

Recommandations de la Société française de cardiologie concernant les indications et la surveillance du traitement anticoagulant oral

Les recommandations suivantes sont indicatives et provisoires. Dans la mesure du possible, les niveaux de preuve sur lesquels elles sont fondées et le degré de validité des recommandations ont été indiquées, en utilisant la classification décrite par Cook et coll. [1] (Annexe).

ANNEXE – NIVEAUX DE PREUVE ET GRADES DES RECOMMANDATIONS TABLEAU SIMPLIFIÉ
A PARTIR DE COOK ET COLL. [1]

Niveau de preuve	Grade des recommandations
Niveau I	Grade A : résultats provenant d'un ou plusieurs essais contrôlés randomisés et dont la limite inférieure de l'intervalle de confiance pour l'effet du traitement est supérieure au bénéfice clinique minimal
Niveau II	Grade B : résultats provenant d'un ou plusieurs essais contrôlés randomisés et dont la limite inférieure de l'intervalle de confiance pour l'effet du traitement chevauche le bénéfice clinique minimal
Niveau III	Grade C : résultats provenant de cohortes non randomisées et simultanées
Niveau IV	Grade C : résultats provenant de cohortes non randomisées dont les contrôles sont historiques
Niveau V	Grade C : résultats provenant de séries de cas

PRINCIPES ET MODALITÉS D'UTILISATION

Bases pharmacologiques

Le traitement anticoagulant oral vise, en entraînant une hypocoagulabilité adéquate, à s'opposer au développement des thromboses et au risque thrombo-embolique en général, sans provoquer d'hémorragie. Les antivitamines K (AVK), produits de synthèse actifs par voie orale, sont à l'heure actuelle les médicaments les plus efficaces pour réaliser au long cours cette prévention, du moins dans la plupart des indications. Ils inhibent la carboxylation des facteurs II, VII, IX et X et des protéines C et S. La diminution des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants est fonction de leur demi-vie d'élimination, les facteurs à demi-vie la plus courte disparaissent les premiers (notamment les facteurs VII et IX).

(Tirés à part : Pr P.G. Steg).

Société française de cardiologie, 15, rue Cels, 75014 Paris.

Indications et contre-indications générales

Avant d'entreprendre un traitement par les antivitamines K, il faut :

- rechercher l'existence d'une contre-indication : altération de l'hémostase, maladie hémorragique ou hémorragipare, ulcère digestif récent ou en poussée, accident vasculaire cérébral récent, hypertension artérielle sévère non contrôlée, ou toute affection comportant un risque hémorragique potentiellement vital ;
- être certain de l'existence d'un risque important de thrombose et de la possibilité, si nécessaire, de prolonger le traitement à moyen ou long terme.

Modalités du traitement

Il est déconseillé d'utiliser une dose de charge : celle-ci peut être dangereuse en cas de sensibilité individuelle aux antivitamines K, et peut entraîner une augmentation transitoire du risque thrombo-embolique par baisse précoce et importante de la protéine C, précédant celle des facteurs de la coagulation, ce qui rend difficile la détermination rapide de la dose réellement efficace [2]. En cas de relais héparine-antivitamine K, il faut savoir que l'héparine diminue souvent le taux d'antithrombine III dans le sang (effet qui pendant le traitement héparinique est largement contrebalancé par l'action antithrombine de l'héparine) et que de ce fait, le plasma peut devenir hypercoagulable pendant les trois jours qui suivent l'arrêt de l'héparine [3]. De plus, la baisse du taux des protéines C et S, anticoagulants naturels, entraînée par la warfarine, alors que les facteurs X, IX et II sont encore proches de leur niveau normal, est un argument supplémentaire pour un chevauchement des deux traitements, héparine et antivitamine K. Dans une situation de relais, le traitement héparinique est à maintenir le temps nécessaire pour que le traitement par les antivitamines K devienne efficace, c'est-à-dire après l'obtention d'un INR (International Normalized Ratio) cible pendant deux jours consécutifs afin d'assurer l'inhibition de tous les facteurs.

On tiendra compte des traitements associés qui peuvent modifier l'action des antivitamines K [4], soit en potentialisant, soit en inhibant leur action (tableaux I et II). Indépendamment de toute compétition, l'association de certains médicaments peut être dangereuse, car ils inhibent les fonctions plaquettaires et augmentent le risque hémorragique

TABLEAU I – PRINCIPAUX MÉDICAMENTS POTENTIALISANT L'ACTION DES ANTVITAMINES K

I. Créant un risque hémorragique éventuellement grave. Associations contre-indiquées :
Phénylbutazone* (Butazolidine)
Miconazole* (Daktarin)
Les antibiotiques actifs sur la flore intestinale : tétracyclines et dérivés
II. Nécessitant un contrôle de l'INR et ajustement des doses d'antivitamines K pour éviter une hypocoagulabilité excessive :
Érythromycine*
(Érythrocline, Abboticine, Biolid, Ery 500, Eryocci, Propiocrine, Pédiazole)
Cisapride (Prépulsid)
Cotrimoxazole (Bactrim, Eusaprim, Bactekod)
Fluconazole* (Triflucan)
Isoniazide* (Rimifon, Dexambutol-INH, Rifater, Rifinan)
Métronidazole (Flagyl, Rodogyl)
Chloramphénicol (Tifomycine, Cébénicol, Cébédexacol)
Amiodarone* (Cordarone, Corbionax)†
Cimétidine* (Tagamet)
Alcool* ‡
Propafénone* (Rythmol)
Clofibrate* (Lipavlon) et les autres fibrates (Lipanthyl, Secalip, Befizal, Lipanor, Bilipanor, Lipénan, Lipur)
Oméprazole* (Mopral, Zoltum)
Allopurinol (Zyloric, Xantéric, Désatura)
Propranolol*§ (Avlocardyl)

* : degré d'évidence I ; † : peu fréquent ; ‡ : seulement si atteinte hépatique ; § : sans conséquence en pratique courante.

TABLEAU II – PRINCIPAUX MÉDICAMENTS INHIBANT L'ACTION DES ANTIVITAMINES K

Cholestyramine* (Questran)
Griséofulvine* (Griséfuline, Fulcine forte)
Rifampicine* (Rifadine, Rimactan, Rifater, Rifinan)
Barbituriques* (Gardéнал, etc.)
Chlordiazépine* (Librium, Librax)
Sucralfate* (Ulcар, Kéal)
Carbamazépine* (Tégréтол)
Aliments riches en vitamine K (choux, feuilles vertes) ou s'opposant à l'action des antivitaminés K (avocats en grande quantité*)

* : degré d'évidence I.

(aspirine, ticlopidine, anti-inflammatoires non stéroïdiens) [4, 5] et doivent donc être maniés avec une grande prudence. Néanmoins, dans certains cas à haut risque de thrombose, l'association antivitamine K-aspirine peut être légitime [6].

Choix d'une molécule

Le choix de l'antivitamine K est fonction de son délai et de sa durée d'action. Afin d'assurer l'hypocoagulabilité la plus stable, les antivitaminés K de demi-vie longue ou intermédiaire paraissent préférables, mais leur supériorité clinique n'est pas démontrée. Les antivitaminés K à demi-vie courte, s'ils sont choisis, doivent être administrés en deux prises quotidiennes.

Surveillance par l'INR

Le traitement doit être surveillé par l'INR, c'est-à-dire par le temps de prothrombine (temps de Quick) corrigé en fonction de la sensibilité de la thromboplastine utilisée par le laboratoire. Les discordances provenant de l'utilisation de réactifs différents sont ainsi supprimées. Cette standardisation est indispensable pour d'évidentes raisons : pratiques (mobilité des malades) et théoriques (nécessité d'une standardisation internationale afin de rendre les résultats des études interprétables, quelle que soit leur provenance [7]). Les résultats des dosages successifs d'INR doivent être consignés régulièrement sur un carnet de traitement anticoagulant. Dans la plupart des cas, la zone thérapeutique se situe pour l'INR entre 2 et 3 [8-10], sauf dans certaines situations à risque thromboembolique élevé, où une fourchette de 3 à 4,5 peut être requise.

La périodicité des contrôles est fonction de l'intensité de l'anticoagulation recherchée, de la stabilité de l'effet observé chez un patient donné, et du risque hémorragique. Il faut souligner la nécessité de contrôles particulièrement vigilants chez les porteurs de prothèses valvulaires mécaniques.

Avec les antivitaminés K de demi-vie longue (Préviscan, Apegmone, Coumadine), le médicament est donné en une seule prise (de préférence le soir au moment où sera connu le résultat de l'INR du matin, ce qui permet de modifier éventuellement la dose sans délai). Avec les antivitaminés K de demi-vie moins longue (Sintrom), deux prises quotidiennes sont recommandées, une le matin, l'autre le soir. Chez les sujets de plus de 65 ans, la dose efficace est habituellement 30 % plus faible que celle de l'adulte jeune. Les résultats des contrôles réguliers doivent être interprétés en tenant compte de la posologie utilisée les jours précédents, et pas seulement la veille. Tout changement de posologie doit être suivi à brève échéance (3 à 7 jours) d'un contrôle de l'INR. De même, toute modification des médicaments associés aux antivitaminés K doit être suivie d'un contrôle de l'INR. Il est de bonne règle de vérifier de temps à autre le capital globulaire du patient afin de dépister le plus tôt possible un saignement occulte.

Conduite à tenir en cas d'hypocoagulabilité excessive ou d'hémorragie

Si l'INR s'élève au-dessus de 4,5, le traitement doit être suspendu 24 heures en moyenne et les doses quotidiennes diminuées lors de la reprise. Le traitement des accidents hémorragiques est avant tout préventif. En cas d'hémorragie grave nécessitant

une correction urgente de l'hémostase, il faut injecter la fraction PPSB du plasma, qui apporte les produits de la coagulation déprimés par les antivitamines K. Lorsque la correction n'est pas aussi urgente (surdosage asymptomatique), la vitamine K1 est le traitement logique. Elle doit n'être utilisée qu'à très faible dose (1 à 2 mg, pouvant aller jusqu'à 10 mg par voie orale, sous-cutanée ou intraveineuse) et sous surveillance biologique stricte. Elle permet de corriger la dépression excessive des facteurs de coagulation mais l'effet n'est pas immédiat et elle peut rendre le malade réfractaire secondairement à l'action des antivitamines K, et ce de façon prolongée.

MALADIE VEINEUSE THROMBO-EMBOLIQUE

Thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires

Prophylaxie

Les antivitamines K sont efficaces dans la prévention primaire et secondaire des thromboses veineuses profondes. En prévention primaire, un traitement par antivitamines K débuté avant une intervention de chirurgie orthopédique prévient les accidents thrombo-emboliques mais avec un risque de saignement périopératoire accru [11]. Cependant, l'utilisation des antivitamines K dans ce contexte est beaucoup moins facile que celle de l'héparine non fractionnée et des héparines de bas poids moléculaire, et pour cette raison, les antivitamines K ne sont pas habituellement utilisées. En revanche, les antivitamines K peuvent être utilisées dans la prévention des thromboses veineuses profondes et de leurs récurrences chez les patients non-candidats à une intervention chirurgicale.

Traitement curatif

Dans le traitement des thromboses veineuses profondes constituées et des embolies pulmonaires, l'héparine est le traitement initial. Il doit être suivi d'un traitement prolongé par les antivitamines K : les études de Hull et coll. [12] et Lagerstedt et coll. [13] ont démontré la nécessité d'une anticoagulation prolongée au-delà des premiers jours, une anticoagulation trop brève se compliquant de récurrences d'événements thrombo-emboliques dans 29 à 47 % des cas.

Relais héparine-antivitamines K

Il est donc établi qu'un relais par antivitamines K est indispensable après les premiers jours de traitement par héparine. Ce relais doit être précoce : le début simultané de l'héparine et des antivitamines K est souhaitable. Cette recommandation, fondée sur des études de niveau 1 [13-16] comporte 3 avantages essentiels :

- un chevauchement plus long entre les 2 traitements qui permet une baisse de tous les cofacteurs vitamine K-dépendants dont la cinétique de décroissance n'est pas uniforme ;
- une moindre durée du traitement par l'héparine, avec le corollaire d'une moindre incidence de thrombopénies induites par l'héparine ;
- une durée d'hospitalisation plus courte.

Néanmoins, dans le cas de thromboses massives ilio-fémorales, il peut être licite de débiter le relais par antivitamines K plus tardivement.

Durée du traitement

La durée optimale du traitement reste une question débattue. Plusieurs études ont comparé des durées de traitement différentes sans qu'une durée optimale soit clairement établie [17-22]. Vraisemblablement du fait de l'hétérogénéité du risque de récurrence en fonction du terrain et des circonstances causales. Les conférences de consensus, se fondant sur trois études de niveau I [20-22], qui démontrent une efficacité accrue d'un traitement prolongé (3 à 6 mois) par rapport à un traitement court (4 à 6 semaines) recommandent de traiter pendant au moins 3 à 6 mois tout premier accident thrombo-embolique veineux. Il faut néanmoins souligner que chez les patients à faible risque (thromboses veineuses postopératoires), lorsque les circonstances favorissantes ont disparu, un traitement bref de 4 à 6 semaines était aussi efficace qu'un traitement plus prolongé.

Une étude multicentrique randomisée récente [23] a démontré qu'en cas de récurrence de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, un traitement par antivitamines K de durée indéfinie permettait une prévention nettement plus efficace des récurrences à long terme (2,6 contre 20,7 % après 4 ans) qu'un traitement de 6 mois, au prix d'une élévation modérée du risque hémorragique.

Il est recommandé de traiter de façon indéfinie les patients ayant des récurrences prouvées d'accidents thrombo-emboliques veineux, les patients ayant une déficience en protéine C ou S, une déficience en antithrombine III et ceux atteints d'un cancer (recommandation de grade C, niveau d'évidence IV) [24].

Dans le cas d'un syndrome des antiphospholipides, un traitement par antivitamines K de durée indéfinie visant un INR supérieur à 3 est indiqué car plus efficace qu'une anticoagulation moins intense (recommandation de grade C, niveau d'évidence IV).

Dans le cadre d'une résistance à la protéine C activée, il n'y a pas encore de réponse argumentée, mais la tendance est de traiter de façon indéfinie.

Un problème délicat reste celui des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires « idiopathiques » pour lesquelles deux attitudes sont possibles : traiter à vie (puisque la cause potentielle n'a pas été trouvée et a donc toutes les chances de persister), ou se contenter de 3 mois d'antivitamines K, en arguant de l'absence de cause identifiée.

En conclusion, on peut résumer les recommandations sur la durée du traitement de la façon suivante :

- en cas de risque faible (thrombose veineuse distale postopératoire, disparition des circonstances favorisantes) : durée de 4 à 6 semaines ;
- en cas de risque intermédiaire (thrombose proximale ou embolie, persistance de facteurs favorisants) : durée de 3 à 6 mois ;
- en cas de risque élevé (anomalie de l'hémostase, récurrence prouvée) : durée indéfinie.

Risques du traitement et de son arrêt

Lorsque l'INR est maintenu entre 2 et 3, le risque de récurrence est de l'ordre de 3 à 5 % [25] avec une incidence d'accidents hémorragiques sévères (qui est très dépendante des définitions utilisées) de l'ordre de 4 à 6 % [26]. Lorsque le traitement anticoagulant est arrêté après 3 mois, le risque de récurrence se situe entre 6 et 10 % dans les 12 mois suivants [22, 25].

L'INR cible doit être compris entre 2 et 3. L'étude de Hull et coll. [27] a démontré qu'une anticoagulation dont la cible était un INR entre 2 et 2,5 était aussi efficace qu'une anticoagulation avec un INR compris entre 2,5 et 4,5, et entraînait beaucoup moins de complications hémorragiques (4,2 contre 22,4 %).

TRAITEMENT ANTICOAGULANT ET VALVULOPATHIES

Parmi l'ensemble des cardiopathies, les valvulopathies, notamment mitrales sont celles qui se compliquent le plus volontiers d'accidents thrombo-emboliques. Malgré l'absence d'études randomisées, le traitement anticoagulant a fait la preuve d'une efficacité certaine mais non absolue (études de niveau III, IV et V, recommandations de grade C). Par contre, l'intensité souhaitable de l'anticoagulation et l'intérêt éventuel des anti-agrégants plaquettaires n'ont pas été étudiés et les recommandations que l'on peut formuler sont entachées d'empirisme [28-30].

Rétrécissement mitral

Le taux actuariel d'accidents thrombo-emboliques dans l'histoire naturelle de la sténose mitrale est compris entre 1,5 et 4,7 %/années-patient [31, 32]. L'âge, la fibrillation auriculaire, le degré de dilatation auriculaire gauche, les antécédents d'accident thrombo-embolique, la présence d'une thrombose atriale ou auriculaire gauche ou d'un contraste spontané décelé en échographie transœsophagienne et le caractère serré de la sténose mitrale favorisent la survenue des embolies [33-42]. L'efficacité du traitement anticoagulant a été affirmée dans trois études de niveau IV [31, 43, 44]. En pratique, un

traitement par les antivitamines K est recommandé chez les patients en fibrillation auriculaire et chez les patients en rythme sinusal ayant un ou plusieurs des facteurs de risque embolique suivants : diamètre de l'oreillette gauche supérieur à 50 mm, présence d'un thrombus ou d'un contraste spontané dans l'oreillette ou l'auricule gauche, sténose mitrale serrée, ou enfin un antécédent d'accident thrombo-embolique. Le choix entre une anticoagulation modérée (INR 2-3) ou plus forte (INR 3 à 4,5) reste empirique. La commissurotomie (chirurgicale ou percutanée) qui fait régresser le contraste spontané chez les patients en rythme sinusal, fait partie du traitement préventif des complications thrombotiques du rétrécissement mitral serré [40]. Chez les patients traités par antivitamines K après un accident embolique, une récurrence embolique sous traitement bien conduit doit conduire à adjoindre au traitement par antivitamines K un anti-agrégant plaquettaire, de préférence l'aspirine à la dose de 100 mg/j.

Insuffisance mitrale

La fréquence des complications emboliques apparaît moins grande dans l'insuffisance que dans la sténose mitrale [28, 29]. Les facteurs favorisants sont identiques à ceux décrits pour le rétrécissement mitral, auxquels il faut ajouter la présence d'une dysfonction ventriculaire gauche. Les indications du traitement anticoagulant (INR 2-3) sont les mêmes (présence d'une fibrillation auriculaire ou d'un des facteurs de risque sus-cités).

Prolapsus valvulaire mitral

L'incidence des complications thrombo-emboliques apparaît faible, inférieure à 0,02 % années-patient [45]. Le point de départ des embolies, en dehors des troubles du rythme auriculaire, est constitué par des dépôts fibrino-plaquettaires au niveau des zones lésées situées à la jonction entre la valvule mitrale prolabée et l'endocarde auriculaire [46] ce qui explique la petite taille des embolies. Bien qu'aucune étude ne soit disponible, aucun traitement n'apparaît souhaitable chez les patients ayant un prolapsus valvulaire mitral asymptomatique. À l'inverse, la survenue d'un accident embolique impose dans un premier temps de rechercher un trouble du rythme auriculaire ou une endocardite infectieuse et d'éliminer une cause associée d'embolie. Si l'enquête est négative, la mise en route d'un traitement antiagrégant par l'aspirine (100 à 300 mg/j) apparaît logique. Une récurrence embolique sous aspirine doit conduire à la mise sous antivitamines K à doses modérées (INR 2-3).

Valvulopathies aortiques

Les accidents thrombo-emboliques sont beaucoup moins fréquents dans les valvulopathies aortiques que dans les valvulopathies mitrales. Ils sont habituellement en rapport avec la présence d'autres facteurs de risque tels que valvulopathie mitrale associée, fibrillation auriculaire, endocardite infectieuse, ou dysfonction ventriculaire gauche. Aucun traitement anti-thrombosant n'apparaît souhaitable dans les valvulopathies non compliquées. Un traitement anticoagulant est par contre justifié en cas de fibrillation auriculaire ou d'antécédent d'accident thrombo-embolique (INR 2-3).

Endocardite infectieuse

Les complications thrombo-emboliques sont favorisées par le germe en cause (gram-négatif, staphylocoque, endocardite fongique) [47], le siège mitral de l'endocardite [48, 49], la présence, la taille et la mobilité des végétations [50, 51] et la survenue d'un premier épisode embolique [23, 24]. À l'inverse de l'antibiothérapie, les anticoagulants ne diminuent pas le taux de survenue des complications emboliques dans l'endocardite infectieuse sur valve native mais semblent au contraire majorer le risque de complications vasculaires cérébrales hémorragiques [52-54].

L'endocardite en elle-même ne justifie pas la mise en œuvre d'un traitement anti-thrombosant. À l'inverse, si ce traitement est justifié par la valvulopathie sous jacente, ce traitement doit être poursuivi en remplaçant les antivitamines K par de l'héparine beaucoup plus maniable dans ce contexte. Ainsi, comme le souligne le consensus européen récent [30], les indications du traitement anticoagulant dans l'endocardite infectieuse ne diffèrent pas de celles liées à la maladie valvulaire ou à la prothèse valvulaire initialement en cause. Les interventions chirurgicales plus précoces pourront probablement diminuer le taux de complications thrombo-emboliques [55].

TRAITEMENT ANTICOAGULANT ET PROTHÈSES VALVULAIRES CARDIAQUES

Les accidents thrombo-emboliques et les hémorragies représentent les principales complications de l'évolution à long terme des patients ayant subi un remplacement valvulaire par une prothèse mécanique [56-58].

Incidence des accidents thrombo-emboliques

Quatre types de facteurs influencent l'incidence des complications thrombo-emboliques chez les porteurs de prothèses valvulaires rapportée dans la littérature.

Facteurs méthodologiques

Ils sont en partie responsables de la grande hétérogénéité des données disponibles dans la littérature. Ils regroupent :

- l'hétérogénéité dans la définition des accidents thrombo-emboliques qui a conduit à la diffusion de recommandations par les sociétés de chirurgie thoracique américaines [59]. Ces recommandations cependant ont fait l'objet de critiques [60] ;

- certains facteurs de sous-estimation du risque, tels que : mode de recueil des données imparfait (plus de 50 % des embolies entraînent des manifestations transitoires, généralement méconnues dans les séries où le suivi est effectué à l'aide de questionnaires [61]) ; absence de prise en compte de certains infarctus du myocarde ou de certaines morts subites, pourtant probablement liés à des phénomènes emboliques ; survenue d'accidents silencieux qui apparaissent fréquents [62, 63] ;

- une surestimation du risque tenant au fait que tout épisode neurologique est rattaché à la prothèse sauf en présence d'une autre cause dûment authentifiée, ce qui est rarement le cas ;

- la durée du suivi : l'incidence des embolies étant plus grande dans les premiers mois suivant le remplacement valvulaire [64], les taux linéarisés sont plus élevés dans les séries où la durée moyenne du suivi est plus courte que dans celles où elle est plus prolongée ;

- le mode d'expression du niveau d'anticoagulation : l'usage de l'INR a été introduit depuis moins de 10 ans et sa pratique n'est pas encore généralisée [65] ce qui rend difficiles les comparaisons entre études. De plus, un grand nombre d'études ne mentionnent que le degré d'anticoagulation souhaité et non celui réellement obtenu.

Facteurs liés au patient

Ils regroupent les facteurs favorisant la survenue d'un accident vasculaire cérébral [66] et les facteurs favorisant la survenue d'accidents emboliques d'origine cardiaque, dominés par la fibrillation auriculaire, l'importance de la dilatation auriculaire gauche, l'existence d'une dysfonction ventriculaire gauche sévère et les antécédents d'accidents thrombo-emboliques [67].

Facteurs liés à la prothèse

Peu d'études randomisées ont été effectuées pour comparer les résultats à long terme fournis par l'utilisation comparée de deux types de prothèses [68-72]. Il paraît néanmoins que les accidents thrombo-emboliques sont plus fréquents après remplacement valvulaire mitral et en cas d'utilisation d'une prothèse mécanique surtout à bille. Le taux de thrombose des prothèses à disque en position mitrale est également élevé. Les prothèses à ailettes semblent les moins thrombogènes mais toutes les prothèses de ce type ne sont pas équivalentes.

Modalités du traitement anti-thrombotique

Un traitement anticoagulant apparaît indispensable après un remplacement valvulaire par une prothèse mécanique. Dans une méta-analyse récente, Cannegieter et coll. [73] notaient que, par rapport au traitement anticoagulant conventionnel, le risque d'accident thrombo-embolique était multiplié par 5,6 chez les patients ne recevant aucun traitement et par 4,8 chez ceux traités par antiagrégants plaquettaires (étude de niveau III).

L'intensité souhaitable de l'anticoagulation reste par contre discutée. Dans deux études rétrospectives, Butchart et coll. (étude de niveau IV) et Horstkotte et coll. (étude de niveau III), ont conclu à la possibilité d'une anticoagulation modérée après remplacement par une prothèse de Medtronic-Hall [74], ou de Saint-Jude [75]. De même, dans une compilation de la littérature [76], qui a conduit aux recommandations récentes de l'American College of Chest Physicians [77] (étude de niveau III), Stein et coll. concluent qu'un INR compris entre 2,5 et 3,5 est celui qui offre le meilleur rapport efficacité/sécurité après remplacement par une prothèse à disque ou à ailettes. À l'inverse, dans une étude rétrospective incorporant des prothèses de tout type (mais essentiellement à disque), Cannegieter et coll. conseillent une fourchette thérapeutique plus élevée (INR compris entre 3 et 4), mais l'analyse des sous-groupes de patients de cette étude montre qu'une anticoagulation plus modérée (INR compris entre 2 et 3) est suffisante chez des patients de moins de 50 ans, chez ceux ayant eu un remplacement valvulaire aortique ou porteurs d'une prothèse à ailettes ([78] étude de niveau III).

Quatre études prospectives randomisées comparant deux niveaux d'anticoagulation sont actuellement disponibles dans la littérature. Turpie et coll. [79] : étude de niveau I) ont montré qu'une anticoagulation modérée (avec un INR compris entre 2 et 2,25) était suffisante dans les trois mois suivant l'implantation d'une bioprothèse. Saour et coll. [80], (étude de niveau II), dans une étude ayant inclus des patients avec 5 types de prothèses mécaniques, n'ont observé aucune différence dans l'incidence des complications thrombo-emboliques, entre les patients ayant une anticoagulation modérée (INR moyen de 2,65) et ceux ayant une anticoagulation très forte (INR moyen de 9). Le taux de complications hémorragiques était significativement plus faible dans le groupe recevant un traitement anticoagulant moindre. Des conclusions similaires ont été fournies par Altman et coll. [81] : étude de niveau II) dans une série de 99 patients suivis pendant un an après remplacement valvulaire par une prothèse mécanique de Bicer. Chez ces patients, qui recevaient de manière concomitante un traitement comportant 150 mg de dipyridamole et 600 mg d'aspirine, le taux de complications emboliques n'était pas différent, mais l'incidence des hémorragies était réduite avec une anticoagulation modérée (INR compris entre 2 et 2,99) par rapport à une anticoagulation plus forte (INR compris entre 3 et 4,5). Enfin, l'étude AREVA ([63] : étude de niveau I) a montré que l'on pouvait se contenter d'une anticoagulation modérée (INR de 2 à 3) après remplacement valvulaire aortique par une prothèse de St-Jude ou une prothèse Omniscience chez les patients en rythme sinusal sans dilatation de l'oreillette gauche et sans autre facteur de risque embolique.

Recommandations

Ainsi que l'a recommandé le groupe de travail européen sur les valvulopathies [82], il est souhaitable d'adapter le niveau d'anticoagulation au type de prothèse et au risque individuel. Nous proposons les recommandations suivantes :

- une anticoagulation avec un INR compris entre 3 et 4,5 est préconisée pour :
 - . les prothèses mécaniques en position mitrale, quelle que soit la prothèse ;
 - . les prothèses mécaniques aortiques de première génération (Starr-Edwards, Björk-Shiley standard, Omniscience) ;
 - . les prothèses mécaniques aortiques chez des patients ayant des facteurs de risque embolique (antécédent d'accident thrombo-embolique, fibrillation auriculaire, dilatation cavitaire marquée, dysfonction ventriculaire gauche sévère).
- une anticoagulation modérée avec un INR compris entre 2 et 3 est préconisée pour :
 - . les prothèses mécaniques aortiques de deuxième génération (telles que les valves à ailettes ou la Björk-Monostrot) sans facteur de risque thrombo-embolique supplémentaire associé ;
 - . les prothèses biologiques : le traitement est à maintenir durant les trois premiers mois postopératoires chez les patients indemnes de facteur de risque embolique surajouté, et à poursuivre indéfiniment chez les autres, notamment en cas de fibrillation auriculaire.

Compte tenu du risque accru d'événement thrombo-embolique dans les premières semaines suivant un remplacement valvulaire, il semble judicieux de se situer initialement à la partie haute des fourchettes thérapeutiques définies ci-dessus. L'adjonction de 100 mg d'aspirine préconisée par Turpie et coll. ([83], étude de niveau I), semble devoir être réservée aux patients ayant une atteinte artérielle, notamment coronaire, associée

ou ayant présenté un accident thrombo-embolique sous traitement anticoagulant isolé bien adapté. L'adjonction de dipyridamole (400 mg/j) constitue une alternative thérapeutique ([84] étude de niveau II).

En cas d'intervention chirurgicale extracardiaque chez un porteur de prothèse valvulaire devant recevoir un traitement par antivitamines K, il est recommandé, malgré l'absence d'étude portant spécifiquement sur ce point, de relayer le traitement anticoagulant oral par une héparinothérapie efficace et de reprendre le traitement par voie orale précocement après l'intervention, si possible le lendemain.

En cas d'extraction dentaire, l'INR devrait être ajusté entre 2 et 2,5 de façon à réduire le risque de saignement. Dans la plupart des cas, l'anticoagulation orale peut être reprise à dose habituelle le jour même sans traitement intérimaire par héparine.

TRAITEMENT ANTICOAGULANT ET FIBRILLATION AURICULAIRE

Risque thrombo-embolique de la fibrillation auriculaire

La prévalence de la fibrillation auriculaire (FA) augmente avec l'âge (environ : 0,2 % entre 25 et 34 ans, 3 % entre 55 et 64 ans, 15 % après 75 ans). Elle constitue l'état cardiaque qui prédispose le plus aux embolies systémiques, parmi lesquelles les embolies cérébrales sont les plus graves et les plus fréquentes. L'incidence annuelle actuelle des complications thrombo-emboliques dans les fibrillations auriculaires non valvulaires, sans traitement antithrombotique, est de l'ordre de 5 %. Elle est nettement majorée lorsque la fibrillation auriculaire est associée à une valvulopathie, en particulier le rétrécissement mitral. Inversement, le risque d'accident vasculaire cérébral est faible (, 2 % par an) chez les patients de moins de 60 ans, sans autre anomalie cardiaque (fibrillation auriculaire isolée). L'analyse cumulative des données fournies par les essais prospectifs récemment conduits [85] met en évidence 4 facteurs de risque indépendants : les antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire (risque relatif de 2,5), le diabète (risque relatif de 1,7), l'hypertension artérielle (risque relatif de 1,6) et l'âge (risque relatif de 1,4). En l'absence de ces facteurs, le risque annuel d'accident embolique est de 1 % chez un sujet de moins de 65 ans. L'insuffisance cardiaque congestive, l'angine de poitrine, un antécédent d'infarctus, ne sont pas des facteurs de risque indépendants mais multiplient le risque par 3. La majorité ([86] mais non la totalité [87]) des études suggère en outre que les patients hyperthyroïdiens en fibrillation auriculaire sont exposés à un risque élevé d'accident embolique. Enfin, une dilatation de l'oreillette gauche (diamètre supérieur à 2,5 cm/m²) et une atteinte de la fonction ventriculaire gauche seraient également des facteurs prédictifs indépendants du risque d'accident embolique [88].

Traitement par antivitamines K dans la fibrillation auriculaire

Ces dernières années, plusieurs essais randomisés évaluant les antithrombotiques dans la prévention primaires des accidents thrombo-emboliques des fibrillations non valvulaires ont été publiés [89-95] (6 études de niveau I, une étude de niveau II). Certains ont été interrompus en cours d'étude car les anticoagulants oraux représentés par la warfarine ont montré une supériorité par rapport à l'aspirine à doses antiagrégantes plaquettaires et au placebo. Dans l'étude SPAF III [95], la warfarine à doses adaptées pour maintenir l'INR entre 2 et 3 s'est avérée nettement supérieure à l'association warfarine à faible dose (INR entre 1,2 et 1,5) et aspirine 325 mg/j. Une étude récente cas-témoins [96] suggère qu'un INR inférieur à 2 est inefficace et que le risque hémorragique croît de façon très marquée au-dessus de 4.

Les anticoagulants oraux sont fortement recommandés chez les patients en fibrillation auriculaire chronique ou paroxystique, en l'absence de contre-indication chez les patients de plus de 75 ans. L'INR recommandé doit être compris entre 2 et 3 [96, 97] (recommandation de grade A, niveau I). Compte tenu du risque hémorragique accru chez le sujet âgé, il est souhaitable de viser un INR plus près de 2 que de 3.

Chez les patients entre 65 et 75 ans, sans facteur de risque de thrombose associée (antécédent d'accident vasculaire cérébral, coronaropathie, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, diabète (recommandation de grade A, niveau I), valvulopathie, hyperthyroïdie (recommandation de grade C, niveau 3), le bénéfice des anticoagulants

est réel mais faible. Le traitement peut alors recourir, soit à l'aspirine, soit aux antivitamines K. En cas de facteur de risque de thrombose associé, les antivitamines K sont recommandées, avec un INR compris entre 2 et 3.

Les patients de moins de 65 ans dont la fibrillation auriculaire est sans facteur de risque de thrombose associé ne tirent pas un bénéfice du traitement par antivitamines K supérieur à celui par aspirine. Par contre, en cas de facteurs de risque de thrombose, ils doivent être traités par antivitamines K.

En cas de contre-indication aux anticoagulants, il sera prescrit de l'aspirine à la dose de 325 mg/j (recommandation de grade A).

Les anticoagulants oraux sont également recommandés (INR entre 2 et 3) chez les patients en fibrillation auriculaire ayant présenté un accident vasculaire ischémique cérébral (recommandation de grade A) [98]. Le délai à respecter entre l'accident et l'instauration du traitement reste débattu.

Le risque du traitement par antivitamines K à ce niveau d'INR est une incidence annuelle d'environ 3 % patients/années d'hémorragies graves et de 0,3 à 0,5 % patients/années d'hémorragies mortelles [99].

Régularisation du rythme

Il est fortement recommandé de prescrire des anticoagulants au moins trois semaines avant une cardioversion électrique ou médicamenteuse si la fibrillation auriculaire évolue depuis plus de deux jours (recommandation de grade C). Ils seront poursuivis au moins quatre semaines après le rétablissement du rythme sinusal. L'INR recommandé doit être compris entre 2 et 3 [97].

Dans la mesure où les thrombus auriculaires responsables des embolies périphériques sont détectés avec une très bonne sensibilité par l'échographie cardiaque transœsophagienne, certains auteurs estiment qu'une anticoagulation prolongée préalable à la cardioversion n'est pas nécessaire en cas d'absence de thrombus à l'échographie transœsophagienne [100]. Cette attitude est néanmoins controversée, notamment parce que l'absence de détection d'un thrombus n'a pas une valeur prédictive négative parfaite et parce que la restauration de l'activité contractile auriculaire peut être retardée par rapport au retour en rythme sinusal, exposant à un risque d'embolie au décours de la régularisation [101]. Une anticoagulation à doses efficaces reste indispensable avant la cardioversion et au moins quatre semaines après le rétablissement du rythme sinusal.

TRAITEMENT ANTICOAGULANT ET CARDIOPATHIES ISCHÉMIQUES

Il n'y a pas d'indication systématique à l'emploi des antivitamines K dans les cardiopathies ischémiques. Leur indication est fonction du tableau clinique.

Angor stable

Dans l'angor stable, peu de données suggèrent un bénéfice des antivitamines K au long cours. Il existerait un possible effet bénéfique chez les patients ayant un angor stable et des artères coronaires ectasiques à la coronarographie (recommandation de grade C).

Après un pontage aorto-coronaire

Un traitement simple par antiagrégants plaquettaires semble réduire efficacement le risque d'occlusion des pontages veineux saphènes (recommandation de grade A, études de niveau I). Une seule étude suggère une supériorité des antivitamines K au long cours sur les antiagrégants plaquettaires [102]. Le traitement par antivitamines K, s'il est commencé le lendemain de l'intervention, semble équivalent au traitement par aspirine ou aspirine plus dipyridamole, mais n'apporte pas de bénéfice supplémentaire ([103-106] études de niveau I).

Dans le cas des patients n'ayant que des greffons artériels, aucune étude n'a montré de bénéfice (en termes de perméabilité) d'un traitement antiagrégant plaquettaire et a fortiori d'un traitement par antivitamines K.

Après infarctus du myocarde

Patients à risque

Dans les semaines suivant l'infarctus, il pourrait y avoir un bénéfice à une prescription large des antivitamines K. Ce bénéfice serait particulièrement marqué chez les patients présentant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : infarctus antérieur étendu (où la fréquence des thromboses murales est élevée) [107], anévrisme ventriculaire gauche, dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent d'embolie pulmonaire ou systémique, fibrillation auriculaire. Chez ces patients présentant un risque d'accident thrombo-embolique, la prescription au long cours d'antivitamines K après l'infarctus est légitime, à ses conditions habituelles. En l'absence d'étude déterminant l'INR optimal, un INR de 2 à 3 est recommandé.

Prescription systématique

L'intérêt de l'utilisation systématique des antivitamines K au long cours après infarctus reste très discuté. Après de nombreuses études contradictoires, il existe une série de données concordantes pour suggérer un bénéfice des antivitamines K au long cours en terme de réduction de la mortalité et de réduction des récurrences d'infarctus [108-113]. Trois études randomisées prospectives ont établi un bénéfice pour des INR efficaces compris entre 2,7 et 4,8 [111-113]. Néanmoins, en raison des difficultés du suivi d'une anticoagulation systématique et des risques hémorragiques [accroissement des accidents hémorragiques cérébraux et digestifs (1,5 % patients/année)], ce traitement n'est pas largement appliqué, d'autant qu'il n'a pas fait l'objet de comparaisons rigoureuses concluantes avec l'aspirine. L'étude APRICOT a comparé aspirine, warfarine et placebo après thrombolyse pour infarctus et semble plutôt suggérer la supériorité de l'aspirine [114]. Dans l'attente des résultats des études CARS, OASIS, CHAMP et WARIS-2, il n'y a pas d'argument permettant de trancher formellement. Il est possible que la combinaison aspirine et antivitamines K à faible dose soit bénéfique, bien que cela n'ait pas été confirmé par les résultats préliminaires de l'étude CARS.

Cardiologie interventionnelle

Il n'y a pas d'indication validée à de l'utilisation des antivitamines K après angioplastie coronaire transluminale par ballonnet. Lorsque l'angioplastie comporte la mise en place d'une endoprothèse coronaire, il existe un risque élevé de thrombose aiguë ou subaiguë qui avait conduit à une utilisation large des antivitamines K pendant 3 mois. Néanmoins, les résultats obtenus par l'association de médicaments antiplaquettaires (aspirine et ticlopidine) démontrent que les antivitamines K sont à la fois probablement inutiles et responsables d'un risque accru d'accidents hémorragiques [115].

MYOCARDIOPATHIES DILATÉES

La prévalence des thrombus pariétaux ventriculaires droits et gauches est élevée [116], et le risque d'embolie systémique relativement élevé (favorisé par la stase et l'hypokinésie). Il est estimé à 3,5 % par an en l'absence d'anticoagulants. Néanmoins, la prescription systématique d'antivitamines K, même avec un INR faible, reste discutée [117] et justifierait une étude prospective randomisée contre placebo. Elle est cependant impérative en cas de fibrillation auriculaire associée, du fait de la majoration considérable du risque embolique [118].

ARTÉRIOPATHIES DES MEMBRES INFÉRIEURS

La place du traitement anticoagulant oral dans le traitement des artériopathies des membres inférieurs n'est pas établie. Compte tenu de la forte morbi-mortalité cardiaque et cérébrovasculaire des patients souffrant d'artériopathie des membres inférieurs, la prescription large d'antiagrégants plaquettaires est logique.

Le bénéfice de la prescription systématique des antivitamines K après pontage fémoro-poplitée n'est pas démontré [119]. Il n'y a pas non plus de bénéfice du traitement anticoagulant au long cours après la chirurgie des grosses artères (> 6 mm) (recomman-

dation de grade C) [120]. Il pourrait exister des sous-groupes de patients particulièrement graves chez lesquels, après une chirurgie distale, ou après une thrombose de greffon, les antivitamines K seraient bénéfiques, seuls [121] ou associés à l'aspirine [122].

Après une embolie artérielle, en relais du traitement par l'héparine, un traitement par antivitamines K au long cours réduit substantiellement (d'environ 75 %) le risque de récurrence (recommandation de grade C) [123, 124].

TRAITEMENT ANTICOAGULANT ET GROSSESSE

Le recours au traitement anticoagulant peut être imposé pendant la grossesse dans diverses circonstances : prévention et traitement des thromboses veineuses et embolies pulmonaires ; prévention du risque thrombo-embolique lié à l'existence d'une cardiopathie avec fibrillation auriculaire, d'une oreillette gauche dilatée (> 50 mm), d'antécédents emboliques, d'un contraste spontané intra-atrial, d'une thrombose intra-atriale ou intra-auriculaire, ou d'une prothèse valvulaire mécanique, cette dernière situation étant de loin la plus fréquente [125] et la plus difficile à « gérer ».

L'utilisation des antivitamines K durant le 1^{er} trimestre de la grossesse comporte un risque inférieur à 5 % [126-128] d'embryopathie coumarinique (surtout de la 6^e à la 12^e semaine d'aménorrhée) et majore le risque d'avortement (20 % [126]). Durant les 2^e et 3^e trimestres, le risque existe d'une hypocoagulabilité fœtale excessive, responsable d'anomalies cérébrales fœtales, très rares [126] et de morts fœtales in utero (14 % [126]). Le risque fœtal pourrait être lié à l'utilisation de fortes doses d'antivitamines K.

L'héparine ne traversant pas le placenta, le risque d'embryopathie est nul, mais le risque de mort in utero et de prématurité est élevé [127, 129]. Les difficultés liées à l'administration parentérale de l'héparine et au contrôle de son efficacité expliquent la fréquence des accidents thrombo-emboliques et hémorragiques observés chez les porteuses de prothèses valvulaires soumises à un traitement prolongé par l'héparine [127, 128, 130]. Le risque d'ostéoporose ou d'autres complications induites par l'utilisation prolongée d'héparine sous-cutanée (telles que la thrombopénie) a conduit à réserver ce mode d'anticoagulation à des périodes de temps bien limitées, telles que celles convenant à la prévention et au traitement des thromboses veineuses, ou à l'interruption momentanée des antivitamines K. Les héparines de bas poids moléculaire pourraient permettre de limiter le risque de thrombopénie et d'ostéoporose et assurer une meilleure stabilité du traitement que l'héparine non fractionnée [131-133]. Néanmoins, aucune étude n'est disponible pour valider une recommandation d'utilisation des héparines de bas poids moléculaire en dehors d'un registre portant sur 644 grossesses dans 87 centres dont les résultats sont encourageants en termes de sécurité pour la mère et l'enfant [134]. Si les héparines de bas poids moléculaire devaient être employées, l'administration devait se faire en deux injections sous-cutanées par jour à posologie curative, avec un contrôle de l'activité anti-Xa en début de traitement pour atteindre 0,5 à 1 unité anti-Xa.

D'une façon générale, bien que les données actuellement disponibles concernent surtout des études prospectives de taille limitée, il faut reconnaître que l'incidence de complications graves paraît nettement plus rare sous antivitamines K que sous héparine. Dans une étude rétrospective française [127], les complications thrombo-emboliques étaient 4 fois plus fréquentes chez les porteuses de prothèse valvulaires mécaniques sous héparine que sous antivitamines K. Ces données sont concordantes avec celles d'une étude britannique récente [135] et conduisent certains auteurs européens, contrairement aux recommandations américaines, à privilégier la poursuite du traitement par antivitamines K pendant toute la grossesse jusqu'à la 38^e semaine plutôt que de réaliser le classique relais par héparine au 1^{er} trimestre [136].

En l'absence d'étude prospective rigoureuse, deux modalités de traitement anticoagulant durant les 3 premiers mois de la grossesse peuvent être proposées chez la femme enceinte porteuse d'une prothèse valvulaire mécanique : le choix sera fait après concertation entre le cardiologue, le gynécologue, et la patiente parfaitement informée des risques et avantages de l'une et de l'autre [130] :

– ou bien, afin d'éviter tout risque d'embryopathie, l'héparine sera substituée aux antivitamines K pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (ou au moins de la 6^e à la 12^e semaine d'aménorrhée) : on préférera l'administration d'héparine sous-cutanée à la dose moyenne de 250 unités/kg, 2 fois par jour, avec taux de céphaline activée atteignant 2 fois le temps normal 6 heures après l'injection ;

– ou bien les antivitamines K seront poursuivies pendant toute la grossesse, jusqu'à la 36^e semaine d'aménorrhée, l'INR étant maintenu entre 2 et 3.

Dans tous les cas, l'héparine intraveineuse est substituée aux antivitamines K à partir de la 36^e semaine d'aménorrhée, la patiente étant hospitalisée à partir de ce moment. L'héparine est suspendue au début du travail et reprise 6 à 12 heures après la délivrance, les antivitamines K étant reprises 3 à 6 jours après l'accouchement.

Les antivitamines K peuvent être administrées en post-partum car (au moins dans le cas de la warfarine), le métabolite excrété dans le lait maternel n'est pas anticoagulant [137].

Ont participé à la rédaction de ce document : Le Groupe Thrombose de la Société française de cardiologie.

Rédacteurs : P.G. Steg, P.L. Michel, G. Helft, L. Maillard, L. Guize, E. Ferrari, A. Barrillon.

Représentant du Groupe de réflexion et d'éthique : G. Nicolas.

Groupe de lecture (par ordre alphabétique) : J.P. Bassand, M.E. Bertrand, M. Brochier, J.P. Broustet, J.P. Delahaye, C. Gohlke-Barwolf, C. Guérot, M. Komajda, J.M. Lablanche, T. Lecompte, M.M. Samama, R. Slama.

Références

Degré d'évidence et niveaux de validité

1. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL, Goldberg RJ. Clinical recommendations using levels of evidence for antithrombotic agents. *Chest* 1995 ; 108 (suppl) : S 227- S 231.

Traitement anticoagulant oral

2. Suttie W. Anticoagulant therapy with coumarin agents. In: Hemostasis and thrombosis : basic principles and clinical practice. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds). 3rd edition. Philadelphia : Lippincott JP, 1994.
3. Wessler S, Gitel SN. Warfarin from bedside to bench. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 645-52.
4. Wells PW, Holbrook AM, Corowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarine with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994 ; 121 : 676-83.
5. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy, Part 2 : Oral anticoagulants. *Circulation* 1994 ; 89 : 1469-80.
6. Turpie AGG, Gent M, Laupacis A et al. A comparison of aspirin with placebo in patients with warfarine after heart valve replacement. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 524-9.
7. Helft G, Vacheron A, Samama M. Surveillance biologique actuelle des traitements anticoagulants oraux. *Arch Mal Cœur* 1995 ; 88 : 85-9.
8. British Society for Haematology . Guidelines on oral anticoagulation - 2nd edition. *J Clin Pathol* 1990 ; 43 : 177-83.
9. ACCP/NHLBI National Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 1989 ; 95 : S 1-S 169.
10. Third ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 1992 ; 102 : S 303-S 549.

Maladie veineuse thrombo-embolique

11. Poller L, McKernan A, Thomson JM, Elstein M, Hirsch PJ, Jones JB. Fixed minidose Warfarin: a new approach to prophylaxis against venous thrombosis after major surgery. *Br Med Clin Res Ed* 1987 ; 295 : 1309-12.
12. Hull R, Delmore TJ, Genton E et al. Warfarin sodium versus low dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979 ; 301 : 855-8.
13. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long term anticoagulant treatment in symptomatic calf vein thrombosis. *Lancet* 1985 ; 2 : 515-8.
14. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 1109-14.
15. Gallus A, Jackaman J, Tillet J et al. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986 ; 2 : 1293-6.
16. Schulman S, Lockner D, Bergstrom K, Blomback M. Intensive initial oral anticoagulation and shorter heparin treatment in deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1984 ; 52 : 276-80.
17. O'Sullivan EF. Duration of anticoagulant therapy in venous thromboembolism. *Med J Aust* 1972 ; 11 : 1104-7.
18. Holmgren K, Anderson G, Fagrell B et al. One month versus 6 months therapy with oral anticoagulants after symptomatic deep venous thrombosis. *Acta Med Scand* 1985 ; 218 : 279-84.
19. Fennerty AG, Oelben J, Thomas P et al. A comparison of 3 and 6 weeks anticoagulation in the treatment of venous thromboembolism. *Clin Lab Haematol* 1987 ; 9 : 17-21.
20. Research Committee of the British Thoracic Society . Optimal duration of anticoagulation for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992 ; 340 : 873-6.



Références (suite)

21. Levine MN, Hirsh J, Gent M et al. Optimal duration of oral anticoagulation therapy : a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemostasis* 1995 ; 74 : 606-11.
22. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thrombo-embolism. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1661-5.
23. Schulman S, Granqvist S, Holmström M et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 393-8.
24. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR V. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 993-7.
25. Pettiti D, Strom B, Melkon K. Duration of warfarin anticoagulant therapy and the probabilities of recurrent thromboembolism and hemorrhage. *Am J Med* 1986 ; 81 : 255-9.
26. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Hirsh J. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1995 ; 108 (suppl) : S 276- S 290.
27. Hull R, Hirsh J, Jay R et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982 ; 307 : 1676-81.

Antivitamines K et valvulopathies

28. Chasebro JH, Fuster V. Valvular heart disease and prosthetic heart valves. In : Fuster V, Verstraete M (eds). *Thrombosis in cardiovascular disorders*. Philadelphia : Saunders, 1992 : 191-214.
29. Levine HJ, Pauker SG, Eckman MH. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 1995 ; 108 (suppl) : S 361- S 370.
30. Gohlke-Barwolf C, Acar J, Oakley C et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. *Eur Heart J* 1995 ; 16 : 1320-30.
31. Szekeley P. Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J* 1964 ; 1 : 1209-12.
32. Deverall PB, Olley PM, Smith DR, Watson DA, Whitaker K. Incidence of systemic embolism before and after mitral valvotomy. *Thorax* 1962 ; 23 : 530-6.
33. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke : the Framingham study. *Neurology* 1978 ; 28 : 973-7.
34. Casella L, Abelmann WH, Ellis LB. Patients with mitral stenosis and systemic emboli. Hemodynamic and clinical observations. *Arch Intern Med* 1964 ; 114 : 773-81.
35. Coulshed N, Epstein EJ, McKendrick CS, Galloway RW, Walker E. Systemic embolism in mitral valve disease. *Br Heart J* 1970 ; 32 : 26-34.
36. Acar J, Michel PL, Cormier B, Vahanian A, lung B. Features of patients with severe mitral stenosis with respect to atrial rhythm. *Acta Cardiologica* 1992 ; 47 : 115-24.
37. Conradie C, Schall R, Marx JD. Left atrial size. A risk factor for left atrial thrombi in mitral stenosis. *Clin Cardiol* 1995 ; 18 : 518-20.
38. Daniel WG, Nellesen U, Schroder E et al. Left atrial spontaneous echo contrast in mitral valve disease. An indicator for an increased thromboembolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1988 ; 11 : 1204-11.
39. Black IW, Hopkins AP, Lee LC, Walsh WF. Left atrial spontaneous echo contrast. A clinical and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 18 : 398-404.
40. Cormier B, Vahanian A, lung B et al. Influence of percutaneous mitral commissurotomy on left atrial spontaneous contrast of mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1993 ; 71 : 842-7.
41. Castello R, Pearson AC, Labovitz AJ. Prevalence and clinical implications of atrial spontaneous contrast in patients undergoing transoesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 1990 ; 65 : 1149-53.
42. Kranidis A, Koulouris S, Anthopoulos L. Clinical implications of left atrial spontaneous echo contrast in mitral valve disease. *J Heart Valve Dis* 1993 ; 2 : 267-72.
43. Adams GF, Merrett JD, Hutchinson WM et al. Cerebral embolism and mitral stenosis with and without anticoagulants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974 ; 37 : 378-83.
44. Fleming HA, Bailey SM. Mitral valve disease, systemic embolism and anticoagulants. *Postgrad Med J* 1971 ; 47 : 599-604.
45. Hart RG, Easton JD. Mitral valve prolapse and cerebral infarction (Editorial). *Stroke* 1982 ; 13 : 429-30.
46. Kostuk WJ, Boughner DR, Barnett HJM, Silver MD. Strokes : a complication of mitral-leaflet prolapse ? *Lancet* 1977 ; 2 : 313-6.
47. Korzeniovski OM, Kaye D. Infective endocarditis : In : Braunwald E (ed). *Heart disease ; 4th ed*. Philadelphia : Saunders, 1992 : 1078-105.
48. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis : reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transoesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989 ; 14 : 631-8.
49. Jaffe WM, Morgan DE, Pearlman AS, Otto CM. Infective endocarditis 1983-1988 : echocardiographic findings and factors influencing morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 1990 ; 15 : 1227-33.
50. Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, Duncan GW. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine* 1989 ; 57 : 329-43.
51. Horstkotte D, Schulte HD, Birks W. Factor influencing prognosis and indication for surgical intervention in acute native-valve endocarditis. In : Horstkotte D, Bodnar E (eds). *Current issues in heart valve disease. Infective endocarditis*. London : ICR Publishers, 1991 : 171-97.
52. Paschalis C, Pugsely W, John R et al. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol* 1990 ; 30 : 87-9.
53. Delahaye JP, Poncet P, Malquarti V, Beaune J, Gare JP, Mann JM. Cerebrovascular accidents in infective endocarditis : role of anticoagulation. *Eur Heart J* 1990 ; 11 : 1074-8.
54. Wilson WR, Geraci JE, Danielson GK et al. Anticoagulant therapy and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1978 ; 57 : 1004-7.
55. Acar J, Michel PL, Varenne O, Michaud P, Rafik T. Surgical treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995 ; 16 (suppl B) : 94-8.



Références (suite)

Antivitamines K et prothèses valvulaires cardiaques

56. Edmunds LH. Thrombotic and bleeding complications of prosthetic heart valves. *Ann Thorac Surg* 1987 ; 44 : 430-45.
57. Akins CW. Mechanical cardiac valvular prostheses. *Ann Thorac Surg* 1991 ; 52 : 161-72.
58. Chesebro JH, Fuster V. Valvular heart disease and prosthetic heart valves. In : Fuster V, Verstraete M (eds). *Thrombosis in cardiovascular disorders*. Philadelphia : WB Saunders, 1992 : 192-214.
59. Edmunds LH, Clark RE, Cohn LH, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *Ann Thorac Surg* 1988 ; 46 : 257-9.
60. Bodnar E, Butchart EG, Bamford J, Besselaar A, Grunkemeier GL, Frater R. Proposal for reporting thrombosis, embolism and bleeding after heart valve replacement. *J Heart Valve Dis* 1994 ; 3 : 120-3.
61. Bodnar E, Horstkotte D. Potential flaws in the assessment of minor cerebrovascular events after heart valve replacement. *J Heart Valve Dis* 1993 ; 2 : 287-90.
62. Kempster PA, Gerraty RP, Gates PC. Asymptomatic cerebral infarction in patients with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1988 ; 19 : 955-7.
63. Acar J, lung B, Boissel JP et al. and the AREVA Group. AREVA : multicenter randomized comparison of low dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation* 1996 ; 94 : 2107-12.
64. Butchart EG, Lewis PA, Grunkemeier GL, Kulatikale N, Breckenridge IM. Low risk of thrombosis and serious embolic events despite low-intensity anticoagulation. Experience with 1004 Medtronic-Hall valves. *Circulation* 1988 ; 78 (suppl I) : I 66-I 77.
65. Hirsch J, Poller L, Deykin D, Levine M, Dalen JE. Optimal therapeutic range for oral anticoagulants. *Chest* 1989 ; 95 (suppl) : S 5-S11.
66. Sherman DG, Hart RG. Stroke and transient ischemic attack : thromboembolism and anti-thrombotic therapy. In : Fuster V, Verstraete M (eds). *Thrombosis in cardiovascular disorders*. Philadelphia : WB Saunders, 1992 : 409-22.
67. Acar J, Enriquez-Sarano M, Farah E, Kassab R, Tubiana P, Roger V. Recurrent systemic embolic events with valve prosthesis. *Eur Heart J* 1984 ; 5 (suppl D) : 33-8.
68. Kuntze CEE, Ebels T, Eisgelaar A, Van Der Heide JNH. Rates of thromboembolism with three different mechanical heart valve prostheses : randomized study. *Lancet* 1989 ; 1 : 514-7.
69. Mikaeloff PH, Jegaden O, Ferrini M, Coll-Mazzei J, Bonnefoy JY, Rumolo A. Prospective randomized study of St Jude Medical versus Björk-Shiley or Starr-Edwards 6120 valve prostheses in the mitral position. Three hundred and fifty seven patients operated on from 1979 to december 1983. *J Cardiovasc Surg* 1989 ; 30 : 966-75.
70. Vogt S, Hoffman A, Roth J et al. Heart valve replacement with the Björk-Shiley and St-Jude medical prostheses : a randomized comparison in 178 patients. *Eur Heart J* 1990 ; 11 : 583-91.
71. Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ, Miller HC. Twelve-year comparison of a Björk-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 573-9.
72. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG et al. A comparison of outcome in men 11 years after heart valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1289-96.
73. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994 ; 89 : 635-41.
74. Butchart EG, Lewis PA, Bethel JA, Breckenridge IM. Adjusting anticoagulation to prosthesis thrombogenicity and patient risk factors. Recommendations for the Medtronic-Hall valve. *Circulation* 1991 ; 84 (suppl II) : 61-9.
75. Horstkotte D, Schulte H, Bircks W, Strauer B. Unexpected findings concerning thromboembolic complications and anticoagulation after complete 10 year follow-up of patients with St Jude medical prostheses. *J Heart Valve Dis* 1993 ; 2 : 291-301.
76. Stein PD, Grandison D, Hua TA et al. Therapeutic level of oral anticoagulation with warfarin in patients with mechanical prosthetic heart valves : review of the literature and recommendations based on international normalized ratio. *Postgrad Med J* 1994 ; 70 : S 72-S 83.
77. Stein PD, Albert JS, Copeland J, Dalen JE, Goldman S, Turpie AGG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological heart valves. *Chest* 1995 ; 108 : S 371-S 379.
78. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, Van Der Meer FJM, Vandenbrouck JP, Briet E. Optimal anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 11-7.
79. Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, Nelson II, Gent M. Randomized comparison of two intensities of oral anticoagulant after tissue heart valve replacement. *Lancet* 1988 ; I : 1242-5.
80. Saour JN, Sieck JO, Mamo LAR, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1986 ; 322 : 428-32.
81. Altmann R, Rouvier J, Gurfinkel E et al. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991 ; 101 : 427-31.
82. Gohlke-Barwolf C, Acar J, Oakley C et al. for the Ad Hoc committee of the working group on valvular disease of the European Society of Cardiology. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. *Eur Heart J* 1995 ; 16 : 1320-30.
83. Turpie AG, Gent M, Laupacis A et al. A comparison of aspirin with placebo in patients with warfarin after heart valve replacement. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 524-9.
84. Pouleur H, Buyse M. Effects of dipyridamole in combination with anticoagulant therapy on survival and thromboembolic events in patients with prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995 ; 110 : 463-72.

Antivitamines K et fibrillation auriculaire

85. Atrial fibrillation investigators. Risk factors for stroke and efficacy of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation : analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994 ; 154 : 1449-57.



Références (suite)

86. Presti CF, Hart RG. Thyrotoxicosis, atrial fibrillation and embolism revisited. *Am Heart J* 1989 ; 117 : 976-7.
 87. Petersen P, Hansen M. Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Stroke* 1988 ; 19 : 15-8.
 88. The stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation : II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992 ; 116 : 6-12.
 89. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J et al. Placebo-controlled randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation : the Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989 ; 1 : 175-9.
 90. The Boston area anticoagulation trial for atrial fibrillation investigators. The effects of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1505-11.
 91. The stroke prevention in atrial fibrillation investigators. The stroke prevention in atrial fibrillation trial : final results. *Circulation* 1991 ; 84 : 527-39.
 92. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M et al. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 18 : 349-55.
 93. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1406-12.
 94. Stroke prevention in atrial fibrillation II. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. *Lancet* 1994 ; 343 : 687-91.
 95. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation : stroke prevention in atrial fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996 ; 348 : 633-8.
 96. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 540-6.
 97. Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn M, Feinberg W. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1995 ; 108 : S 352-S 359.
 98. European atrial fibrillation trial study group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with non-rheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 5-10.
 99. Fihn SD. Aiming for safe anticoagulation. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 54-5.
 100. Manning WJ, Silverman DI, Gordon SP et al. Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transoesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 750-5.
 101. Black IW, Falkin D, Sagar KB et al. Exclusion of atrial thrombus by transoesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study. *Circulation* 1994 ; 89 : 2509-13.
- Antivitamines K et cardiopathies ischémiques
102. Gohlke H, Gohlke-Barwolf C, Sturzenhofeeker P et al. Improved graft patency with anticoagulant therapy after aorto-coronary bypass surgery : a prospective, randomized study. *Circulation* 1981 ; 64 (suppl II) : 22-7.
 103. Weber MAJ, Hasford J, Taillens C et al. Low dose aspirin versus anticoagulants for prevention of coronary graft occlusion. *Am J Cardiol* 1990 ; 66 : 1464-8.
 104. Pfisterer M, Jockers G, Renegass S et al. Trial of low-dose aspirin plus dipyridamole versus anticoagulants for prevention of aortocoronary vein graft occlusion. *Lancet* 1989 ; 2 : 1-7.
 105. Van der Meer, Hillege HL, Koolstra GJ et al. for the CABADAS research group of the interuniversity cardiology institute of the Netherlands : prevention of 1-year vein graft occlusion after aortocoronary bypass surgery : a comparison of low-dose aspirin, low-dose aspirin plus dipyridamole, and oral anticoagulants. *Lancet* 1993 ; 342 : 257-64.
 106. Yli-Mayry S, Huikuri HV, Korhonen UR et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy started pre-operatively in preventing coronary vein graft occlusion. *Eur Heart J* 1992 ; 13 : 1259-64.
 107. Turpie AGG. Anticoagulant therapy after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990 ; 66 : 1464-8.
 108. Leizorovicz A, Boissel JP. Oral anticoagulant in patients surviving myocardial infarction : a new approach to old data. *Eur J Clin Pharmacol* 1983 ; 24 : 333-6.
 109. Cairns J, Hirsch J, Lewis HD Jr et al. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1992 ; 102 (suppl) : S 456-S 481.
 110. Jonker JC on behalf of the steering Committee of the anticoagulants in the secondary prevention of events in coronary thrombosis (ASPECT) trial : effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994 ; 343 : 499-503.
 111. The EPSIM Research Group : a controlled comparison of aspirin and oral anticoagulants in prevention of death after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1982 ; 307 : 701-8.
 112. The sixty-plus reinfarction study research group. A double blind trial to assess long term oral anticoagulant therapy in elderly patients with myocardial infarction. *Lancet* 1980 ; ii : 989-94.
 113. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 147-52.
 114. Meijer A, Verheugt FW, Werter CJ, Lie KI, Van der Pol JM, Van Eenige M. Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis : a prospective placebo-controlled angiographic study. Results of the APRICOT study. *Circulation* 1993 ; 87 : 1524-30.
 115. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1084-9.
- Antivitamines K et cardiomyopathies dilatées
116. Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy : analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1987 ; 60 : 1340-55.



Références (suite)

117. Baker DW, Wright RF. Management of heart failure. IV. Anticoagulation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 1994 ; 272 : 1614-8.
118. Haïssaguerre M, Bonnet J, Billes MA et al. Prévalence, signification et pronostic des arythmies auriculaires dans les myocardiopathies dilatées. *Arch Mal Cœur* 1985 ; 78 : 536-41.
- Antivitamines K et artériopathies des membres inférieurs
119. Arfvidsson B, Lundgren F, Drott C et al. Influence of coumarin treatment on patency and limb salvage after peripheral arterial reconstructive surgery. *Am J Surg* 1990 ; 159 : 556-60.
120. Clagett GP, Graor RA, Salzman EW. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 1992 ; 102 (suppl) : S 516-S 526.
121. Clagett GP. Antithrombotic therapy for lower extremity bypass. *J Vasc Surg* 1992 ; 15 : 867-8.
122. Flinn WR, Baxter BT, Berman RT et al. Prospective assessment of antithrombotic therapy following primary below-knee prosthetic bypass. Presented at the 44th annual meeting of the Society for vascular surgery, Los Angeles, California, 1990.
123. Elliott JP, Hageman JH, Szilagyi E et al. Arterial embolization ; problems of source, multiplicity, recurrence and delayed treatments. *Surgery* 1980 ; 88 : 833-45.
124. Holm J, Schersten T. Anticoagulant treatment during and after embolectomy. *Acta Chir Scand* 1972 ; 138 : 683-7.
- Antivitamines K et grossesse
125. Lecuru F, Taurelle R, Desnos M, Ruscillo MM. Utilisation des anticoagulants pendant la grossesse. *Presse Med* 1995 ; 24 : 901-4.
126. Sareli P, England MJ, Berk MR et al. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical heart valve prostheses. *Am J Cardiol* 1989 ; 63 : 1462-5.
127. Hanania G, Thomas D, Michel PL et al. Pregnancy and prosthetic heart valves: a French cooperative retrospective study of 155 cases. *Eur Heart J* 1994 ; 15 : 1651-8.
128. Oakley CM. Anticoagulation during pregnancy. In : Butchard EG, Bodnar E (eds). *Thrombosis, embolism and bleeding*. London : ICR Publishers, 1992 : 339-45.
129. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1992 ; 102 (suppl) : S 385-S 390.
130. Gohlke-Barwolf C, Acar J, Oakley C et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. *Eur Heart J* 1995 ; 16 : 1320-30.
131. Leizorovicz A, Simmoneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of the efficacy of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the initial treatment of deep venous thrombosis : a meta-analysis. *Br Med J* 1994 ; 309 : 299-304.
132. Lensing AWA, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparins. *Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 601-7.
133. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1330-5.
134. Priollet P, Roncato M, Aiach M et al. Low-molecular-weight heparin in venous thrombosis during pregnancy. *Br J Haematol* 1986 ; 63 : 605-6.
135. Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prosthesis. *Br Heart J* 1994 ; 71 : 196-201.
136. Oakley CM. Anticoagulation and pregnancy. *Eur Heart J* 1995 ; 16 : 1317-9.
137. McKenna R, Cale ER, Vasan U. Is warfarin sodium contra-indicated in the lactating mother ? *J Pediatr* 1983 ; 103 : 325-7.