

Accidents des traitements anticoagulants oraux

I. Elalamy

Les accidents hémorragiques imputables aux antivitamines K (AVK) représentent la première cause d'accident iatrogène, responsable de près de 20 000 hospitalisations/an en France avec une incidence d'épisodes hémorragiques graves de 5/100 patients-année et d'accidents mortels de 1/100 patients-année. L'incidence des hémorragies intracérébrales est d'environ 0,5 % année/patient. Cette fréquence augmente particulièrement chez les patients de plus de 75 ans et lorsque l'international normalized ratio (INR) est supérieur à 3. La tendance récente de recommander une hypocoagulation plus modérée et l'utilisation largement admise de l'INR permettent un meilleur contrôle biologique. Le bon usage des AVK passe par une évaluation du meilleur rapport bénéfice/risque et par le respect des indications validées. La durée du traitement doit aussi être adaptée au niveau de risque thrombotique. La réalisation d'une stratégie de stratification du risque de récurrence ou d'hémorragie préalable à l'instauration du traitement combinée à une éducation adéquate du patient devraient permettre d'optimiser l'usage de ce traitement potentiellement dangereux.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Anticoagulants ; AVK ; Hémorragies ; INR

Plan

■ Introduction	1
■ Hémorragies	1
Incidence	1
Facteurs de risque	2
Évaluation du risque hémorragique	2
Correction d'un surdosage en antivitamines K	2
Surveillance des traitements par les antivitamines K	4
■ Nécrose cutanée	4
■ Foetopathies	4
■ Autres accidents	5
■ Conclusion	5

■ Introduction

Les antivitamines K (AVK) sont des anticoagulants oraux utilisés depuis plus d'un demi-siècle dans la prévention et le traitement des accidents thromboemboliques [1] (Tableau 1). Bien que leur efficacité soit largement reconnue, leur maniement en apparence facile reste encore délicat compte tenu des nombreuses interactions médicamenteuses, des variations interindividuelles liées au régime alimentaire et à la compliance plus ou moins effective du patient. Chez un patient traité, la prise d'AVK expose à deux risques principaux :

- l'hémorragie liée à un surdosage ;
- la thrombose liée à un sous-dosage.

Ceci souligne l'importance de la surveillance biologique et de l'équilibre de l'hypocoagulation induite par un tel traitement.

■ Hémorragies

Incidence

En France, plus de 600 000 personnes sont sous traitement AVK, soit près de 1 % de la population. Dans les deux tiers des cas, il s'agit d'une pathologie cardiaque (valvulopathies, troubles du rythme, syndromes coronariens) et dans un tiers des cas, de la prise en charge d'une maladie thromboembolique veineuse.

Les accidents hémorragiques imputables aux AVK représentent la première cause d'accident iatrogène responsable de près de 20 000 hospitalisations/an en France avec une incidence d'épisodes hémorragiques graves de 4,9/100 patients-année et d'accidents mortels de 0,8/100 patients-année [2].

Aux États-Unis, sur plus de 2 millions de sujets traités, la mortalité par accidents hémorragiques est estimée à 1 % [1]. Une étude rétrospective sur 530 patients montre une incidence de 2,7 % de décès par hémorragie par année de traitement [3]. Cette fréquence est bien plus élevée que celle observée dans les travaux plus récents. Ainsi, dans l'étude italienne ISCOAT, les auteurs rapportent une incidence hémorragique bien plus faible que celle de la littérature (0,25 % patients-année d'accident fatal, 1,1 % patients-année d'accident majeur et 6,2 % patients-année d'accident mineur) pour une efficacité antithrombotique comparable (3,6 % patients-année de récurrence) [4]. L'*international normalized ratio* (INR) moyen recherché a permis de définir deux groupes de patients : INR inférieur à 2,8 dans le groupe faible intensité ($n = 1\ 381$; $1,8 > \text{INR} \leq 2,8$) et INR supérieur à 2,8 dans le groupe forte intensité ($n = 630$; $2,8 > \text{INR} < 4,5$). Les accidents hémorragiques sont significativement plus fréquents dans le groupe à INR supérieur à 2,9 ($p < 0,05$). Ils sont le plus souvent mineurs (épistaxis, gingivorragies, hémorragies urogénitales), survenant dans plus de 30 % des cas au cours des trois premiers mois et ils ont une valeur d'alerte. On ne parle d'accident hémorragique majeur qu'en cas de localisation intracrânienne ou

Tableau 1.

Antivitamines K disponibles en France et leurs principales caractéristiques.

Molécules	Dose/comprimé (mg)	Posologie moyenne (mg/j)	Demi-vie (h)	Durée d'action (j)
Demi-vie courte				
Acénocoumarol <i>Sintrom</i> [®]	1 ou 4	2-10	8-9	2-4
Demi-vie longue				
Tioclomarol <i>Apegmone</i> [®]	4	4-8	21	2-3
Fluindione <i>Préviscan</i> [®]	20	20-40	30	2
Warfarine <i>Coumadine</i> [®]	2 ou 10	2-15	35-45	4-5

Tableau 2.

Patients à risque hémorragique accru sous antivitamines K.

Âge supérieur à 75 ans
Hypertension artérielle mal contrôlée
Artériopathie évolutive
Prise concomitante d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens
Polythérapie (plus de trois médicaments associés)
Traitement prolongé
Antécédent d'accident vasculaire cérébral
Antécédent d'hémorragie digestive
Infarctus du myocarde récent
Hématocrite < 30 %
Créatininémie > 130 µmol/l
Diabète
Atteinte hépatique (alcool)
Mauvaise éducation du patient et/ou non-compliance au traitement
INR élevé (> 4)

INR : *international normalized ratio*.

rétropéritonéale, l'origine principale des saignements étant digestive, ou d'événement nécessitant une transfusion globulaire.

Dans une revue récente de la littérature, il apparaît que l'incidence annuelle des accidents hémorragiques fatals varie de 0 à 4,8 % et celle des hémorragies majeures de 2,4 à 8,1 % alors que les hémorragies mineures sont rapportées chez près de 15 % des patients [5].

Facteurs de risque

Les facteurs de risque hémorragiques sous AVK sont de mieux en mieux identifiés (Tableau 2). L'âge est le facteur le plus important avec une augmentation du risque d'hémorragie majeure de près de 50 % par décennie au-delà de 40 ans. Compte tenu des modifications pharmacocinétiques et de la diminution de la clairance des AVK, les doses nécessaires chez les sujets de plus de 75 ans sont réduites de moitié par rapport à celles des patients de 35 ans [6]. Il apparaît que le risque hémorragique annuel des sujets de plus de 75 ans passe de 1,6 % avec un INR à 1, à 5 % en cas d'INR à 2,5 et à 50 % avec un INR à 4. Le risque individuel hémorragique doit donc être systématiquement évalué lors de la mise en route du traitement. Dans l'étude ISCOAT, l'incidence accrue liée à l'âge et à l'intensité du traitement était confirmée [4] :

- > 70 ans : 10,5/100 années-patients ;
- 70 ans : 6/100 années-patients ;
- INR 2,2-2,9 : 4,8/100 années-patients ;
- INR 3-4,4 : 9,5/100 années-patients ;
- INR 4,5-6,9 : 40,5/100 années-patients ;
- INR > 7 : 200/100 années-patients.

Une récente étude prospective sur 360 patients ayant une fibrillation auriculaire a montré que les paramètres les plus

importants restent le grand âge, le diabète et la polythérapie (plus de trois médicaments) qui reflètent en réalité une comorbidité plus complexe [7].

Les complications sont plus fréquentes chez les patients peu compliants et ayant bénéficié d'une éducation insuffisante vis-à-vis de la surveillance du traitement.

Sur 2 à 3 millions de patients traités par AVK au long cours, 25 à 210 000 accidents hémorragiques majeurs sont répertoriés [8] ; 5 à 10 000 épisodes d'hémorragie intracérébrale (HIC) surviennent annuellement aux États-Unis et ce risque ne semble pas lié uniquement à l'âge ou à l'intensité de l'hypocoagulation [8, 9]. Ainsi, dans une très récente étude cas-contrôle, il a été confirmé que la leucoaraïose associée à l'antécédent d'accident vasculaire cérébral est un facteur de risque indépendant d'HIC avec un risque 13 fois supérieur [10]. Un autre facteur a également été proposé : le génotype APOE comme marqueur de l'angiopathie amyloïde cérébrale [11].

Évaluation du risque hémorragique

L'appréciation du risque hémorragique n'est pas la même selon l'indication et l'intensité du traitement anticoagulant, le type d'affection et la gravité des hémorragies. L'estimation de ce risque nécessite une évaluation correcte du bénéfice thérapeutique [12]. Dans cette optique, la standardisation de l'évaluation du risque hémorragique est proposée sous la forme d'un index de sévérité hémorragique [12]. Véritable algorithme basé sur des critères quantitatifs non subjectifs, le caractère aigu ou chronique de l'hémorragie et les conséquences de l'accident, cet index apparaît reproductible. Ainsi, il est de 2 % pour les accidents hémorragiques majeurs. L'incidence est différente selon l'intensité ou l'indication du traitement, le terrain et le type d'accident [13]. L'intensité du traitement anticoagulant est un élément prépondérant et il existe une zone frontière avec un INR compris entre 2 et 2,5. La période initiale du traitement anticoagulant (1 à 3 mois) est particulièrement sensible avec une incidence élevée d'accidents hémorragiques [1].

L'application de la règle des « 4 D » des auteurs anglo-saxons permet de minimiser ce risque : « dose » utilisée, médicaments associés (*drugs*), maladies associées ou intercurrentes (*disease*), variables « démographiques » (âge, sexe), sans omettre la compliance au traitement ni l'activité physique du patient qui peut favoriser les accidents hémorragiques post-traumatiques. La qualité de la surveillance clinique et biologique permet de réduire la fréquence des accidents hémorragiques. Il faut sensibiliser le patient sur la prise de médicament en vente libre tels que l'aspirine et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens qui sont particulièrement dangereux en association avec la warfarine.

Correction d'un surdosage en antivitamines K (Tableaux 3, 4)

En cas d'hypocoagulation trop importante, l'arrêt transitoire de l'AVK s'impose mais devant le risque hémorragique majeur en cas d'INR supérieur à 6, il est recommandé d'administrer de la vitamine K per os ou par voie parentérale [14]. Une étude

“ Points forts

Questions à considérer à la mise en place d'un traitement anticoagulant [5]

- L'indication d'un tel traitement est-elle définie (fibrillation auriculaire par exemple) ?
- Existe-t-il un risque hémorragique accru ou une contre-indication absolue avec ce traitement ?
- Les traitements associés et la comorbidité risquent-ils d'accroître le risque hémorragique ou d'interférer avec l'hypocoagulation souhaitée ?
- La compliance au traitement ou la régularité des contrôles biologiques de l'INR sont-ils un problème ?
- La surveillance clinique du patient en termes de rapport bénéfice antithrombotique et risque hémorragique est-elle régulière ?

Il faut suspecter un risque hémorragique accru devant l'apparition d'un saignement, même s'il semble mineur :

- gingivorragie importante
- épistaxis spontanée
- hémorragie conjonctivale
- hématurie
- ménométrorragies
- apparition d'hématomes (« ecchymoses étendues »)
- rectorragies ou présence de sang rouge dans les selles, méléna
- vomissements ou crachats sanglants
- saignement prolongé d'une plaie minime

D'autres signes fonctionnels peuvent faire suspecter un saignement occulte :

- asthénie croissante
- essoufflement ou dyspnée à l'effort
- pâleur inhabituelle
- céphalées résistantes aux antalgiques classiques
- malaise inexplicable

Tableau 3.

Conduite à tenir en cas d'international normalized ratio (INR) trop élevé [14].

INR compris entre 5 et 9
Suspendre le traitement
Reprendre le traitement AVK avec une posologie inférieure lorsque l'INR atteint la fourchette thérapeutique ou
Sauter une prise et administrer de la vitamine K orale (1 à 2,5 mg) en cas de risque hémorragique accru
Évaluation renforcée de l'INR
INR supérieur à 9
Suspendre le traitement
Administrer de la vitamine K orale (3 à 5 mg)
Évaluation renforcée de l'INR

AVK : antivitamines K.

Tableau 4.

Conduite pratique en cas de surdosage en Coumadine®.

INR > 6 sans saignement. Arrêt Coumadine® et administration de 2 mg de vitamine K par voie orale. Reprise à dose moindre dès que l'INR est < 3,5
INR > 5 avec saignement mineur. Arrêt Coumadine® et administration de 2 mg de vitamine K par voie orale. Reprise à dose moindre dès que l'INR est < 3,5
INR > 4 sans saignement. Arrêt Coumadine® et reprise à dose moindre dès que l'INR est < 3,5
Saignement mineur avec INR dans la zone thérapeutique. Rechercher une cause locale
Saignement majeur (SNC, digestif, rétropéritonéal, hématomes et hémoptysie...). Arrêt Coumadine®, administration de 10 mg de vitamine K par voie i.v. lente, Kaskadil® (concentrés de facteurs vitamino-K-dépendants) 20 à 30 UI/kg ou PFC (150 ml pour 10 kg de poids) sécurisé

INR : international normalized ratio ; PFC : plasma frais congelé ; SNC : système nerveux central ; IV : intraveineux.

randomisée a comparé l'efficacité de ces deux voies d'administration chez des patients asymptomatiques ayant un INR compris entre 4,5 et 10 recevant alors 1 mg de vitamine K per

os ($n = 26$) ou sous-cutané ($n = 25$) [15]. Il a été montré que la voie orale sublinguale est plus efficace que la voie sous-cutanée avec une correction rapide de l'INR le jour même de la substitution vitaminique.

Dans une autre étude, il apparaît que les recommandations des conférences de consensus nord-américaines concernant l'utilisation de la vitamine K orale en cas de surdosage en AVK et les modalités de prise en charge des patients à risque hémorragique élevé ne sont pas suivies en pratique par près de la moitié des centres interrogés [16]. Cela souligne l'hétérogénéité encore importante de la prise en charge des patients dans ce contexte, liée en partie au grade peu élevé (2C) des recommandations des conférences d'experts [14].

En cas d'INR particulièrement élevé et de difficultés pour le patient d'appliquer les recommandations thérapeutiques, l'hospitalisation est nécessaire.

En cas de risque vital, la correction par l'apport de concentrés en facteurs vitamine K-dépendants est préconisée (Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B : PPSB, Kaskadil® 20 à 30 UI/kg) [8]. La perfusion de plasma frais congelé sécurisé (150 ml/10 kg) ou de facteur VII activé (NovoSeven®) a été aussi rapportée dans certains cas [1].

En contexte chirurgical, l'attitude pratique à recommander doit prendre en compte à la fois le risque thrombotique inhérent à l'acte et/ou lié au terrain et le risque hémorragique per- et postopératoire [14] (Tableau 5) :

- maintien de l'INR entre 2 et 3 et assurance de l'hémostase locale sous contrôle de la vue pour des interventions du type extraction dentaire, biopsie cutanéomuqueuse, ponction sternale... ;
- arrêt du traitement AVK 2 ou 3 jours pour assurer un INR inférieur à 1,5 et relais possible sous couvert d'une héparinothérapie pour la prophylaxie antithrombotique en postopératoire immédiat en cas de chirurgie abdominale ou orthopédique ;
- arrêt du traitement AVK avec un relais par héparine arrêté en préopératoire (12 à 24 heures) mais repris en postopératoire en cas de chirurgie lourde associée à des antécédents thrombotiques récents.

Tableau 5.

Arrêt des antivitamines K (AVK) en cas de geste invasif [14].

Faible risque thromboembolique (ATE > 3 mois, AC par FA sans AVC)

- arrêt Coumadine® 4 jours avant chirurgie
- chirurgie lorsque l'INR est inférieur à 1,5
- prévention postopératoire des ATE si chirurgie à risque élevé par HNF ou HBPM *grade 2C*

Risque thromboembolique intermédiaire

- arrêt Coumadine® 4 jours avant chirurgie
- prévention préopératoire (2 jours avant) par HNF ou HBPM
- prévention postopératoire des ATE si chirurgie à risque élevé par HNF ou HBPM *grade 2C*

Risque thromboembolique élevé (ATE < 3 mois, prothèse mécanique en position mitrale, prothèse ancienne)

- arrêt Coumadine® 4 jours avant chirurgie
- HNF ou HBPM en préopératoire (2 jours avant) à doses « curatives »
- arrêt de l'héparine i.v. 5 heures avant la chirurgie, arrêt de l'HNF sous-cutanée ou HBPM 12 à 24 heures avant

Faible risque hémorragique : diminution des doses d'AVK pour obtenir un INR 1,3-1,5 permettant chirurgie gynécologique ou orthopédique, associée à des doses préventives d'HNF ou HBPM

Extractions dentaires possibles sans arrêt des AVK si faible risque hémorragique-gestes d'hémostase locale

- addition d'antifibrinolytiques en bain de bouche

Situations d'urgences

- urgence < 4-6 heures : concentrés de facteurs vitamino-K-dépendants Kaskadil® (PPSB)
- urgence > 4-6 heures : administration de vitamine K 1 à 5 mg, i.v., sous-cutanée, per os

AC : arythmie complète ; FA : fibrillation auriculaire ; AVC : accident vasculaire cérébral ; INR : *international normalized ratio* ; ATE : accident thromboembolique ; HNF : héparine non fractionnée ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; i.v. : intraveineux.

Surveillance des traitements par les antivitamines K

Pour la surveillance adéquate d'un traitement par AVK, il importe de bien connaître les modalités thérapeutiques (posologie, nombre de prises, observance, prise médicamenteuse associée...). La surveillance biologique du traitement doit se faire à l'aide de l'INR, rapport du temps de coagulation du malade sur le temps du témoin élevé à la puissance de l'indice de sensibilité international du réactif (ISI). Une hiérarchisation des zones thérapeutiques en fonction du contexte clinique a été adoptée de façon consensuelle [14]. L'hypocoagulabilité souhaitée se définit maintenant selon un schéma simple (Tableau 6). Le développement de cliniques des traitements anticoagulants dans les pays européens (Hollande, Italie, Espagne, Grande-Bretagne) et aux États-Unis, assurant la prise en charge complète du traitement, du prélèvement au rendu d'INR et au conseil thérapeutique, devrait autoriser la diminution d'un facteur 3 à 4 de la morbidité et de la mortalité liées à l'utilisation des traitements par AVK et une économie de 1 600 dollars/année/patient [18]. Bien que cela représente une économie potentielle de 1 milliard d'euros par an en France, ce système est difficilement applicable. Il s'agit en fait d'un véritable partenariat avec le médecin traitant, avec une structure de conseil pour l'ajustement des posologies par exemple. Ces cliniques constituent surtout une structure d'éducation pour le patient, d'expertise pour les traitements antithrombotiques, permettant la réalisation d'enquêtes épidémiologiques. L'éducation du patient reste en effet un objectif primordial. Trois études épidémiologiques mises en place par l'AFSSAPS en 2000 auprès de 195 pharmacies d'officine et de 436 laboratoires d'analyses biologiques ont permis de révéler la méconnaissance du traitement par les patients [2]. Ainsi, 98 % des patients connaissent la nécessité de la surveillance biologique et 76 % des patients ont lu la notice du médicament utilisé. Mais seulement 52 % connaissent les

Tableau 6.

International normalized ratio (INR) cibles des antivitamines K (AVK) : recommandations actuelles [14, 17].

Indications	INR
Prévention primaire des thromboses veineuses (chirurgie à haut risque thrombotique)	Cible : 2,5 (intervalle toléré : 2-3)
Traitement des thromboses veineuses et embolies pulmonaires	
Prévention des embolies systémiques en cas de :	
- prothèses valvulaires tissulaires	
- fibrillation auriculaire	
- infarctus aigu du myocarde	
- cardiopathie valvulaire	
Prothèses valvulaires mécaniques	Cible : 3 (intervalle toléré 2,5 à 3,5) pour les valves récentes aortiques à faible thrombogénicité
	Cible : 3,7 (intervalle toléré 3 à 4,5) pour les valves à plus forte thrombogénicité en particulier valves anciennes mitrales...
Embolies systémiques récidivantes	Cible : 3,7 (intervalle toléré 3 à 4,5)

risques dus à un surdosage ou à un traitement insuffisant, 60 % ne connaissent pas les signes de surdosage et 11 % des patients interrogés savent qu'il faut signaler leur traitement au médecin, au dentiste ou à leur biologiste. Alors que 48 % des biologistes ignorent l'indication des AVK pour leurs patients, il apparaît que près de la moitié des patients sont en dehors de la zone thérapeutique.

■ Nécrose cutanée

La nécrose cutanée est une complication rare des AVK avec une fréquence d'environ 0,1 %. Elle survient chez des patients entre le troisième et le septième jour de traitement et elle est généralement localisée dans les régions graisseuses (seins, cuisses, fesses). Ces lésions sont dues à un état d'hypercoagulabilité provoquée par la diminution plus rapide des taux de protéines C et S, les autres facteurs vitamino-K-dépendants à demi-vie plus longue (facteurs IX, X et II) étant moins abaissés. Cet accident est donc à redouter en cas de déficit homozygote en ces inhibiteurs physiologiques de la coagulation. Il peut survenir également chez les sujets déficitaires en antithrombine, présentant un lupus érythémateux disséminé ou en dehors de tout contexte clinique reconnu. Il convient donc, chez ces patients, d'utiliser un AVK de longue durée d'action à doses progressivement croissantes et de prolonger le relais de l'héparinothérapie pendant 10 jours jusqu'à l'obtention d'une hypo-coagulation stable en rapport avec l'indication établie [17].

■ Foetopathies

Un risque d'embryopathie associée aux AVK, capables de traverser le placenta, est maximum à la 6-12^e semaine de grossesse, contre-indiquant ainsi leur usage au début de grossesse. Différentes malformations sont décrites : agénésie nasale, atteinte des épiphyses, encéphalopathie, hémorragie fœtale... Ce risque tératogène diminue avec le terme de la grossesse, pouvant autoriser dans de rares cas l'usage des AVK de la 16^e à la 30^e semaine de grossesse. Les doses utilisées sont alors généralement plus faibles. Du fait du risque hémorragique en fin de grossesse, ce traitement reste aussi proscrit au moins

6 semaines avant l'accouchement. Un relais par une héparine standard ou une HBPM est généralement pratiqué dans ce contexte ^[19].

■ Autres accidents

Des accidents immunoallergiques (*rash* cutané, leucopénie, agranulocytose, hépatite cytolytique, insuffisance rénale aiguë) sont parfois observés avec la phénylindanedione et la fluindione. La survenue entre la quatrième et la sixième semaine d'un épisode fébrile associé à une éruption cutanée prurigineuse et extensive impose l'arrêt immédiat du traitement et un bilan hépato-hémato-rénal complet ^[14]. De rares cas de troubles digestifs (nausées, vomissements) ont été décrits avec les dérivés coumariniques.

■ Conclusion

L'utilisation actuelle des AVK montre la nécessité de l'adaptation du traitement au cas par cas. De plus, le respect des indications, indissociable d'une véritable éducation du patient (carnet de surveillance), permet une optimisation du rapport bénéfice/risque. Il semblerait que cette meilleure prise en charge de la surveillance des traitements par AVK réduise significativement la mortalité imputable à ce traitement avec des données plus récentes de l'ordre de 0,2 % et non de 1 % ^[5]. L'avenir d'un contrôle de la coagulation par le patient lui-même à l'aide d'appareils automatiques (home-tests) utilisant le sang capillaire ou veineux reste encore incertain. Dans cette attente, il faut organiser une surveillance biologique d'accès facile aux patients en évitant la nécessité de rendez-vous et les attentes prolongées lors du prélèvement sanguin. Cette simplification a été réalisée dans les centres spécialisés. Elle existe pratiquement de fait dans les grandes villes, en médecine libérale et dans de rares centres hospitaliers.



■ Références

- [1] Samama MM, Desnoyers PC. Bases pharmacologiques des traitements antithrombotiques. In: Samama M, Acar J, editors. *Traitements antithrombotiques*. Paris: Masson; 1993.
- [2] Dossier AVK sur le site de l'AFSSAPS : <http://agmed.sante.gouv.fr/hm/5/5704b.htm>.
- [3] Laubjerg J. Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1 010 treatments years in 551 outpatients. *J Intern Med* 1991;**229**:351-5.
- [4] Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAST). Italian study on complications of oral anticoagulant therapy. *Lancet* 1996;**348**:423-8.
- [5] Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GY. Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ* 2002;**325**:828-31.
- [6] American geriatrics society clinical practice committee. The use of oral anticoagulants (warfarin) in older people. American geriatrics Society guideline. *J Am Geriatr Soc* 2002;**50**:1439-45.
- [7] Wehinger C, Stollberger C, Langer T, Schneider B, Finsterer J. Evaluation of risk factors for stroke/embolism and of complications due to anticoagulant therapy in atrial fibrillation. *Stroke* 2001;**32**:2246-52.
- [8] Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;**119**(suppl1):108S-121S.
- [9] Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology* 1999;**53**:1319-27.
- [10] Smith EE, Rosand J, Knudsen BA, Hylek EM, Greenberg SM. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology* 2002;**59**:193-7.
- [11] Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000;**55**:947-51.
- [12] Sarasin FP, Bounameaux H. Duration of anticoagulant therapy after proximal deep vein thrombosis: a decision analysis. *Thromb Haemost* 1994;**71**:286-91.
- [13] Landefeld CS, Anderson PA, Goodnough LT, Moir TW, Hom DL, Rosenblatt MW, et al. The bleeding severity index: validation and comparison to other methods for classifying bleeding complications of medical therapy. *J Clin Epidemiol* 1989;**42**:711-8.
- [14] Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest* 2004;**126**(suppl 3):2045-335.
- [15] Crowther MA, Julian J, McCarty D, Douketis J, Kovacs M, Biagioni L, et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;**356**:1551-3.
- [16] Libby EN, Garcia DA. A survey of oral vitamin K use by anticoagulation clinics. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1893-6.
- [17] Schved JF, De Moerloose P, Jude B, Toulon P. Utilisation des antivitamines K en pratique médicale courante. *Sang Thromb Vaiss* 2000;**12**:26-39.
- [18] Lousberg TR, Witt DM, Beall DG, Carter BL, Malone DC. Evaluation of excessive anticoagulation in a group model health maintenance organization. *Arch Intern Med* 1998;**158**:528-34.
- [19] Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001;**119**(suppl1):122S-131S.

I. Elalamy, Maître de conférences des universités praticien hospitalier.
Service d'hématologie biologique, hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75020 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Elalamy I. Accidents des traitements anticoagulants oraux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-190-B-10, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com

