec limitations méthodologiques
C+	Pas d'études RC, études observationnelles majeures ou extrapolation à partir des résultats d'études RC
C	Etudes observationnelles

**Tableau 3. Estimation du risque d'AVC chez les patients avec fibrillation auriculaire: score de CHADS<sub>2</sub>**

Score CHADS <sub>2</sub>	Risque ajusté d'AVC par 100 personnes/an (IC 95%)
0	1,9 (1,2-3,0)
1	2,8 (2,0-3,8)
2	4,0 (3,1-5,1)
3	5,9 (4,6-7,3)
4	8,5 (6,3-11,1)
5	12,5 (8,2-17,5)
6	18,2 (10,5-27,4)

Le score de CHADS<sub>2</sub> se calcule en comptant:  
– 1 point pour chacune des conditions suivantes: insuffisance cardiaque congestive récente, HTA, âge  $\geq 75$  ans, diabète;  
– 2 points en cas d'antécédent d'AVC ou AIT.



embolique en l'absence d'ACO est en effet élevé : chez des patients porteurs de valves mécaniques de type St Jude par exemple, le taux d'événements thromboemboliques sans ACO est de 12%/an pour la position aortique et 22%/an pour la position mitrale.<sup>6</sup> En se basant sur les données de la littérature, l'ACCP a publié à l'issue de sa 7<sup>e</sup> conférence sur les thérapies antithrombotiques et thrombolytiques des recommandations pour la prévention des complications thromboemboliques dans les diverses pathologies valvulaires natives et en cas de prothèse mécanique ou de bioprothèse.<sup>4,7</sup> Afin d'en faciliter la lecture, nous présentons ces recommandations sous forme d'un tableau (tableaux 2 et 4).

### Maladie thromboembolique veineuse

La durée optimale du traitement anticoagulant après un épisode thromboembolique veineux (TEV) fait l'objet de nombreuses controverses. En effet, durant les années qui suivent un premier événement TEV, les patients ont un risque de récurrence non négligeable, qui va varier en fonction du type d'événement, des circonstances de survenue et de caractéristiques propres au patient. L'ACO au long cours permet de prévenir la majorité de ces récurrences, mais

le risque hémorragique est trop important pour qu'elle soit proposée de manière systématique. Une évaluation du risque de récurrence individuel est donc indispensable, et de nombreuses études récentes ont tenté d'identifier des facteurs prédictifs de la récurrence de maladie thromboembolique veineuse (MTEV).

Une étude de cohorte a par exemple montré que le risque global de récurrence de MTEV est de 11% à deux ans, mais varie considérablement : 3-4% chez les patients avec un événement TEV secondaire (postopératoire ou post-traumatique) versus 19,4% chez ceux qui ont eu un événement dit idiopathique.<sup>8</sup> En ce qui concerne le type d'événement initial, on sait que les patients qui ont fait une embolie pulmonaire (EP) ont tendance à récidiver sous forme d'une EP (60% des nouveaux événements) alors que parmi ceux qui ont initialement présenté une thrombose veineuse profonde (TVP), seuls 20% des récurrences ont lieu sous forme d'une EP.<sup>9</sup> Sachant que le taux de mortalité par événement (*case-fatality rate*) est nettement plus élevé dans l'EP que dans la TVP, la décision de prolonger l'anticoagulation sera probablement plus facile à prendre chez un patient avec EP que TVP.

Quant aux caractéristiques propres au patient, plusieurs

**Tableau 4. Traitement antithrombotique en cas de pathologie valvulaire : recommandations de l'ACCP<sup>6</sup>**

RAA : rhumatisme articulaire aigu ; OG oreillette gauche ; AIT : accident ischémique transitoire ; IM : infarctus du myocarde ; FE : fraction d'éjection ; ACO : anticoagulation orale.

Pathologie valvulaire	INR visé/autre recommandation	Grade
<b>Valves natives</b>		
Valvulopathie mitrale liée au RAA et – FA ou antécédent d'événement embolique systémique	INR 2,5 (2,0-3,0)	Grade 1C+
Valvulopathie mitrale liée au RAA et – FA ou antécédent d'événement embolique systémique et événement embolique systémique sous ACO thérapeutique	INR 2,5 (2,0-3,0) et aspirine 75-100 mg/j (dipyridamole 400 mg/j ou clopidogrel si C-I à l'aspirine)	Grade 1C
Valvulopathie mitrale liée au RAA en rythme sinusal et – diamètre OG > 5,5 cm	INR 2,5 (2,0-3,0)	Grade 2C
Prolapsus mitral – (sans AIT, FA, embolisation systémique)	Pas d'ACO	Grade 1C
Prolapsus mitral et – AIT documenté sans cause évidente	Pas d'ACO aspirine 50-162 mg/j	Grade 1A
Prolapsus mitral et – AIT récurrents ou événement embolique malgré l'aspirine	INR 2,5 (2,0-3,0)	Grade 2C
<b>Valves prothétiques</b>		
Valve mécanique prothétique <b>aortique</b> – bileaflet (St Jude) – bileaflet (CarboMedics) ou tilting disk (MedtronicHall)	INR 2,5 (2,0-3,0) INR 2,5 (2,0-3,0)	Grade 1A Grade 1C+
Valve mécanique prothétique <b>mitrale</b> – bileaflet (St Jude/CarboMedics) ou tilting disk (MedtronicHall)	INR 3,0 (2,5-3,5)	Grade 1C+
Valve mécanique prothétique caged ball (Starr) ou caged disk	INR 3,0 (2,5-3,5) et aspirine 75-100 mg/j	Grade 2A
Valve mécanique prothétique et – facteurs de risque additionnels (FA, IM, ↑ taille OG, ↓ FE)	INR 3,0 (2,5-3,5) et aspirine 75-100 mg/j	Grade 1C+
Valve mécanique prothétique et – événement embolique systémique malgré ACO thérapeutique	INR 3,0 (2,5-3,5) et aspirine 75-100 mg/j	Grade 1C+
Valve bioprothétique aortique	INR 2,5 (2,0-3,0) pendant 3 mois après la mise en place, puis aspirine 75-100 mg/j au long cours	Grade 2C Grade 1C+
Valve bioprothétique mitrale	INR 2,5 (2,0-3,0) pendant 3 mois après la mise en place, puis aspirine 75-100 mg/j au long cours	Grade 1C+ Grade 1C+



éléments sont à considérer. La méta-analyse de McRae et coll.<sup>10</sup> montre que le risque de récurrence de MTEV est plus élevé chez les hommes que chez les femmes avec un RR de 1,6 (IC 95% : 1,2-2,0). Par ailleurs, la présence de certaines thrombophilies héréditaires ou acquises constitue une indication à l'ACO au long cours après un premier événement TEV. Il s'agit surtout du déficit héréditaire en antithrombine, de la combinaison de plusieurs déficits héréditaires (par exemple double hétérozygotie pour la mutation G20210A du facteur II et la mutation Leiden du facteur V) ou la présence d'anticorps antiphospholipides. Dans une analyse de sous-groupe des études DURAC, Schulman et coll. ont montré un risque de récurrence après un premier épisode TEV plus élevé chez les patients avec anticorps anticardiolipines (aCL) que chez les patients sans aCL (29% versus 14%), de même qu'une mortalité globale plus élevée.<sup>10</sup>

Même en l'absence de thrombophilie documentée, la récurrence d'événements TEV, surtout s'ils ne sont pas liés à des facteurs de risque transitoires réversibles, pose la question de l'ACO au long cours. De même, une ACO prolongée ou au long cours est souvent proposée en cas de thrombose veineuse idiopathique dans un site considéré comme dangereux (thrombose veineuse cérébrale ou splanchnique). Ces deux attitudes ne sont toutefois pas *evidence-based*.

D'autres facteurs prédictifs de récurrence d'événement TEV ont également été identifiés, comme par exemple l'obstruction veineuse résiduelle<sup>11</sup> en fin de traitement d'une TVP ou un taux de D-dimères élevé après l'arrêt de l'ACO,<sup>12</sup> mais les données sont encore insuffisantes pour prolonger ou non l'ACO sur la base de ces paramètres.

## PROBLÈMES LIÉS À LA GESTION DE L'ACO

La complication principale de l'ACO est l'hémorragie majeure, avec un risque de 2-3%/an dans les divers essais cliniques. De nombreuses études se sont penchées sur la quantification de ce risque et les facteurs qui l'influencent (intensité et qualité de l'ACO, caractéristiques et comorbidités du patient, comédication). Ces points ont récemment été revus dans un article paru dans la *Revue médicale suisse*.<sup>13</sup>

Nous allons donc nous pencher essentiellement sur les multiples difficultés et obstacles pratiques rencontrés par le praticien lors de la gestion de l'ACO, de la prise du médicament jusqu'au contrôle de son efficacité. En effet, même dans les études avec suivi rapproché des patients, il est difficile de maintenir l'INR dans l'intervalle visé durant > 60% du temps. Ces fluctuations de l'INR peuvent contribuer à la survenue de complications à la fois hémorragiques et thromboemboliques.

### Prise du médicament

Nous savons que le traitement ACO au long cours, comme tout médicament prescrit, ne va pas être pris de manière régulière par 100% des patients. Dans une étude prospective effectuée dans trois centres spécialisés dans le suivi de l'ACO, Kimmel et coll. ont observé la prise de warfarine par les patients par un système de surveillance électronique permettant de voir quand les patients ouvraient la bouteille de comprimés de warfarine. Parmi 136 patients observés pour une durée moyenne de 32 semai-

nes, 92% ont eu au moins un oubli ou prise supplémentaire, et 36% ont omis > 20% des prises. Une association significative entre observance thérapeutique et fluctuation de l'INR a été mise en évidence, même après une analyse multivariée prenant en compte d'autres facteurs confondants.<sup>14</sup>

### Variabilité de la réponse inter et intra-individuelle

Même si la prescription et la prise du traitement sont absolument parfaites, d'autres facteurs contribuent aux fluctuations de l'INR.

Tout d'abord, certains *polymorphismes* au niveau des gènes codant pour le cytochrome P450 CYP2C9 et pour la VKORC1 (vitamin K epoxide reductase subunit 1) contribuent à une grande variabilité interindividuelle dans la dose requise d'antivitamine K (AVK), posant donc essentiellement des problèmes à l'introduction du traitement.<sup>15</sup>

Ensuite, après avoir ajusté la dose chez le patient et vérifié la prise du médicament à la bonne dose, des fluctuations de l'INR peuvent être en lien avec la *variabilité de la prise alimentaire de vitamine K*. Pour donner un exemple, chez un patient avec un INR habituellement stable chez lequel on constate un dérèglement, plusieurs questions devraient se poser: le patient a-t-il commencé un régime particulier, modifié ses habitudes alimentaires? On recherche donc la prise diminuée ou augmentée d'aliments riches en vitamine K (salades, certains légumes), que l'on voit typiquement lors des changements de saison et des voyages. A-t-il débuté ou arrêté un traitement multivitamines? Certains suppléments contiennent en effet de la vitamine K. A-t-il eu des troubles digestifs, notamment des vomissements, des diarrhées ou une cholestase? On recherche alors une diminution de l'apport ou de l'absorption de la vitamine K. Afin de diminuer ces fluctuations d'apports, plusieurs groupes de chercheurs ont récemment étudié les effets de faibles doses de vitamine K associées au traitement AVK sur la stabilité de l'INR. Sconce et coll. ont par exemple montré, chez des patients avec INR fluctuants sans explication claire, une amélioration de la stabilité de l'INR et une augmentation du temps passé dans l'intervalle thérapeutique significatives chez les patients recevant 150 µg de vitamine K par jour par rapport au groupe placebo.<sup>16</sup>

Un autre problème fréquent, source potentielle de fluctuations extrêmes de l'INR, est la *consommation non contrôlée d'alcool*, qu'elle soit excessive de manière chronique ou de manière sporadique. Malgré des contrôles extrêmement rapprochés, il arrive parfois de devoir renoncer au traitement, les risques liés à l'ACO non contrôlée dépassant les bénéfices.

Finalement, *l'interaction avec de nombreux médicaments* est souvent cause de fluctuations de l'INR. Il est donc crucial que le patient lui-même soit bien informé que tous les médicaments, y compris ceux qui peuvent être obtenus sans ordonnance et les traitements phytothérapeutiques, peuvent potentiellement interférer avec l'ACO.

### Nécessité de contrôles réguliers

En raison du nombre important d'éléments interférant avec l'ACO, des contrôles réguliers de l'INR sont donc in-



dispensables. Il est parfois difficile pour certains patients de comprendre l'impossibilité de prescrire des doses fixes pendant plusieurs mois. Ils trouvent les contrôles contraignants, et les explications médicales leur paraissent souvent bien abstraites.

## QUELQUES PERSPECTIVES

### Education thérapeutique du patient

Les programmes de formation pour patients ont souvent un impact positif sur les croyances des patients au sujet de l'ACO et sur leur compréhension du traitement.<sup>17</sup> On perçoit le potentiel d'augmentation de la sécurité du traitement si de tels programmes pouvaient à l'avenir faire partie intégrante de la prise en charge des patients sous ACO au long cours, comme c'est par exemple le cas chez les patients diabétiques.

### Autocontrôles de l'INR

Il existe deux schémas de contrôle de l'INR capillaire effectué par le patient avec un appareil et des bandelettes semblables au système utilisé par les patients diabétiques: l'autocontrôle de l'INR capillaire à domicile avec adaptation des doses par un médecin par téléphone, et l'autogestion complète du traitement avec adaptation des doses par le patient lui-même. Une méta-analyse récente montre une diminution significative des événements thromboemboliques (odds ratio 0,45; IC 95%: 0,30-0,68), de la mortalité de toutes causes (0,61; 0,38-0,98) et des hémorragies majeures (0,65; 0,42-0,99) chez les patients qui effectuent un autocontrôle de l'INR par rapport au suivi standard.<sup>18</sup> Une étude randomisée contrôlée comparant l'autocontrôle et l'autogestion complète de l'ACO durant six mois n'a par ailleurs pas trouvé de différence de pourcentage d'INR thérapeutiques entre ces deux groupes (69,9% et 71,8% respectivement). Les deux groupes combinés ont toutefois montré une amélioration significative de leur INR par rapport aux six mois précédant l'étude où ils avaient un suivi standard (71,0% d'INR thérapeutiques durant l'étude vs 62,5% avant l'étude;  $p=0,04$ ).<sup>19</sup> L'expérience suisse dans ce domaine vient de faire l'objet d'une publication. L'analyse rétrospective de 330 patients qui avaient bénéficié d'un programme de formation structuré pour l'autogestion de l'ACO entre 1998 et 2003 à Lucerne a confirmé l'efficacité et la sécurité de ce type de prise en charge chez des patients sélectionnés par leur médecin traitant.<sup>19</sup> Nous pensons que l'élargissement d'un tel programme à des patients sélectionnés à l'échelle suisse pourrait considé-

blement améliorer la prise en charge de ces patients, et diminuer les désagréments et les coûts liés aux consultations médicales et aux complications. Nous sommes malheureusement limités pour le moment par l'absence de remboursement de ces appareils par les caisses-maladie.

### Nouveaux anticoagulants oraux

Des études de phases II et III sont actuellement en cours afin de trouver des substances qui pourraient être administrées par voie orale, ne nécessiteraient pas de contrôles sanguins rapprochés et procureraient un profil d'efficacité et de risque hémorragique plus favorable que les AVK.

## CONCLUSION

Bien que l'indication à l'ACO au long cours soit établie dans certaines pathologies, il reste de nombreuses situations dans lesquelles la décision d'instaurer un tel traitement est difficile. En effet, outre les complications hémorragiques, les problèmes pratiques non négligeables liés à la gestion du traitement peuvent représenter un obstacle majeur à l'introduction ou la poursuite de l'ACO au long cours. L'information et l'implication du patient sont également indispensables dans la décision, certains patients donnant la priorité à la prévention des événements thrombotiques et d'autres préférant renoncer au traitement en raison de son caractère contraignant et des risques hémorragiques. Une fois l'indication à l'ACO au long cours retenue chez un patient donné, il est important de réévaluer la poursuite de ce traitement sur une base annuelle en prenant en compte à la fois les complications hémorragiques et les difficultés de gestion survenues en cours de traitement. ■

### Implications pratiques

- L'introduction d'une anticoagulation au long cours devrait faire systématiquement l'objet d'une réflexion approfondie de la part du médecin, en prenant en compte non seulement les bénéfices et risques du traitement, mais aussi les problèmes liés à la gestion de l'ACO
- L'implication du patient dans la décision et la gestion du traitement permet d'augmenter l'efficacité et la sécurité de l'ACO au long cours
- Des contrôles réguliers de l'INR sont nécessaires, et devraient être effectués de manière rapprochée en cas de fluctuations de l'INR

## Bibliographie

1 Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:468-73.  
2 Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.  
3 \* Singer DA, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: The Seventh ACCP

Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:429S-56S.  
4 Guyatt G, Schünemann HJ, Cook D, et al. Applying the grades of recommendation for antithrombotic and thrombolytic therapy: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:179S-87S.  
5 Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation.

*JAMA* 2001;285:2864-70.  
6 Baudet EM, Puel V, McBride JT, et al. Long-term results of valve replacement with the St. Jude Medical prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:858-70.  
7 \* Salem DN, Stein PD, Al-Ahmed A, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease- native and prosthetic: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:457S-82S.  
8 \* Baglin T, Luddington R, Baglin C. Incidence of





recurrent thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors. Prospective cohort study. *Lancet* 2003;362:523-6.

**9** Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;139:19-25.

**10** Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of anticoagulation study group. *Am J Med* 1998;104:332-8.

**11** Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002;137:955-60.

**12** Palareti G, Cosmi B, Brusi C, et al. D-dimer testing

to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780-9.

**13** \* Cosma Rochat M, Waeber G, Lamy O, et al. Peut-on évaluer le risque hémorragique lors d'anticoagulation orale? *Rev Med Suisse* 2007;3:2461-5.

**14** \*\* Kimmel SE, Chen Z, Price M, et al. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: Results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study. *Arch Int Med* 2007;167:229-35.

**15** Benusiglio PR, Desmeules J, de Moerloose P, et al. Anticoagulation et pharmacogénétique: perspectives pour la pratique clinique. *Rev Med Suisse* 2007;3:2030-6.

**16** Sconce E, Avery P, Wynne H, et al. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood* 2007;109:2419-23.

**17** Mazor KM, Baril J, Dugan E, et al. Patient education about anticoagulant medication: Is narrative evidence or statistical evidence more effective? *Patient Educ Couns* 2007;69:145-57.

**18** \* Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:404-11.

**19** Gardiner C, Williams K, Longair I, et al. A randomised control trial of patient self-management of oral anticoagulation compared with patient self-testing. *Br J Haematol* 2006;132:598-603.

\* à lire

\*\* à lire absolument