

Anticoagulation orale: attitudes pratiques

A. Niederer^a, W. A. Wuillemin^a, P. de Moerloose^b

Introduction

Le dicoumarol, un antagoniste de la vitamine K (AVK), a été découvert et introduit dans la pratique médicale il y a plus de cinquante ans. Les AVK demeurent encore les seuls médicaments disponibles pour l'anticoagulation orale (ACO). La prescription de ces médicaments a nettement augmenté depuis 1980 en raison d'une part des résultats d'études randomisées ayant démontré leur efficacité dans différentes indications, et d'autre part de l'introduction d'un monitoring standardisé (International Normalised Ratio, INR) ayant permis une meilleure sécurité d'emploi. L'ACO est très répandue en Suisse, elle concerne en effet près de 1% de la population générale.

Médicaments: l'acénocoumarol et la phenprocoumone

Deux médicaments AVK sont utilisés actuellement en Suisse pour l'ACO. Il s'agit de deux dérivés de la coumarine, l'acénocoumarol (Sintrom[®]) et la phenprocoumone (Marcoumar[®]). La plupart des études dans le monde ont été (et sont) effectuées avec la warfarine, un autre dérivé coumarinique qui n'est pas disponible en Suisse.

L'acénocoumarol et la phenprocoumone (ainsi que la warfarine) ont le même mode d'action: ils ont une action antagoniste sur la vitamine K et diminuent ainsi la concentration plasmatique des facteurs de coagulation vitamine-K-dépendants (facteurs II, VII, IX et X).

Les AVK ont une absorption intestinale complète et se fixent à 98% aux protéines plasmatiques; seules les formes libres des coumarines sont actives. Leur métabolisme est essentiellement hépatique, les métabolites étant éliminés par voie rénale et biliaire.

La principale différence entre l'acénocoumarol et la phenprocoumone concerne leur demi-vie: elle est d'environ 10 heures pour l'acénocoumarol et d'environ 160 heures pour la phenprocoumone. Aucune étude n'a montré de différence significative d'efficacité entre ces deux molécules. L'emploi de l'un ou l'autre de ces médicaments repose essentiellement sur des habitudes, la partie alémanique de la Suisse uti-

lisant plus la phenprocoumone alors que la partie romande utilise plus l'acénocoumarol. L'avantage de la phenprocoumone est lié à sa plus longue demi-vie ce qui fait que l'oubli d'une dose ne provoque pas de trop grande variation du taux plasmatique du médicament. Par contre, quand on désire arrêter une ACO de manière temporaire, l'effet de la phenprocoumone va se manifester plus longtemps. Il est possible d'antagoniser l'effet des AVK par l'administration de vitamine K (Konaktion[®]) mais, après la neutralisation initiale de l'effet des AVK, l'INR peut augmenter à nouveau lors d'un traitement par la phenprocoumone en raison de sa longue demi-vie. Dans ce cas, il faut administrer de la vitamine K de façon répétée. Au début d'une anticoagulation l'acénocoumarol permet d'atteindre une anticoagulation efficace un peu plus rapidement que la phenprocoumone; cependant cette différence n'est pas très importante, car le délai d'obtention de l'effet biologique dépend surtout de la demi-vie (et du temps de synthèse) des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K. L'effet des AVK ne se manifeste vraiment qu'après quelques jours, raison pour laquelle il faut administrer une héparine pendant cette période.

En dehors des complications hémorragiques (allant de l'hématome banal jusqu'à l'hémorragie cérébrale fatale), les AVK ne sont que rarement accompagnés d'effets secondaires. Parmi ceux-ci on peut noter la nécrose cutanée aux coumarines, la tératogénicité lors d'une grossesse (voir ci-dessous), l'alopécie et très rarement une hépatite médicamenteuse.

Contrôles de laboratoire: des pourcentages aux valeurs INR

La pharmacocinétique des AVK varie beaucoup d'un patient à l'autre. Elle dépend de la génétique, du poids, de l'âge, de l'état de santé et de nutrition du patient. La prise simultanée d'un autre médicament ainsi que de nombreux autres facteurs peuvent également influencer l'effet anticoagulant et expliquer les variations de l'ACO. C'est pourquoi des contrôles de laboratoire réguliers sont indispensables. Chez un patient correctement équilibré, ils devraient être effectués au minimum toutes les quatre semaines. Des contrôles plus fréquents sont nécessaires au début d'une ACO, lors de problèmes digestifs (p.ex. diarrhées, vomissements), lors de changement d'un médicament (nouveau médicament, arrêt d'un ancien ou changement de posologie) et lors d'une ACO instable.

L'examen de laboratoire utilisé pour contrôler les AVK mesure le temps de thromboplastine, aussi (faussement) nommé temps de prothrombine (TP). Le médecin et biochimiste

^a Département d'hématologie, Clinique médicale, Kantonsspital Luzern

^b Unité d'Hémostase, Hôpital Cantonal Universitaire, Genève

Correspondance:
PD Dr. Dr. Walter A. Wuillemin
Abteilung für Hämatologie
Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16

walter.wuillemin@KSL.ch

Prof. Dr. Philippe de Moerloose
Unité d'Hémostase
Hôpital Cantonal Universitaire
CH-1205 Genève

Philippe.deMoerloose@hcuge.ch

américain Armand Quick a décrit ce test pour la première fois en 1935. Le «Quick» (ou temps de thromboplastine) est un test global mesurant la voie extrinsèque et commune de la coagulation. Mesuré autrefois uniquement sur du plasma citraté, le temps de thromboplastine peut être aujourd'hui mesuré également sur du sang capillaire prélevé au bout des doigts.

L'INR a été introduit sous l'égide de l'OMS dans les années 80 déjà afin de pallier aux problèmes de standardisation. Il avait en effet été observé que les valeurs du temps de thromboplastine exprimées en pourcentage de Quick ne concordent pas entre les laboratoires utilisant des thromboplastines différentes. Les difficultés commençaient déjà quand un patient devait faire contrôler son «Quick» chez un collègue proche ou à l'hôpital voisin.

Qu'elles étaient (et demeurent) les raisons de ces variations parfois très importantes? Les thromboplastines (facteur tissulaire plus Ca^{++} et phospholipide) employées proviennent de sources variées (cerveau de lapin ou placenta humain; de nos jours les thromboplastines sont également produites par génie génétique) et réagissent de manière différente à l'abaissement des différents facteurs de coagulation. L'INR corrige les différences de sensibilité grâce à un Indice de Sensibilité International (ISI) qui permet de calibrer les différentes thromboplastines par rapport à une thromboplastine étalon. Cet indice peut varier du simple à plus du double selon les thromboplastines. Chaque thromboplastine est en effet caractérisée par son propre ISI, qui peut de plus varier de lot à lot. Comme indiqué dans la formule ci-dessous, l'ISI est intégré de manière exponentielle dans la formule de détermination de la valeur INR:

$$INR = \left[\frac{\text{temps de thromboplastine patient}}{\text{temps de thromboplastine témoin}} \right]^{ISI}$$

La valeur INR a réglé la plupart des problèmes de comparaison des résultats mesurés. C'est pourquoi elle devrait toujours être employée pour les patients sous AVK – les résultats exprimés en pourcentage appartiennent en effet au passé!

Indications à une anticoagulation orale

Une revue des indications en France montre les chiffres suivants: maladies cardiaques non ischémiques 41% des prescriptions, maladies thromboemboliques veineuses 14%, maladies cardiaques ischémiques 13%, autres diagnostics 31%. La répartition en Suisse est sans doute similaire. La fibrillation auriculaire chronique est devenue l'indication la plus fréquente à une ACO. Environ 1000 personnes sont anticoagu-

lées en Suisse annuellement pour des valves cardiaques mécaniques. Le nombre de cas avec maladies thromboemboliques veineuses traités au long cours augmentent en raison de la mise en évidence de facteurs de risque de thrombophilie (anticorps antiphospholipides, mutations des facteurs ou inhibiteurs de la coagulation, etc.). La rubrique «diagnostics restants» comprend par exemple les cardiomyopathies dilatées, un thrombus cardiaque post-infarctus, les thromboses artérielles ou encore l'ACO en vue d'une cardioversion.

Intensité et durée de l'anticoagulation orale

Des valeurs INR entre 2,0 et 3,5 sont généralement acceptées comme intervalles thérapeutiques. En dessous de 2,0, la protection contre une complication thromboembolique risque de ne pas être assurée et en dessus de 4,5 le risque hémorragique augmente de manière importante.

En plus de l'intervalle thérapeutique général, il faut définir la zone thérapeutique pour chaque patient. Pour des raisons pratiques, elle comprend un intervalle d'une unité INR (p.ex. 2,0–3,0 ou 2,5–3,5). On essaie de plus en plus d'atteindre un INR cible, i.e. par exemple de 2,5 plutôt que l'intervalle relativement large de 2,0 à 3,0.

Le tableau 1 résume l'intensité de l'ACO à viser selon différentes indications. Une ACO avec un INR entre 2,0–3,0 est considérée comme suffisante de nos jours pour la plupart des indications. Certaines pathologies (p.ex. valves cardiaques mécaniques ou traitement des thromboses lors du syndrome d'anticorps antiphospholipides) peuvent nécessiter une ACO plus marquée (INR 2,5–3,5). Des études sont encore en cours pour déterminer le niveau optimal d'ACO dans différentes indications (p.ex. pré-

Tableau 1. Indications et intensité pour une anticoagulation orale.

Indication	Intensité (INR)
Maladie thrombo-embolique veineuse	2–3
Fibrillation auriculaire	2–3
Valve cardiaque mécanique ¹	2,5–3,5
Divers ²	2–3

¹ selon le type et la position de la valve cardiaque

² p.ex. après infarctus du myocarde, cardiomyopathie dilatée, thromboses artérielles

vention d'une récurrence de thrombose veineuse chez un patient avec thrombophilie), en particulier pour déterminer si une ACO de moindre intensité (p.ex. un INR entre 1,5 et 2,0) est suffisante dans certaines indications.

La durée d'ACO varie selon les indications. Certaines nécessitent une ACO à vie (p.ex. valve cardiaque mécanique, fibrillation auriculaire, cardiomyopathie dilatée), pour d'autres, la durée de l'ACO est limitée. La maladie thrombo-embolique veineuse représente un problème particulier: la durée de l'anticoagulation peut varier de 6 semaines à une durée illimitée selon la localisation, les circonstances d'apparition et la présence ou non de facteurs de risque permanents. Il n'existe pas de consensus pour la durée optimale de l'ACO pour toutes les indications.

ACO lors de la grossesse, l'allaitement et chez les personnes âgées

Les coumarines doivent être évitées durant la première partie de la grossesse en raison de leurs effets tératogènes, particulièrement entre la 6^e et la 12^e semaine. Différentes embryopathies (hypoplasie nasale, épiphyses ponctuées, etc.) ont été décrites dans ce contexte. Les données sur l'incidence de ces malformations variaient fortement – entre moins de 5% et jusqu'à 30% – mais le meilleur contrôle de l'ACO a permis de diminuer ce chiffre à un risque d'environ 5% actuellement. L'ACO est possible dès la 12^e semaine et jusqu'à la 36^e semaine de grossesse, à condition d'effectuer des contrôles fréquents. L'ACO est probablement le meilleur traitement chez une femme enceinte qui a une valve mécanique cardiaque.

Si une jeune femme doit être anticoagulée et qu'elle ne désire pas être enceinte, il faut discuter avec elle de la nécessité d'une contraception efficace (p.ex. contraceptifs oraux).

Les avis divergent au sujet de l'ACO et de l'allaitement. En Suisse comme dans les pays anglo-saxons, l'allaitement n'est pas considéré comme une contre-indication à l'ACO. Par précaution, on peut administrer 1 mg de vitamine K chaque semaine au nourrisson.

Les AVK ne sont pas contre-indiqués chez le sujet âgé, d'autant plus que le risque de thrombose augmente avec l'âge. Une ACO stable est parfois difficile à obtenir chez le patient âgé en raison des fréquentes co-morbidités et co-médications. L'INR doit donc être mesuré plus fréquemment dans ces cas.

Comment commencer et comment arrêter une ACO?

Une ACO est instaurée suite à la découverte d'un état prothrombotique. Comme les coumarines ne bloquent pas seulement les facteurs procoagulants mais également les facteurs anticoagulants vitamine-K-dépendants (protéines C et S), l'instauration de l'ACO est accompagnée d'une augmentation transitoire de l'état prothrombotique. Comme la protéine C a une demi-vie très courte (4–6 heures), les facteurs anticoagulants sont abaissés peu après le début de l'ACO alors que les facteurs procoagulants ne le sont pas encore assez pour assurer une protection antithrombotique suffisante. C'est pourquoi il faut prescrire simultanément des héparines non fractionnées ou de bas poids moléculaire lors de l'instauration du traitement. Une ACO sans héparinisation initiale est grevée d'un taux de récurrences nettement accru lors de thromboses veineuses. L'héparinisation doit durer au moins 4 à 5 jours et n'est arrêtée que lorsque deux INR ont été montrés être dans la zone thérapeutique à 24 heures d'intervalle. Quand on commence les AVK, il ne faut pas donner une dose de charge mais utiliser d'emblée la posologie moyenne d'équilibre.

L'INR doit être mesuré tous les 1 à 2 jours au début du traitement, puis les mesures peuvent être espacées à tous les 2–3 jours durant les 2 à 3 semaines suivantes, puis espacés jusqu'à une fois par mois au maximum. Des contrôles plus fréquents sont nécessaires lors de modification du dosage ou de l'administration d'un autre médicament ainsi que lors de maladies intercurrentes.

En raison de données biologiques ayant montré que l'arrêt abrupt de l'ACO peut s'accompagner d'un risque accru d'hypercoagulabilité (effet rebond), certains ont proposé un arrêt progressif de l'ACO. Il n'existe cependant pas d'études ayant démontré de manière convaincante la pertinence clinique de cette observation.

ACO et gestes invasifs

De nombreuses attitudes sont possibles si un geste invasif (par exemple extraction dentaire ou intervention chirurgicale) doit être effectué. Il faut peser deux risques potentiels contradictoires: risque hémorragique si l'ACO est poursuivie et risque de thrombose si elle est interrompue. Cette évaluation doit être faite de cas en cas. Ci-dessous, nous proposons quelques exemples de prise en charge.

L'ACO peut être poursuivie à doses thérapeutiques (INR 2,0–3,0) lors de petites interventions (p.ex. extractions dentaires, biopsies).

L'ACO doit être interrompue avant une inter-

vention plus importante. L'intervention peut être effectuée quand l'INR est en dessous de 1,5. L'ACO est réinstallée dans le post-opératoire sous protection héparinique (héparine ou héparine de bas poids moléculaire). Si l'INR reste en dessous de 2,0 malgré l'arrêt de l'ACO on peut administrer de la vitamine K (p.o., s.c. ou i.v.) ou différer l'intervention.

L'ACO peut être interrompue sous protection héparinique en cas de risque thromboembolique important (dès que l'INR <2). L'héparine n'est interrompue que durant l'intervention. Cette stratégie est souvent choisie en Suisse, par exemple lors de chirurgie abdominale ou orthopédique.

En cas d'extrême urgence et d'hémorragie sévère, l'INR peut être rapidement normalisé au moyen de concentrés de facteurs (p.ex. Prothromplex®) ou de plasma frais congelé (PFC).

Interactions médicamenteuses et alimentation

Les interactions médicamenteuses sont parmi les causes les plus fréquentes d'une ACO instable en médecine ambulatoire. La liste des médicaments «dangereux» est infinie. Ils peuvent provoquer aussi bien un sous- qu'un surdosage et les mécanismes des interactions sont également très variés: perturbations de l'absorption (cholestyramine), du métabolisme (barbiturate), de la clairance des coumarines (métronidazole), de liaison aux protéines plasmatiques (phénylbutazone); turnover de la vitamine K accéléré (clofibrate) ou encore effet hémostatique additionnel (aspirine, héparine). De nombreux antibiotiques (pénicillines incluses) déstabilisent également l'ACO dès qu'ils sont pris plus de quelques jours.

En pratique quotidienne il est important de songer à l'éventualité d'une interaction médica-

menteuse, particulièrement lors de l'introduction d'un nouveau médicament, de la modification de la posologie d'un médicament ou à l'arrêt d'un médicament associé aux AVK. Il faut alors augmenter la fréquence des contrôles de l'INR. Une fluctuation de l'ACO peut ainsi être corrigée précocement.

La prudence est de mise avec l'aspirine et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. En effet, l'inhibition de la fonction plaquettaire est alors au premier plan et, même si la valeur INR n'est pas modifiée, le risque hémorragique avec une ACO simultanée est accru.

Les habitudes alimentaires (particulièrement les apports en vitamine K) peuvent également modifier de manière sensible l'ACO. La choucroute, les brocolis, les choux et certaines viandes (le foie) sont par exemple particulièrement riches en vitamine K. Nous ne conseillons cependant pas un régime alimentaire particulier à nos patients. Une nourriture saine et équilibrée favorise la stabilité de l'ACO.

Le cas des «résistances» à l'anticoagulation

Il faut distinguer les résistances biologiques et cliniques. Avant cependant d'évoquer une résistance, il faut éliminer une éventuelle erreur de laboratoire.

On parle de résistance biologique lorsque l'INR n'est pas dans les valeurs thérapeutiques malgré des doses élevées d'un AVK. Les étiologies possibles sont une compliance douteuse, une absorption diminuée par une maladie intestinale (modifie également la résorption de la vitamine K), des apports excessifs de vitamine K (préparations polyvitaminées, alimentation), une interaction médicamenteuse et exceptionnellement une modification enzymatique génétique.

Une résistance clinique est caractérisée par un événement thromboembolique malgré une ACO bien réglée. Il faut en premier lieu penser à une néoplasie sous-jacente. Parmi les autres possibilités on peut évoquer des troubles de la crase sanguine, en présence desquels l'INR est difficilement interprétable (anticorps antiphospholipides, déficiences en facteurs de coagulation ou anomalies du fibrinogène).

Mesures à prendre en cas d'INR trop élevé

On parle habituellement de surdosage quand la valeur INR dépasse 5,0. Les mesures à prendre dépendent des circonstances (saignement ou non), de l'INR (tabl. 2) et de l'AVK utilisé. S'il n'y a pas de signes d'hémorragie, il suffit en gé-

Tableau 2. Attitudes possibles en cas d'INR trop élevé.

Valeur INR et complications	attitudes
INR <5, absence de saignement	Omettre la prochaine prise, puis poursuivre l'ACO à doses réduites.
INR 5-9, absence de saignement	Arrêt des AVK, INR quotidien, réintroduire les AVK dès que les valeurs INR sont de nouveau dans la zone thérapeutique. Si INR >6, discuter de l'administration de vitamine K 1-2 mg per os, en particulier si administration de phenprocoumone.
INR >9, pas de ou saignement bénin	2-5 mg de vitamine K per os, omettre la prochaine prise de coumarine, puis reprendre l'ACO à doses plus faibles.
INR >5 et saignement sévère	Hospitalisation. Vitamine K 10 mg i.v. et administration de facteurs concentrés (p.ex. Prothromplex®) ou de PFC.

néral d'interrompre l'ACO et de contrôler l'INR. Ensuite l'ACO est réinstallée à de plus faibles doses. Certains préconisent d'administrer systématiquement de la vitamine K (1–2 mg par voie orale) si l'INR est supérieur à 6,0, ceci étant particulièrement vrai pour les AVK à demi-vie longue (warfarine et phenprocoumone).

Si le surdosage se manifeste déjà par des hémorragies il faut envisager une hospitalisation. En fonction de la gravité de l'hémorragie, l'INR peut être corrigé soit par de la vitamine K (2 à 5 mg, éventuellement i.v.) soit par des concentrés de facteurs ou des PFC. Par rapport aux PFC les concentrés de facteurs ont l'avantage de ne pas provoquer de surcharge volémique (patients insuffisants cardiaques) et d'être potentiellement mieux viro-inactivés.

Education des patients: l'information améliore l'adhésion au traitement

L'adhésion au traitement (dite parfois «compliance») est, comme pour chaque traitement à long terme, d'une importance capitale. Il s'est avéré qu'elle est d'autant meilleure que les patients ont été informés et comprennent l'utilité et les risques de l'ACO. L'éducation des patients sous ACO est malheureusement souvent négligée. Le manque de temps est invoqué en milieu hospitalier où l'ACO est souvent débutée. De plus, il n'est pas toujours clair de savoir qui est responsable de cet enseignement: l'assistant en charge du cas, l'infirmière ou une consultation spécialisée. Il est possible de fournir au patient

une information écrite sous forme de brochure mais il est capital de lui donner l'occasion de poser des questions et de vérifier ses connaissances. Il est important de discuter des problèmes de l'ACO durant l'hospitalisation (p.ex. au moment de la discussion de préparation à sa sortie), mais cela ne dispense pas les médecins de famille et les spécialistes installés de vérifier et de compléter les connaissances des patients au sujet de leurs ACO.

Autocontrôle des patients de leur anticoagulation orale (ACP-ACO)

En Suisse, depuis maintenant deux ans, les patients ont la possibilité d'effectuer eux-mêmes les contrôles de leur ACO (autocontrôle ou self-management), en plus évidemment de la possibilité des contrôles chez leur médecin traitant. Au cours d'un enseignement structuré, ils apprennent à prélever une goutte de sang capillaire au bout des doigts et à mesurer leurs valeurs INR au moyen d'un moniteur de coagulation portable (CoaguCheck®) et à régler eux-mêmes le dosage des AVK. Ces moniteurs portables sont disponibles sur le marché depuis environ 10 ans.

Une de nos propres études avec 51 patients documente les débuts de l'ACP-ACO en Suisse et démontre sa faisabilité et sa sécurité. Avec 5,5 mesures d'INR en moyenne par mois, les valeurs obtenues étaient dans 73% des cas à l'intérieur de l'intervalle INR souhaité et défini à l'avance pour chaque patient. Seuls 2% des valeurs étaient supérieures à 4,5. La valeur médiane par patient était de 76% des valeurs dans l'intervalle visé. Ces résultats sont comparables à ceux d'autres études internationales. Trois petites complications sont survenues durant l'étude (hématomes, saignement gingival), bien que les valeurs INR étaient dans l'intervalle thérapeutique visé dans les 3 cas. Il n'y pas eu complication ni de récurrence thromboemboliques. Les valeurs INR mesurées sur sang capillaire et veineux concordait. Point important: 80% des participants ont souhaité poursuivre l'autocontrôle de l'ACO à la fin de l'étude. Cette étude montre donc que l'ACP-ACO est réalisable en Suisse également et permet un contrôle exact et sûr de l'ACO. C'est une alternative au contrôle conventionnel envisageable pour des patients motivés et jugés aptes par leur médecin traitant.

Conflit d'intérêt

L'entreprise Roche Diagnostics AG soutient Alan Niederer.

Quintessence

- L'anticoagulation orale concerne environ 1% de la population en Suisse.
- L'ACO a fait ses preuves dans une série d'indications.
- L'intervalle INR défini individuellement doit être respecté afin d'éviter aussi bien les complications thromboemboliques qu'hémorragiques.
- Des variations d'INR survenant même chez les patients «stables», il faut contrôler l'INR régulièrement, au minimum une fois toutes les quatre semaines.
- L'éducation des patients doit être améliorée à de nombreux niveaux car il est démontré que les patients informés suivent leur traitement plus consciencieusement et font moins de complications.
- Des patients motivés et jugés aptes par leur médecin de famille ont la possibilité en Suisse de contrôler eux-mêmes leur anticoagulation avec un appareil de mesure d'INR portable (patient self management).

Références

- 1 Schved JF, de Moerloose P, Jude B, Toulon P. Utilisation des antivitamines K en pratique médicale courante. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2000;12:26-39.
- 2 Caliezi C, Waber M, Pfiffner D, Saner H, Lämmle B, Wuillemin WA. Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation mit CoaguChek®. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130:916-23.
- 3 Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, de Mol BJ, Prins MH, Hutten BA et al. Oral anticoagulation self-management and management by specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet* 2000;356:97-102.
- 4 Burri S, Demarmels Biasiutti F, Lämmle B, Wuillemin WA. Vergleich der Quick-/INR-Werte aus kapillärem Vollblut (CoaguChek (Plus) und venösem Citratplasma bei Patienten mit und ohne orale Antikoagulation. *Schweiz Med Wochenschr* 1998;128:1723-9.
- 5 Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997;336:1506-11.
- 6 Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *Br J Haematol* 1998; 101:374-87.
- 7 Italian Federation of Anticoagulation Clinics. A guide to oral anticoagulant therapy. *Haemostasis* 1998;2 (suppl 1):1-46.
- 8 Sawicki PT, for the Working Group for the Study of Patient-Self-Management of Oral Anticoagulation. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:145-50.
- 9 Crowther MA, Julian J, McCarthy D, Douketis J, Kovacs M, Biagoni L et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised control trial. *Lancet* 2000; 351:1551-3.
- 10 Fondevila C, Grosso S, Santareli M, de Tezanos Pinto M. Reversal of excessive oral anticoagulation with a low oral dose of vitamin K1 compared with acenocoumine discontinuation. A prospective, randomized, open study. *Blood Coag Fibrinol* 2001;12:9-16.
- 11 de Moerloose P, Boneu B. Traitement anticoagulant et éducation du patient: une nécessité. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1999;11: 647-52.