

Pulmonary Embolus

Common Symptoms



loss of consciousness



cough



coughing up blood



unexplained shortness of breath



wheezing



dull chest pain



pain in calf or thigh



Thromboembolie veineuse sous anticoagulothérapie

Peu probable, mais possible?

Laura Provencher - R1

CUMF Notre-Dame

Supervisé par Dr Karazivan

Mai 2022

CONFLIT D'INTÉRÊT

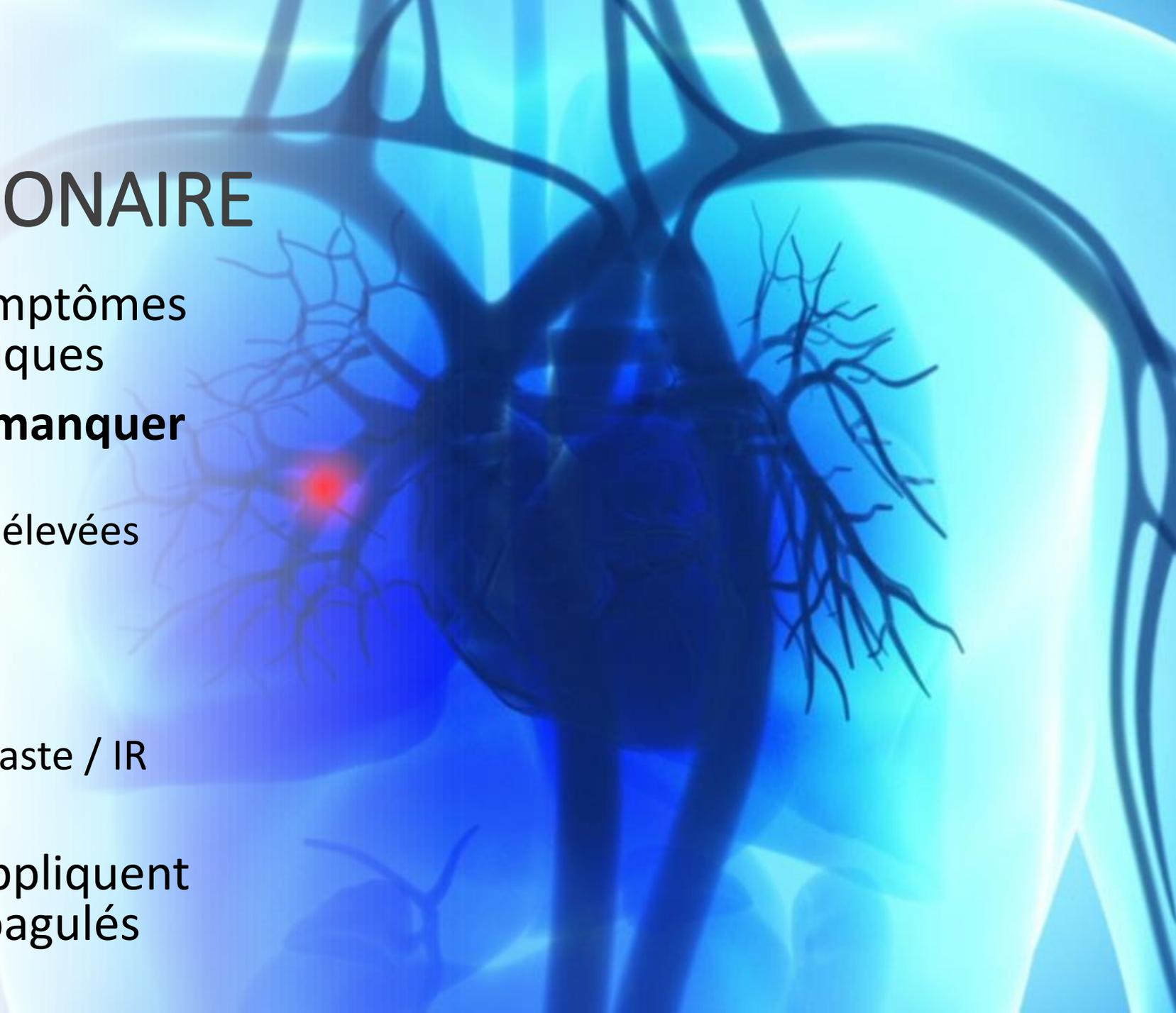
Aucun

MISE EN CONTEXTE

- L'anticoagulation permet de diminuer efficacement le risque d'événements thromboemboliques, mais l'efficacité n'est **pas de 100%**
- Risque de thromboembolie veineuse (TEV) :
 - Population générale (non anticoagulée) : 0,1 à 0,2%
 - Patients avec ATCD de TEV **APRÈS l'arrêt** de l'anticoagulothérapie : 1 à 5% après 1 an, jusqu'à 15% après 5 ans
- Les données sont limitées quant au risque thromboembolique **PENDANT** l'anticoagulation (*breakthrough event*)

LE CAS DE L'EMBOLIE PULMONAIRE

- Diagnostic difficile : symptômes variables et non spécifiques
- Risque relié au fait de **manquer** ce diagnostic :
 - Morbidité et mortalité élevées
- Risques reliés aux **investigations** :
 - Irradiation
 - Néphropathie de contraste / IR
 - Coûts
- Scores cliniques ne s'appliquent pas aux patients anticoagulés



Question clinique

*Chez les patients **anticoagulés**, quel est le risque de thromboembolie veineuse et quels sont les **facteurs de risque associés**?*

*Je suspecte un événement thromboembolique chez mon patient et je constate qu'il est anticoagulé...
suis-je rassuré?*

Decorative dashed lines in the bottom right corner of the slide.

Méthodologie

Recherche **PubMed + Trip Database** :

MESH : « Thromboembolism » OR « Venous Thromboembolism » OR
« Pulmonary Embolism » **AND** « Anticoagulant » **AND** « Recurrence » OR
« Anticoagulant/adverse effects »

Ajout de **mots-clés** (titre): recurren*, despite, during

Critères d'inclusion :

- Adultes
- Études cliniques et méta-analyses
- Date de publication < 10 ans
- Tous anticoagulants confondus

355 résultats

4 résultats..!

Critères d'exclusion :

- Ne répond pas à la question
- Récurrence **après** arrêt d'anticoagulant
- Étude restreinte à cohorte précise (ex. cancer)
- Comparaison type d'anticoagulant

Méthodologie

Autres stratégies de recherche*:

- Bibliographie des articles choisis
- Google Scholar – articles citant articles choisis
- Indication de l'anticoagulation dans mots-clés recherchés (ex. FA)

6 articles supplémentaires = 10!

Élimination des articles moins pertinents : petite population, s'appliquant moins en 1^{ère} ligne, etc.

5 articles choisis



*Avec l'aide de Monique Clar, bibliothécaire UdeM

Article 1 – Khan (Août 2021)



ORIGINAL ARTICLE

Long-term risk of recurrent venous thromboembolism among patients receiving extended oral anticoagulant therapy for first unprovoked venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis

Faizan Khan^{1,2}   | Tobias Tritschler³  | Miriam Kimpton^{2,4} | Philip S. Wells^{2,4} | Clive Kearon⁵ | Jeffrey I. Weitz⁵ | Harry R. Büller⁶ | Gary E. Raskob⁷ | Walter Ageno⁸ | Francis Couturaud⁹  | Paolo Prandoni¹⁰ | Gualtiero Palareti¹⁰  | Cristina Legnani¹⁰  | Paul A. Kyrle¹¹ | Sabine Eichinger¹¹ | Lisbeth Eischer¹¹ | Cecilia Becattini¹² | Giancarlo Agnelli¹² | Maria Cristina Vedovati¹² | Geert-Jan Geersing¹³ | Toshihiko Takada¹³ | Benilde Cosmi¹⁴ | Drahomir Aujesky³ | Letizia Marconi¹⁵ | Antonio Palla¹⁵ | Sergio Siragusa¹⁶ | Charlotte A. Bradbury¹⁷  | Sameer Parpia¹⁸  | Ranjeeta Mallick² | Anthonie W. A. Lensing¹⁹ | Martin Gebel¹⁹ | Michael A. Grosso²⁰ | Minggao Shi²⁰ | Kednapa Thavorn^{1,2} | Brian Hutton^{1,2} | Gregoire Le Gal^{2,4} | Marc Rodger^{2,21}  | Dean Fergusson^{1,2,4} 

Article 1 – Khan (2021)

Type d'étude	Méta-analyse regroupant 26 études (ERC et études de cohorte prospectives)
Cadre	Recherche via Medline, Embase et Central jusqu'à juillet 2021 Études de 2001 à 2020
Population	15 603 sujets : patients ayant eu un 1 ^{er} épisode de TEV non provoquée ou provoquée par facteur de risque mineur ou transitoire
Intervention	Anticoagulation prolongée (12 mois à 5 ans), après 3 mois de base : <ul style="list-style-type: none">• Anticoagulants oraux directs (AOD)• Antagoniste de la vitamine K (Warfarine)
Issues	Incidence de TEV récurrente ou d'EP fatale
Analyse	Calcul d'incidences par 100 personnes-années Mesure d'hétérogénéité Risque de biais

Article 1 – Khan (2021)

RÉSULTATS

- TEV récurrente : **7,1%** sur 5 ans
- Incidence plus importante dans les **2 premières années**
- EP fatale de **1,2%** sur 5 ans - Létalité de **5%**

Risque de biais **faible**
Hétérogénéité :
Modérée (TEV récurrente)
Faible (EP fatale)

TABLE 2 Incidence of recurrent venous thromboembolism

Intervals of follow-up during extended Anticoagulation	Events, n			Event rate per 100 person-years (95% CI)	
	Recurrent VTE	Fatal PE ^a	Person-years	Recurrent VTE	Fatal PE ^a
Overall (entire follow-up)	171	3	11 631	1.41 (1.03-1.84)	0.09 (0.04-0.16)
Year 1	124	2	9204	1.46 (1.11-1.86)	0.10 (0.04-0.17)
Year 2	35	0	1604	1.90 (0.89-3.28)	0.0 (0.0-0.23)
2-year cumulative incidence, (95% CI)				3.3% (2.0%-5.1%)	0.1% (0.1%-0.4%)
Years 3-5	12	1	823	1.32 (0.34-2.92)	0.38 (0.0-1.41)
5-year cumulative incidence, (95% CI)				7.1% (3.0%-13.2%)	1.2% (0.4%-4.6%)

Article 1 – Khan (2021)

RÉSULTATS

- Pas de différence significative entre **Warfarine** et **anticoagulants oraux directs (AOD)**
 - **Données insuffisantes** pour estimer incidence TEV après > 1 an d'anticoagulation avec AOD

TABLE 3 Incidence of recurrent venous thromboembolism according to type of anticoagulant

Intervals of follow-up during extended anticoagulation	Events, n		Person-years	Event rate per 100 person-years (95% CI)	
	Recurrent VTE	Fatal PE		Recurrent VTE	Fatal PE
Vitamin K antagonists^{a,b}					
Overall (entire follow-up)	135	2	7995	1.55 (1.01-2.20)	0.10 (0.03-0.18)
Year 1	88	1	5600	1.73 (1.19-2.38)	0.11 (0.04-0.21)
Year 2	35	0	1571	1.92 (0.85-3.80)	0.0 (0.0-0.23)
2-year cumulative incidence, (95% CI)				3.6% (2.0%-6.1%)	0.1% (0.0%-0.4%)
Years 3-5	12	1	823	1.32 (0.34-2.92)	0.38 (0.0-1.41)
5-year cumulative incidence, (95% CI)				7.4% (3.0%-14.1%)	1.2% (0.1%-4.6%)
Direct oral anticoagulants^a					
Overall (entire follow-up)	36	1	3636	1.08 (0.77-1.44)	0.09 (0.02-0.21)
Year 1	36	1	3603	1.09 (0.77-1.45)	0.09 (0.02-0.21)

Article 1 – Khan (2021)

FORCES	LIMITES
<ul style="list-style-type: none">• Méta-analyse• Taille de l'échantillon• Analyse selon type d'anticoagulant• Suivi à long terme	<ul style="list-style-type: none">• Validité externe : tous des sujets ayant déjà eu un événement• Pas de données sur récurrence précoce (< 3 mois)• Pas d'analyse des facteurs de risque

On retient :

- Risque de récurrence faible, mais significatif - **1,4%/an**
- Risque plus élevé dans les **premières années** après l'événement initial

Warfarine
Anticoagulants oraux directs

Article 2 – Marconi (2016)

Observational Study

Medicine®

OPEN

Five-year follow-up of pulmonary embolism under anticoagulation

The PISA-PEET (Pulmonary Embolism Extension Therapy) study

Letizia Marconi, MD, PhD, Laura Carrozzi, MD, PhD, Ferruccio Aquilini, BS, Alessandro Celi, MD, PhD, Francesco Pistelli, MD, PhD, Antonio Palla, MD*

Article 2 – Marconi (2016)

Type d'étude	Étude de cohorte prospective
Cadre	Sujets recrutés à partir d'un hôpital universitaire (Pise, Italie) Suivi de 2001 à 2005
Population	361 sujets : patients ayant eu diagnostic d'EP pour lesquels une AC prolongée est recommandée* (après un minimum de 12 mois) Âge moyen 70 ans / Non provoquée 70% / Cancer 22%
Intervention	Anticoagulation x 5 ans : <ul style="list-style-type: none">• Antagoniste de la vitamine K (Warfarine) – 74%• Héparine de bas poids moléculaire (HBPM) – 26%
Issues	<ul style="list-style-type: none">• Récurrence d'embolie pulmonaire (totale et fatale)• Mortalité toutes causes
Analyse	Calculs de taux d'incidence et taux de mortalité Analyse multivariée selon variables mesurées

*EP non provoquée, ATCD d'EP, cancer actif, FA ou maladie chronique causant immobilisation

Article 2 – Marconi (2016)

RÉSULTATS

- Incidence cumulative de **12,2%** sur 5 ans
 - Plus élevé dans la 1^{ère} année
 - Mortalité 2^e demeure stable (Létalité **38%**)
- 56% sous Warfarine – 44% HBPM

Pertes au suivi = 18%

• Facteurs associés :

- Âge
- Femme
- TPP au dx
- *Pas néo*

Table 3

Risk factors for all-cause mortality, recurrence, and fatal recurrence.

Variables	Death (n = 109)		Recurrence (n = 34)		Fatal recurrence (n =13)	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Age	1.05 (1.03–1.07)	<0.001	1.04 (1.00–1.08)	0.029	1.14 (1.05–1.23)	0.001
Gender (female)	0.90 (0.61–1.32)	0.577	2.16 (1.02–4.57)	0.045	4.01 (0.87–18.53)	0.075
Cancer	1.85 (0.92–3.72)	0.084	0.66 (0.17–2.62)	0.556	0.69 (0.55–8.72)	0.776
Previous VTE	0.68 (0.28–1.61)	0.376	1.06 (0.26–4.30)	0.936	0.95 (0.07–12.51)	0.968
Associated DVT at diagnosis	0.76 (0.48–1.21)	0.253	2.47 (1.23–4.98)	0.011	1.37 (0.40–4.69)	0.613
Cardiovascular comorbidity	0.79 (0.51–1.22)	0.287	1.05 (0.46–2.40)	0.917	0.57 (0.14–2.27)	0.428
Unprovoked PE	1.46 (0.74–2.90)	0.279	0.98 (0.30–3.20)	0.978	0.81 (0.13–5.21)	0.826

Article 2 – Marconi (2016)

FORCES	LIMITES
<ul style="list-style-type: none">• « Real life study », pas de critères d'exclusion• Suivi à long terme	<ul style="list-style-type: none">• Taille de l'échantillon• Pas de groupe contrôle• Validité externe : AC prolongée indiquée = risque d'emblée + élevé• Pas de données sur récurrence précoce (< 1 an)• Pas d'AOD

On retient :

- Risque d'environ **2,4%/an** chez population déjà plus à risque
- Risque plus élevé dans les premières années
- Attention chez les **personnes âgées** et **femmes**

Warfarine
HBPM

Article 3 – Eichinger (2020)

Thrombosis Research 195 (2020) 209–214



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Thrombosis Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/thromres



Full Length Article

Recurrent venous thromboembolism during anticoagulation with edoxaban or warfarin: A post hoc analysis of the Hokusai-VTE trial

Sabine Eichinger^{a,*}, Min Lin^b, Minggao Shi^b, Michael A. Grosso^b, Paul A. Kyrle^a

^a Dept. of Medicine I, Medical University of Vienna, Austria

^b Daiichi-Sankyo Pharma Development, Basking Ridge, NJ, United States of America



Article 3 – Eichinger (2020)

Type d'étude	Étude de cohorte rétrospective (<i>post hoc analysis</i>)
Cadre	Données provenant de l'étude Hokusai-VTE (NEJM, 2013) : ERC double-aveugle comparant Warfarine vs Edoxaban après une TEV
Population	8240 sujets ayant eu EP ou TPP Âge moyen 56 ans / 57% H / Non provoquée 65% / 40% EP* Exclusion : cancer actif, IR sévère, utilisation AINS, ASA ou DTAP
Intervention	Anticoagulation minimum 3 mois jusqu'à 12 mois : <ul style="list-style-type: none">• Edoxaban• Warfarine
Issues	<ul style="list-style-type: none">• Récurrence de TEV• EP fatale
Analyse	ERC : Intention de traiter Calcul de risque, courbe Kaplan-Meier

*Presque la moitié avec EP extensive

Article 3 – Eichinger (2020)

RÉSULTATS

- **1,8%** de récurrence pour durée médiane 8,9 mois
 - Létalité de **15,6%**
- 54% des récurrences dans les **30 premiers jours**
- Pas de différence significative entre **Edoxaban** (1,6%) vs **Warfarine** (1,9%)

Pertes au suivi = 4%

• Facteurs de risque :

- ProBNP élevé et dysfonction ventriculaire D
- Pas de différence : âge, sexe, IMC, ATCD TEV, contraceptifs oraux
- FDR de récurrence **précoce** et de **mortalité** : hommes, obésité

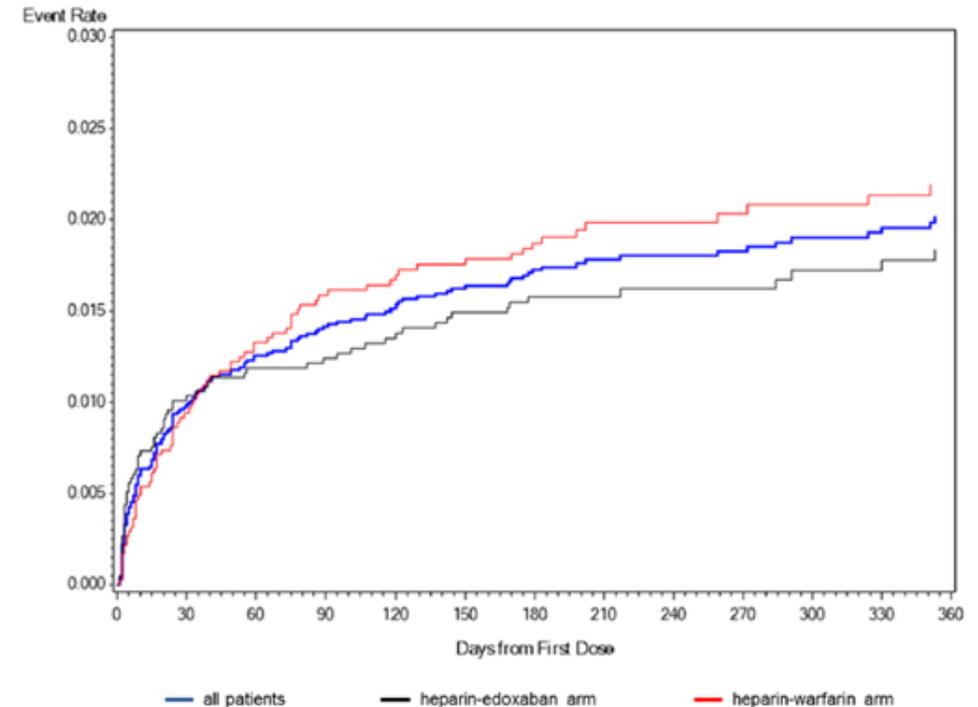


Fig. 1. Kaplan-Meier curve for all recurrent venous thromboembolic events during the anticoagulation period.

Article 3 – Eichinger (2020)

FORCES	LIMITES
<ul style="list-style-type: none">• Taille de l'échantillon• Données provenant d'un ERC de qualité• Anticoagulants oraux directs	<ul style="list-style-type: none">• Étude rétrospective• Validité externe : sujets assez malades (EP extensive, dysfonction ventriculaire)• Suivi plus court

On retient :

- Risque de récurrence d'environ **2%/an**
- Risque plus élevé dans le premier mois après événement initial
- Attention chez les **hommes en surpoids** (mortalité)

Edoxaban
Warfarine

Article 4 – Rohla (2018)

Open access

Research

BMJ Open Risk factors for thromboembolic and bleeding events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the prospective, multicentre observational PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF)

Miklos Rohla,^{1,2} Thomas W Weiss,^{2,3} Ladislav Pecen,⁴ Giuseppe Patti,⁵ Jolanta M Siller-Matula,⁶ Renate B Schnabel,⁷ Richard Schilling,⁸ Dipak Kotecha,⁹ Markus Lucerna,¹⁰ Kurt Huber,^{1,3} Raffaele De Caterina,¹¹ Paulus Kirchhof⁹

Article 4 – Rohla (2018)

Type d'étude	Étude de cohorte prospective
Cadre	2 cohortes de patients avec FA dans 461 centres de 7 pays européens Entre 2012 et 2015 – Durée du suivi de 1 an
Population	8 466 sujets avec FA documentée dans la dernière année Pas de critères d'exclusion sauf si <i>données manquantes pour issues/variables</i> Âge moyen 72 / 60% H
Intervention	<ul style="list-style-type: none">• Antagoniste de la vitamine K (Warfarine)• AOD : Rivaroxaban (Xarelto) > Apixaban (Eliquis) > Dabigatran (Pradaxa)
Issues	Événements thromboemboliques : <ul style="list-style-type: none">• AVC/ICT• Embolie systémique : thrombose veineuse et <i>artérielle</i>, EP
Analyse	Analyses multivariées pour déterminer prédicteurs des issues AUC

Article 4 – Rohla (2018)

RÉSULTATS

- Incidence **annuelle** d'événements emboliques
 - Cohorte 1 (7% AOD) : 2% AVC/ICT – **0,51% embolie systémique**
 - Cohorte 2 : (**100% AOD**) : 1,6% AVC/ICT – **0,19% embolie systémique**

Données manquantes
pour 1933 sujets = **27%**

Facteurs de risque associés au risque T-E :

Table 3 Risk factors associated with thromboembolic events (PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation derivation cohort)

Variable	OR	95% CI	P value	Score
Abnormal liver function*	2.86	1.24 to 6.63	0.0141	2
Labile INR†	2.83	1.83 to 4.38	<0.0001	2
Drugs‡	2.41	1.58 to 3.69	<0.0001	1
Prior stroke/TIA/thromboembolic event	2.79	1.81 to 4.28	<0.0001	2
Heart failure	2.20	1.45 to 3.33	0.0002	1
Age ≥75 years	1.53	1.00 to 2.33	0.0482	1

Tous validés avec
AOD (sauf INR)

Article 4 – Rohla (2018)

FORCES	LIMITES
<ul style="list-style-type: none">• Taille de l'échantillon• Patients en majorité sans ATCD T-E• Bonne représentation des anticoagulants oraux directs	<ul style="list-style-type: none">• Biais de sélection?• Inclusion des thromboses artérielles → surestimation de l'incidence + possible influence sur FDR

**Anticoagulants
oraux directs
Warfarine**

On retient :

- Risque thromboembolique **très faible** : **0,2% (AOD)** à **0,5% (Warfarine)** par année
- Donc semble + faible chez des sujets sans ATCD thromboembolique
- Attention chez **patients âgés**, **ATCD T-E**, **AINS** ou **ASA**, **atteinte hépatique** ou **IC**

Article 5 – Palla (2010)

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 8: 68–74

DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03647.x

ORIGINAL ARTICLE

The clinical course of pulmonary embolism patients anticoagulated for 1 year: results of a prospective, observational, cohort study

A. PALLA,* C. RIBAS,* G. ROSSI,† P. PEPE,† L. MARCONI* and P. PRANDONI‡

**Section of Respiratory Disease, Cardio Thoracic and Vascular Department; University of Pisa, Pisa; †Unit of Epidemiology and Biostatistics, Clinical Physiology Institute, CNR, G. Monasterio Foundation, Pisa, Massa; and ‡Department of Cardiothoracic and Vascular Sciences, Padua University, Padua, Italy*

Article 5 – Palla (2010)

Type d'étude	Étude de cohorte prospective
Cadre	EP confirmée entre 2001 et 2005. Pas critères exclusion Scinti V/Q au baseline pour calcul score de sévérité Durée de suivi : 1 an
Population	497 patients avec EP confirmée (incluant EP sévère et choc) Âge moyen : 68,9 / Non provoquée 43% / Sévérité élevée 30% / Cancer 26% / Comorbidités cardiopulmonaires 33%
Intervention	Antagoniste de la vitamine K (Warfarine)
Issues	Récurrence d'EP, mortalité
Analyse	Calcul de taux annuels + létalité Courbe Kaplan-Meier

Article 5 – Palla (2010)

RÉSULTATS

- EP récurrente : **9,6%** sur 1 an
 - Létalité **75%** (!!)
- **81%** des récurrences dans les 10 jours suivant le dx d'EP
 - Seulement 4% entre 6 et 12 mois

FACTEURS DE RISQUE	
Dyspnée persistante sévère	HR 3,8 (2,0-7,0)
<i>Perfusion defect score</i> élevé	HR 4,7 (2,6-8,5)
Comorbidités cardiopulmonaires	HR 3,6 (1,4-9,4)

Article 5 – Palla (2010)

FORCES	LIMITES
<ul style="list-style-type: none">« Real life study », pas de critères d'exclusion (aussi une limite)	<ul style="list-style-type: none">Pas de groupe contrôleValidité externe : tous des sujets ayant déjà eu un événement + inclusion de patients instables et très maladesPas d'anticoagulants oraux directs

On retient :

- Risque de récurrence à 1 an peut aller jusqu'à **10%** chez une population comorbide sous **Warfarine**
- Attention en présence de : **dyspnée récurrente, épisode initial sévère, comorbidités CP**

Warfarine

Résumé des résultats

Étude	Type d'étude	Population	Type d'anticoagulant	Résultat
Khan et al. (2021)	Méta-analyse	N = 15 603 Sujets avec 1 ^{er} épisode de TEV	Warfarine Anticoagulants oraux directs	Sur 5 ans : 7,1% TEV / 1,3% EP fatale Risque/an = 1,4%
Marconi et al. (2016)	Étude cohorte prospective	N = 361 Sujets avec EP	Warfarine (surtout) HBPM	12,2% d'EP récurrente sur 5 ans Risque/an = 2,4%
Eichinger et al. (2020)	Étude cohorte rétrospective	N = 8240 Sujets avec EP ou TPP	Edoxaban Warfarine	1,8% de TEV sur 9 mois Risque/an ≈ 2%
Rohla et al. (2018)	Étude cohorte prospective	N = 8466 Sujets avec FA	Anticoagulants oraux directs Warfarine	0,19% embolie <i>systemique</i> – AOD 0,51% - Warfarine + AOD Risque/an = 0,19 à 0,5%
Palla et al. (2009)	Étude cohorte prospective	N = 497 Sujets avec EP	Warfarine	9,6% d'EP récurrente en 1 an Risque/an = 9,6%

Discussion



Études en général de **faible qualité** : études observationnelles, absence de groupe contrôlé, pertes au suivi



Validité externe : plupart des études portant sur patients ayant déjà eu un événement thromboembolique = **risque d'emblée plus élevé**



Facteurs de risque : peu de constance dans choix de variables et résultats



Mauvaise représentation des **anticoagulants oraux directs**

Discussion et conclusion

Risque faible mais significatif de thromboembolie veineuse sous anticoagulation

- **1,4 à 9,6% par an** chez les patients anticoagulés pour **TEV**
- **0,2 à 0,5% par an** chez patients anticoagulés pour **AUTRE RAISON** (majorité sans ATCD) = proche du risque de la population générale

Risque annuel tend à diminuer avec le temps

Possible plus élevé avec Warfarin vs AOD

Facteurs de risque :

- **ATCD positif** – encore plus si événement initial sévère
- **Âge avancé**
- Dyspnée persistante
- Comorbidités cardiaques ou pulmonaires
- Atteinte hépatique
- Prise concomitante AINS ou ASA

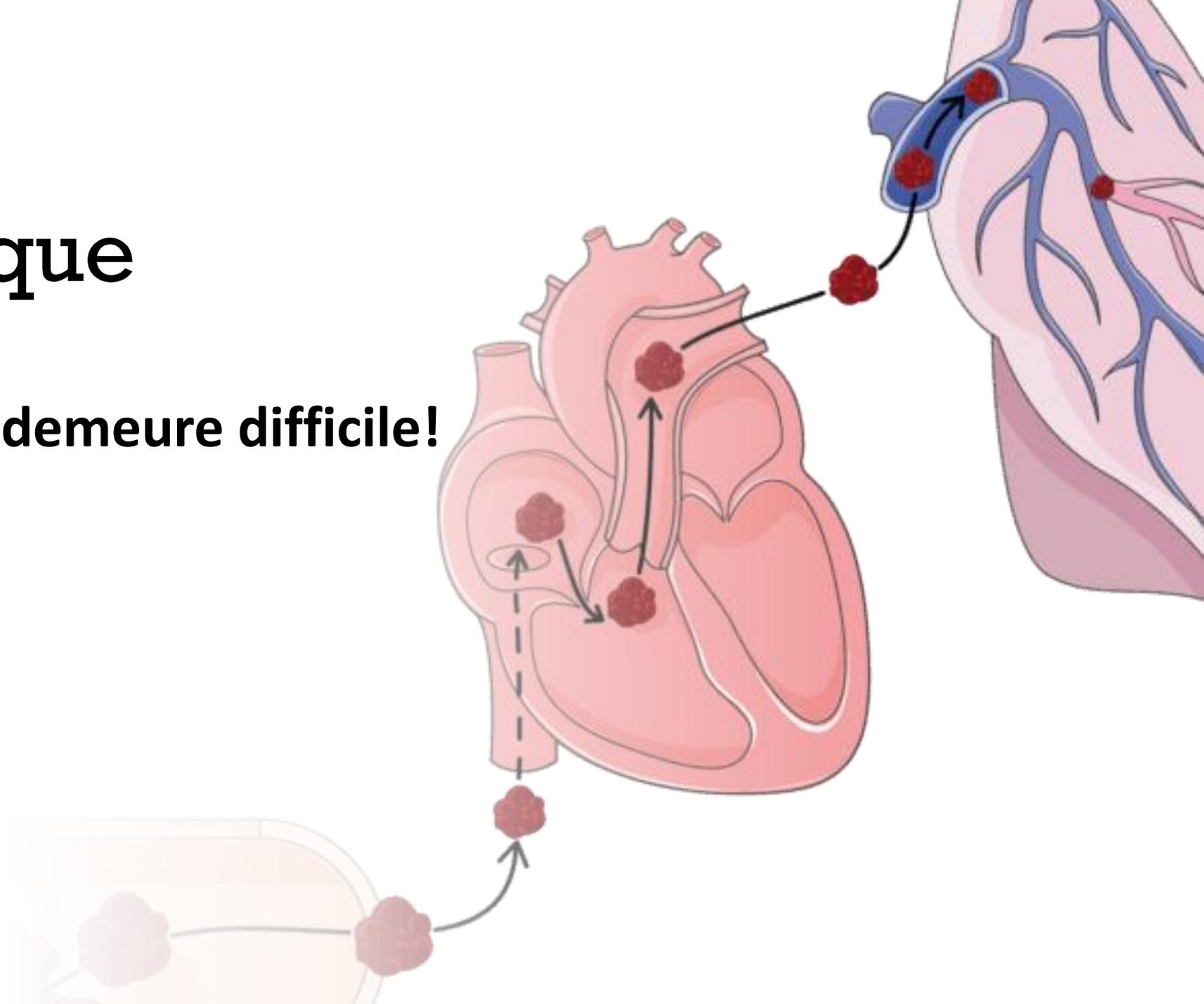
Autres facteurs

- Cancer
- Enjeux de médication :
adhérence, prise adéquate

Pour la pratique

Situation clinique qui demeure difficile!

- Jugement clinique
- Gestion du risque
- Intuition



Remerciements

- **Superviseurs** : Dr Karazivan et Dr Castonguay
- **Bibliothécaire** : Mme Monique Clar
- Pour leur avis sur la question :
 - Dr Boisvert, urgentologue
 - Dr Champagne, R5 hémato

Bibliographie

- Khan, F., Tritschler, T., Kimpton, et al. (2021). Long-term risk of recurrent venous thromboembolism among patients receiving extended oral anticoagulant therapy for first unprovoked venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 19(11), 2801–2813. <https://doi.org/10.1111/jth.15491>
- Marconi L, Carrozzi L, Aquilini F, et al. Five-year follow-up of pulmonary embolism under anticoagulation: The PISA-PEET (Pulmonary Embolism Extension Therapy) study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(34):e4364. doi: 10.1097/MD.0000000000004364. PMID: 27559946; PMCID: PMC5400312.
- Eichinger, S., Lin, M., Shi, et al. (2020). Recurrent venous thromboembolism during anticoagulation with edoxaban or warfarin: A post hoc analysis of the Hokusai-VTE trial. *Thrombosis research*, 195, 209–214. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.028>
- Rohla, M., Weiss, T. W., Pecun, L., et al. (2019). Risk factors for thromboembolic and bleeding events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the prospective, multicentre observational PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *BMJ open*, 9(3), e022478. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022478>
- Palla, A., Ribas, C., Rossi, G., et al. (2010). The clinical course of pulmonary embolism patients anticoagulated for 1 year: results of a prospective, observational, cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 8(1), 68–74. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03647.x>
- Robertson, L., Yeoh, S. E., & Ramli, A. (2017). Secondary prevention of recurrent venous thromboembolism after initial oral anticoagulation therapy in patients with unprovoked venous thromboembolism. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD011088. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011088.pub2>
- Schulman S. (2017). How I treat recurrent venous thromboembolism in patients receiving anticoagulant therapy. *Blood*, 129(25), 3285–3293. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-742304>
- Thrombose Canada (Septembre 2021). *Thromboembolie veineuse : Durée du traitement*. <https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/#>