

## LES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES GRAVES SOUS ANTI-VITAMINES K. ETUDE DESCRIPTIVE ET PRONOSTIQUE

Y. Ben Ameer, O. Chaabane, I.Zairi, S. Longo, K.Battikh, ML.Slimane

Service de Cardiologie Hôpital Habib Thameur - Tunis.

Y. Ben Ameer, O. Chaabane, I.Zairi, S. Longo, K.Battikh, ML.Slimane

Y. Ben Ameer, O. Chaabane, I.Zairi, S. Longo, K.Battikh, ML.Slimane

LES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES GRAVES SOUS ANTI-VITAMINES K. ETUDE DESCRIPTIVE ET PRONOSTIQUE

HAEMORRHAGIC SERIOUS ACCIDENT IN ANTI-VITAMIN K DESCRIPTIVE STUDY AND PROGNOSTIC

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°11) : 169 - 172

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°11) : 169 - 172

### RÉSUMÉ

**Prérequis :** L'utilisation des antivitaminas K depuis plus de 50 ans, a largement fait la preuve de son intérêt : efficacité bien démontrée, coût faible. Toutefois, ces médicaments sont la cause de complications dont les plus fréquentes et les plus graves sont les accidents hémorragiques. L'évaluation du rapport bénéfice sur risque est nécessaire. Le but de notre étude est de déterminer les caractéristiques des patients hospitalisés pour hémorragie grave sous antivitaminas K et de déterminer les facteurs prédictifs de survenue de ces accidents.

**But du travail :** Etudier les caractéristiques des patients hospitalisés pour hémorragie grave sous antivitaminas K et déterminer les facteurs prédictifs de survenue de ces accidents.

**Méthodes :** Etude rétrospective de type cas témoin menée dans le service de cardiologie de l'hôpital Habib Thameur de Tunis durant la période allant de janvier 2001 à décembre 2006. Elle a concerné un groupe de 50 patients admis pour « hémorragie grave sous antivitaminas K ». Ce groupe a été comparé à un groupe témoin comprenant 100 patients traités par antivitaminas K et n'ayant jamais présenté d'hémorragie.

Les critères de gravité retenus sont les suivants : la localisation : intracérébrale, rétro péritonéale, articulaire, intra-oculaire avec cécité, musculaire, sous-cutanée si l'hématome est volumineux, hématurie, métorrhagie, hémorragie digestive (haute ou basse), hémoptysie, hémothorax, hémopéricarde ; la déglobulisation (chute de l'hémoglobine de 2g/dl ou plus) nécessitant ou non une transfusion ; la nécessité d'un geste hémostatique chirurgical ou endoscopique ; le transfert en réanimation ou le décès.

**Résultats :** L'âge moyen des patients était de  $55 \pm 14$  ans, le sexe ratio était de 0,85. La durée moyenne du traitement était de  $243 \pm 225$  semaines. Les indications les plus fréquentes étaient le trouble du rythme supra-ventriculaire (72%) et les valves mécaniques cardiaques (40%). Ces indications nous ont paru discutables chez 16% des patients. Un ou plusieurs facteurs favorisant l'accident hémorragique ont été retrouvés chez la moitié des patients, la première cause étant l'association médicamenteuse (20% des cas). L'hématurie était la complication la plus fréquente (28%). L'évolution a été favorable dans tous les cas. Une lésion organique sous jacente méconnue a été retrouvée chez 24% des patients.

La dysfonction hépatique et l'association médicamenteuse étaient dans notre étude des facteurs de risque de survenue d'hémorragie sous antivitaminas K. En analyse multivariée, l'association médicamenteuse était un facteur de risque indépendant (Odds ratio ajusté 4,9).

### SUMMARY

**Background:** The use of the antivitaminas K for more than 50 years, has largely been the proof of its interest: well shown effectiveness, weak cost. However, these drugs are the cause of complications of which most frequent and most serious are the hemorrhagic accidents. The evaluation of the benefit report/ratio on risk is necessary. The Goal of our study is to study the characteristics of the patients hospitalized for serious haemorrhage under antivitaminas K and to determine the predictive factors of occurred of these accidents.

**Purpose of the work:** study the characteristics of the patients hospitalized for grave bleeding under antivitaminas K and determine the predictive factors of arisen these accidents.

**Methods:** Retrospective study of pilot case type carried out in the service of cardiology of the hospital Habib Thameur of Tunis during the period going from January 2001 to December 2006. It related to a group of 50 patients admitted for "serious haemorrhage under antivitaminas K". This group was compared with a reference group including/understanding 100 patients treated by antivitaminas K and not having never presented a haemorrhage. The reserved criteria of gravity are the following ones: the location: intracérébrale, rétro péritonéale, articular, intra-ocular with blindness, muscular, subcutaneous if the nasty bruise is voluminous, hematurie, metrorragie, digestive bleeding (high or low), hemoptysie, hemothorax, hemopéricarde; The deglobulisation (fall of the haemoglobin of 2g / dl or more) requiring or not a transfusion; the necessity of a surgical haemostatic gesture or endoscopique; the transfer in care unit or death.

**Results:** The Middle Age of the patients was of  $55 \pm 14$  years, the sex ratio was of 0,85. The intermediate duration of the treatment was of  $243 \pm 225$  weeks. The most frequent indications were the disorder of the supra-ventricular rate/rhythm (72%) and the mechanical valves cardiac (40%). These indications appeared debatable to us at 16% of the patients. One or more supporting factors the hemorrhagic accident were found at half of the patients, the first cause being medicamentous association (20% of the cases). The hematurie was the most frequent complication (28%). The evolution was favorable in all the cases. An internal injury under unclaimed ignored was found at 24% of the patients. The hepatic dysfunction and medicamentous association were in our study of the risk factors of which has occurred of haemorrhage under antivitaminas K. In multivariate analysis, medicamentous association was an independent risk factor (Odds ratio adjusted 4,9).

Conclusion : Au moins 50% des accidents hémorragiques sous antivitamines K sont évitables moyennant une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque et une vigilance vis-à-vis des associations médicamenteuses. La création de centres d'anticoagulation dans notre pays s'impose afin d'améliorer la qualité de la surveillance clinique et biologique.

Conclusion: At least 50% of the hemorrhagic accidents under antivitamines K are avoidable with the help of a rigorous evaluation of the benefit ratio/risk and a vigilance with respect to medicamentous associations. The creation of centers of anticoagulation in our country is essential in order to improve quality of the clinical and biological monitoring.

---

**MOTS - CLÉS**

Di\*\*\*\*\*

---

**KEY - WORDS**

Diab\*\*\*\*\*um

---

Les antivitamines K constituent le traitement de référence de nombreuses affections cardiologiques. Toutefois, ces médicaments sont la cause de complications dont les plus fréquentes et les plus graves sont les accidents hémorragiques. L'incidence des accidents hémorragiques majeurs chez les patients traités par AVK varie selon les études de 1 à 8% par an (1, 2, 3, 4, 5, 6). Ils sont grevés d'une lourde morbi-mortalité, particulièrement chez les sujets âgés.

**But du travail :** Etudier les caractéristiques des patients hospitalisés pour hémorragie grave sous antivitamines K et déterminer les facteurs prédictifs de survenue de ces accidents.

## MATERIEL ET METHODES

Nous avons entrepris, dans le service de cardiologie de l'hôpital Habib Thameur de Tunis durant la période allant de janvier 2001 à décembre 2007, une étude rétrospective de type cas témoins portant sur 50 patients hospitalisés pour « hémorragie grave sous AVK ».

Notre étude comporte deux parties :

Une première partie descriptive dont l'objectif est d'étudier les caractéristiques de tous les patients hospitalisés pendant la période d'étude pour « hémorragie grave survenue sous AVK ». Ces patients forment le groupe « hémorragie(+) ». Les critères de gravité retenus sont les suivants : la localisation : intracérébrale, rétro péritonéale, articulaire, intra-oculaire avec cécité, musculaire, sous-cutanée si l'hématome est volumineux, hématurie, métorragie, hémorragie digestive (haute ou basse), hémoptysie, hémothorax, hémopéricarde ; la déglobulisation (chute de l'hémoglobine de 2g/dl ou plus) nécessitant ou non une transfusion ; la nécessité d'un geste hémostatique chirurgical ou endoscopique ; le transfert en réanimation et le décès.

Une deuxième partie comparative dont l'objectif est de déterminer les facteurs de risque de survenue d'un accident hémorragique sous AVK. Elle consiste à comparer le groupe hémorragie(+) à un groupe témoin « hémorragie (-) » comprenant 100 patients traités par AVK, hospitalisés durant la même période, et n'ayant pas présenté d'accident hémorragique.

Nous n'avons pas inclus dans ce groupe : les patients ayant présenté depuis leur mise sous AVK un épisode de saignement même mineur n'ayant pas nécessité une hospitalisation et les patients dont l'INR est, dans plus de 20% des contrôles biologiques effectués depuis leur mise sous traitement, inférieur à l'INR cible.

## METHODE STATISTIQUE

les données ont été saisies et analysées au moyen du logiciel SPSS version 11.5. Les comparaisons de 2 moyennes sur séries indépendantes ont été effectuées au moyen du test t de Student pour séries indépendantes, et en cas de faibles effectifs par le test non paramétrique de Mann et Whitney. Les comparaisons de plusieurs (> 2) moyennes sur séries indépendantes ont été effectuées au moyen du test F de Snedecor d'analyse de la variance paramétrique (ANOVA à un facteur), et en cas de

faibles effectifs par le test H de Kruskal-Wallis d'analyse de la variance non paramétrique. Les comparaisons de pourcentages sur séries indépendantes ont été effectuées par le test du chi-deux de Pearson, et en cas de non-validité de ce test, et de comparaison de 2 pourcentages, par le test exact bilatéral de Fisher. Afin d'identifier les facteurs de risque **directement** liés à l'événement, nous avons conduit une analyse multivariée en régression logistique.

La régression logistique a permis de calculer pour chaque facteur directement lié à l'événement un Odds ratio ajusté, faisant ressortir le rôle propre du facteur. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

## RESULTATS

Les patients inclus dans notre étude (groupe hémorragie (+)) représentent huit pour mille de l'ensemble des patients admis dans le service durant la période d'étude. L'âge moyen des patients est de  $55 \pm 14$  ans avec des extrêmes allant de 10 à 76 ans, le sex ratio est de 0,85. 25% des patients ont déjà présenté un ou plusieurs épisodes de surdosage asymptomatique et 18% avaient au moins un antécédent hémorragique imputable au traitement anticoagulant. 8% avaient des antécédents d'ulcère ou de gastrite sans saignement. 44% des patients sont hypertendus, 16% sont diabétiques, 22% avaient des antécédents d'AVC, 24% sont insuffisants cardiaques, 12% sont insuffisants rénaux, 24% ont des antécédents d'anémie et 8% ont une cirrhose hépatique. La totalité des patients prenaient la même molécule AVK : l'acénocoumarol.

Les indications initiales étaient les troubles du rythme supra-ventriculaires (72%) avec un INR cible entre 2-3 et les valves mécaniques cardiaques (40%) avec un INR cible entre 3-4. Trente pour cent des patients ont plus d'une indication au traitement anticoagulant oral. Les autres pathologies ayant motivé la prescription des AVK sont : le thrombus endocavitaire (14%) et la maladie thromboembolique veineuse (4%). L'INR cible étant entre 2-3 pour ces deux indications. La durée moyenne du traitement AVK est de  $243 \pm 225$  semaines (soit  $4.7 \pm 4.3$  années). La périodicité moyenne de contrôle est de 3 mois avec des extrêmes allant de 2 à 6 mois. Seuls 58% des patients de ce groupe sont compliants au traitement et à la surveillance. Un ou plusieurs facteurs favorisant l'accident hémorragique ont été retrouvés chez 50% des patients. Le facteur le plus fréquent est l'association médicamenteuse (20% des cas) : un AINS dans 06 cas et un antibiotique dans 04 cas. Les autres facteurs sont la modification récente de la posologie du traitement anticoagulant oral sans contrôle biologique dans 14% des cas, un syndrome infectieux récent dans 10% des cas, un traumatisme dans 4% des cas, et une lithiase rénale dans 2% des cas.

La période initiale du traitement paraît associée, dans notre étude, à un risque majoré de saignement. En effet, 10% des accidents hémorragiques observés, surviennent dans les 09 premières semaines et 24% surviennent dans la première année. Mais au delà de la 1ère année ce risque n'augmente pas avec la durée de traitement AVK dans notre série. 27 (54%) patients ont des localisations hémorragiques multiples.

L'hématurie est l'accident hémorragique le plus fréquent, retrouvée chez 14 patients (28%). L'hémorragie digestive, n'est retrouvée que dans 04 cas (8%). L'hémorragie intracérébrale est retrouvée dans 03 cas (6%); Il s'agit d'un hématome sous dural chez les trois patients.

Le TP médian lors de la complication hémorragique était de 14%, l'INR médian était de 10. Un INR  $\geq 9$  a été retrouvé chez 64% des patients. 12% des accidents hémorragiques sont survenus avec un INR dans la zone thérapeutique.

Les constantes hémodynamiques étaient conservées chez tous les patients. Dans tous les cas un arrêt temporaire de l'AVK a été entrepris. L'administration de vitamine K par voie intraveineuse a été réalisée pour 68% des patients. La transfusion de culots globulaires a été nécessaire dans 30 % des cas, la transfusion de PFC dans 14 % des cas. Une chirurgie ou un traitement endoscopique interventionnel a été requis pour 10 % des patients. Aucun traitement spécifique n'a été nécessaire chez 10 % des patients.

L'évolution a été favorable dans tous les cas, aucun décès n'a été noté.

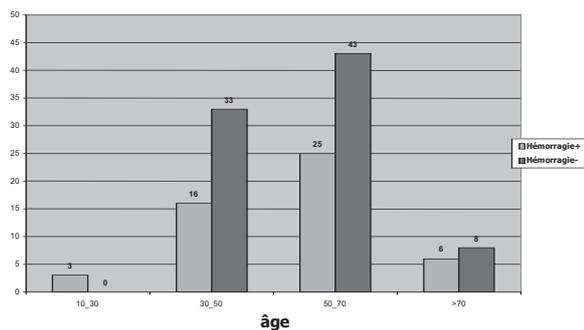
Une lésion sous jacente méconnue a été retrouvée chez 24% des patients. Il s'agit d'une lithiase rénale dans 3 cas, un fibrome utérin dans 3 cas, une lésion néoplasique dans 3 cas (une tumeur rectale, une tumeur vésicale et une néoplasie de l'endomètre), une bulbite érosive dans 1 cas, d'hémorroïdes internes congestives dans 1 cas et d'une tâche vasculaire bilatérale dans 1 cas.

Concernant l'attitude vis à vis du traitement de fond par AVK : le traitement a été repris dans 80 % des cas avec adaptation des doses et meilleure éducation des patients, Il a été arrêté chez 10 patients en fibrillation auriculaire et remplacé par l'acide acétyl salicylique dans neuf cas et par le dipyridamole dans un cas ( bulbite érosive).

Afin de mieux identifier les facteurs de risque de survenue d'un accident hémorragique sous AVK, nous avons eu recours à un groupe témoin (hémorragie (-)) comportant 100 patients.

Les deux groupes étaient comparables du point de vue de l'âge ( figure 1), le poids et le sexe.

Figure 1 : Répartition des patients des deux groupes selon l'âge



Il n'existe pas de différence significative concernant les antécédents de surdosage asymptomatique, d'ulcère ou de gastrite, d'hypertension artérielle, de diabète, d'AVC, d'insuffisance cardiaque, d'anémie ou d'insuffisance rénale ( tableau I).

Tableau récapitulatif 1: Caractéristiques démographiques et antécédents des patients:

	Hémorragie(+)	Hémorragie(-)	P
<b>Age</b> moyen (extrêmes)	55±14 ans (10-76)	54±12 ans (29-80)	NS
≥ 70 ans	8 (16%)	13 (13%)	NS
< 70 ans	42 (84%)	87 (87%)	
<b>Sexe :</b> F/ H	23/ 27	51/49	NS
<b>Antécédents :</b>			
-hémorragie sous AVK	9 (18%)	-	
-surdosage asymptomatique	6 (25%)	18 (26%)	NS
-ulcère digestif ou gastrite	4 (8%)	8 (8%)	NS
-HTA	22 (44%)	32 (32%)	NS
-Diabète	8 (16%)	17 (17%)	NS
-AVC	11 (22%)	16 (16%)	NS
-Insuffisance cardiaque	12 (24%)	20 (20%)	NS
-Insuffisance rénale	6 (12%)	14 (14%)	NS
<b>-hépatopathie</b>	<b>4 (8%)</b>	<b>0</b>	<b>0.01</b>
-Anémie	9 (24%)	15 (21%)	NS
-Antécédents psychiatriques	1	0	
-Antécédents d'épilepsie	1	1	

Aucun patient du groupe hémorragie(-) ne présente des antécédents d'hépatopathie ou d'insuffisance hépatocellulaire contre 8% du groupe hémorragie (+). L'antécédent d'hépatopathie constitue, dans notre étude, un facteur de risque de survenue d'accident hémorragique sous AVK (p=0.01). L'odds ratio est de 3,17. Concernant les indications des AVK : comme dans le groupe hémorragie (+), la tachycardie supra-ventriculaire, notamment la fibrillation auriculaire, était la principale indication au traitement anticoagulant dans le groupe hémorragie(-) (89%), suivie par les prothèses valvulaires cardiaques (32%). Ni la fibrillation auriculaire, ni la valve mécanique cardiaque ne constitue un facteur de risque hémorragique dans notre série.

Au regard des recommandations des sociétés savantes, ces indications nous ont paru discutables chez 16% des patients du groupe hémorragie(+) et 13% des patients du groupe hémorragie(-).

L'INR cible, de même que la durée de traitement, sont comparables entre les deux groupes (p est respectivement de 0,8 et 0,7).

Comme pour le groupe hémorragie(+), la périodicité moyenne de contrôle pour le groupe hémorragie(-) est de 03 mois. La compliance au traitement paraît meilleure dans le groupe hémorragie (-) (72% versus 58%), mais la différence n'est pas statistiquement significative (p=0,2). La stabilité de l'hypocoagulation a été comparable pour les deux groupes : l'INR est situé dans la marge thérapeutique durant 72% de la

durée totale du traitement pour le groupe hémorragie (+), et durant 70% de la durée totale du traitement pour le groupe hémorragie (-). Toutefois, notre étude manque de puissance concernant l'influence de la compliance et de la stabilité du traitement sur le risque hémorragique en raison de l'effectif réduit des patients chez lesquels ces paramètres ont pu être évalués.

Une association médicamenteuse potentialisant l'effet des AVK, a été retrouvée chez 10 patients du groupe hémorragie (+) et un seul patient du groupe hémorragie (-). Les interférences médicamenteuses apparaissent dans notre étude comme, un facteur de risque indépendant de survenue d'un accident hémorragique sous AVK ; L'odds ratio ajusté est de 4,9.

## DISCUSSION

Les accidents hémorragiques sous AVK sont fréquents et potentiellement graves. L'incidence de ces accidents (majeurs et mineurs) chez les patients traités par AVK varie selon les études de 3.8 à 16.5% pour cent patients/année. Celle des complications hémorragiques majeures étudiées séparément se situe entre 1.1 et 8.1 pour cent patients/année (1, 2, 3, 4, 5, 6). Les hémorragies mineures étant beaucoup plus fréquentes et les accidents mortels varient de 0.1 à 1.4 pour cent patients/année selon les études (3, 5, 6). Cette incidence paraît moins élevée dans les études les plus récentes comparées aux travaux les plus anciens, probablement en raison d'une meilleure surveillance biologique (introduction de l'International Normalized Ratio) (1, 5, 7). Les AVK sont largement prescrits chez les patients âgés car ces derniers ont des indications aux anticoagulants oraux de plus en plus fréquentes (8, 9, 10). En effet, l'incidence des pathologies thromboemboliques veineuses et artérielles justifiant une anticoagulation augmente avec l'âge. Il semble que le risque hémorragique sous AVK augmente avec l'âge (11, 12, 6). Le risque relatif de saignement majeur est de 3.2 pour les patients âgés de 65 ans et plus (4), il est de 1.5 pour chaque décennie après 40 ans (6). Un âge supérieur à 65 ans constituerait un facteur de risque indépendant de complications hémorragiques majeures pour certains (4) mais ces données ne sont pas retrouvées par tous les auteurs (13,14,15). Dans notre étude, l'âge avancé ne constitue pas un facteur prédictif de saignement sous AVK (16% des patients du groupe hémorragie (+) sont âgés de plus de 70 ans vs 13 % pour le groupe hémorragie (-) ; p = NS). Il est généralement admis que la fréquence des saignements est plus grande chez la femme que chez l'homme (16). Les résultats disponibles dans la littérature sont discordants, et l'augmentation de la fréquence des hémorragies chez les femmes traitées par AVK, n'est pas retrouvée par tous les auteurs (17, 11). Dans notre étude, le sexe n'influence pas le risque hémorragique (54% de femmes et 46% d'hommes dans le groupe hémorragie(+) vs 49% de femmes et 51% d'hommes dans le groupe hémorragie (-) ; p = NS). L'importance des antécédents hémorragiques en particulier digestifs est largement reconnue (4). Un antécédent d'hémorragie sous AVK serait même un facteur de risque indépendant de saignement selon certaines études (4). Dans

l'étude AFFIRM, 45 (17%) parmi les 260 patients ayant présenté un saignement majeur sous AVK ont des antécédents d'hémorragie mineure (18). Dans notre travail, neuf patients (18%) du groupe hémorragie (+) avaient déjà présenté un ou plusieurs épisode(s) hémorragique(s) imputable(s) au traitement anticoagulant. La majorité des études (19, 4) tout comme la notre, s'accordent sur le fait qu'un antécédent d'ulcère gastro-intestinal (sans antécédents de saignement) n'est pas associé à une majoration du risque hémorragique. En ce qui concerne l'HTA Plusieurs études (2, 11) ont montré que l'HTA même traitée est associée à une augmentation du risque hémorragique au cours du traitement anticoagulant. Certains auteurs (11,20) trouvent qu'elle augmenterait plutôt le risque d'hémorragie intracérébrale. Dans notre étude, de même que celle de Conn (21), Davis (22) et Fihn (19) le risque hémorragique n'augmente pas en présence d'une HTA. Rares sont les études (23, 18) qui ont montré une relation entre le diabète et le risque hémorragique. Dans notre travail également, le diabète n'influence pas d'hémorragie sous AVK. L'influence d'un antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique est controversée. De même que dans notre étude, elle paraît négligeable dans l'étude de Kase et coll (24), de Lacroix P et coll (25) et de Gullov et coll (26). Toutefois, Landefeld et coll (3) considèrent qu'un accident vasculaire cérébral est un facteur de risque indépendant de complication hémorragique majeure sous traitement AVK, intracérébrale en particulier. L'étude AFFIRM (18), de même que d'autres études, montre que le risque hémorragique chez les patients traités par AVK est significativement augmenté en présence d'une insuffisance cardiaque. Dans notre travail, ainsi que celui de Coon (21), l'insuffisance cardiaque n'influence pas le risque hémorragique. Dans d'autres études (96), c'est plutôt l'antécédent d'un infarctus myocardique qui constitue un facteur de risque hémorragique. L'insuffisance rénale a été identifiée par certains auteurs (26,4) comme facteur de risque hémorragique. Dans notre étude, il n'y a pas plus d'hémorragie en présence d'une insuffisance rénale. Selon plusieurs auteurs (4) la dysfonction hépatique est un facteur de risque de saignement chez les patients traités par AVK. Elle potentialise la réponse aux AVK à cause d'un défaut de synthèse de facteurs de la coagulation (26). D'autres études ne confirment pas ces résultats (27, 28). Dans notre étude, l'hépatopathie constitue un facteur de risque hémorragique avec un odds ratio égal à 3.17. Selon certains auteurs (26,4) l'existence d'un antécédent d'anémie augmenterait le risque hémorragique. Dans notre étude, l'anémie n'influence pas le risque hémorragique. Les antécédents d'épilepsie sont importants à connaître, parce que la plupart des médicaments antiépileptiques sont des inducteurs enzymatiques qui diminuent l'effet anticoagulant des AVK. Les antécédents psychiatriques sont également importants à connaître d'une part parce que les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine augmentent l'effet anticoagulant oral et donc le risque hémorragique (9), d'autre part, la décision d'un traitement et de son suivi doit tenir compte des risques particuliers liés à ce terrain. Les AVK sont associés à un risque hémorragique proportionnel à la durée du traitement (29, 30, 4). Pour Landefeld et Goldman (4) ce risque est évalué à 3% le

premier mois, puis à 0,8% par mois pendant le reste de la première année, et à 0,3% par mois pendant la suite du traitement. Par conséquent, le risque cumulé de complications hémorragiques passe de 9% à 12 mois à 41% à 4 ans. Certains auteurs, tout comme notre étude, ne confirment pas ces résultats et n'ont pas trouvé plus d'hémorragies chez les patients ayant un traitement plus long. Selon plusieurs auteurs (10) la période initiale du traitement (allant de 01 mois à 1an selon les études et particulièrement les trois premiers mois selon Palareti (5) est à risque et expose particulièrement le patient aux surdosages. Dans notre étude également, la période initiale de traitement est à risque puisque 10% des accidents hémorragiques observés, surviennent dans les 09 premières semaines de traitement AVK et que 24% (soit le 1/4 des accidents) surviennent dans la première année de traitement. La mauvaise compliance au traitement et à la surveillance varie selon les études de 10 à 26% (33). Et selon plusieurs auteurs, elle serait associée à une augmentation du risque hémorragique. Dans notre étude, bien que le nombre de patients non compliant au traitement et à la surveillance soit plus élevé dans le groupe hémorragie(+) (42% vs 28% pour les patients du groupe hémorragie(-)), la différence entre les deux groupes reste non significative (p=0.2): par conséquent, la non compliance au traitement et à la surveillance n'influence pas le risque hémorragique.

Selon plusieurs études (34, 35), la co-prescription d'un médicament potentialisant l'effet des AVK est un facteur prédictif de saignement. La liste des médicaments potentialisant l'effet des AVK est longue, non exhaustive ; nous nous sommes référés dans notre étude aux interactions médicamenteuses validées par l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (l'Afssaps) (9). Dans notre travail, une association médicamenteuse récente (datant de moins de 10 jours) a été retrouvée chez 20% des patients du groupe hémorragie (+). Elle constitue un facteur de risque indépendant de survenue d'un accident hémorragique majeur sous AVK. Des données comparables (21%) ont été trouvées dans le travail de Bassoumi (29). Dans l'étude de Siguret (10), dans plus de 2/3 des cas, des médicaments interférant avec les AVK ont concouru à la survenue de surdosages. Dans notre étude, les AINS et les antibiotiques sont retrouvés dans la majorité des cas.

## CONCLUSION

Tous les patients quelques soient leurs âge, sexe et leurs antécédents peuvent être traités par AVK à chaque fois que l'indication aux anticoagulants oraux est jugée impérative ; mais la prudence s'impose en cas de dysfonction hépatique. Chaque praticien doit améliorer la qualité de la surveillance clinique et biologique particulièrement dans les situations à risque (période initiale de traitement, épisode infectieux, associations médicamenteuses) et tenir compte des dangers potentiels d'une association médicamenteuse chez les patients traités par AVK. : Au moins 50% des accidents hémorragiques sous antivitamines K sont évitables moyennant une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque et une vigilance vis-à-vis des associations médicamenteuses. La création de centres d'anticoagulation dans notre pays s'impose afin d'améliorer la

qualité de la surveillance clinique et biologique.

## REFERENCES

1. Arnsten JH, Gelfand JM, Singer DE. Determinants of compliance with anticoagulation: a case control study. *Am J Med* 1997; 103: 11-7.
2. Casais P, Sánchez Luceros A, Meschengieser S, Fondevila C, Santarelli M, Lazzari M. Bleeding risk factors in chronic oral anticoagulation with acenocumarol. *Am J Hematol* 2000; 63:192-6.
3. Landefeld CS, Byeth RJ. Anticoagulant related bleeding: clinical, epidemiology, prediction and prevention. *Am J Med* 1993; 95: 315-28.
4. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87:144-52.
5. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348:423-8.
6. Van de Meer FJM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1993; 153:1557-62.
7. Rance A, Emmerich J, Héron R, Jacq F, Césarini ML, Fiessenger JN. Anticoagulants oraux et accidents hémorragiques (A propos de 132 patients). *Rev Med Interne* 1997; 18 :101-7.
8. Boccalon H. La clinique des anticoagulants : un concept incontournable. *Ann Angiol Card* 2006; 55:22-6.
9. Mottier D. Les antivitamines K. *Presse med* 2001; 30 : 324-32.
10. Siguret V, Esquirol C, Debray M, Gouin I, Andreux JP, Pautas E. Surdosage en antivitamine K dans une population de patients hospitalisés âgés de plus de 70ans. *Presse Med* 2003; 32:972-7.
11. Launbjerg J, Egeblad H, Heaf J et al. Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1010 treatment years in 551 outpatients. *J Intern Med* 1991; 229:351-5.
12. Steffensen FH, Kristensen K, Ejlersen E, Dahlerup JF, Sorensen HT. Major haemorrhagic complications during oral anticoagulant therapy in a Danish population-based cohort. *J Intern Med* 1997; 242: 497-503.
13. Beyth RJ, Landefeld CS. Anticoagulants in older patients: a safety perspective. *Drugs Aging* 1995; 6:45-54.
14. Fihn SD, Callhan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med* 1996; 124:970-9.
15. Levine MN, Hirsch J, Landefeld CS, Raskob G. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1992; 102:352s-63s.
16. Pettiti DB, Strom BL, Melmon KL. Duration of warfarin anticoagulant therapy and the probabilities of recurrent thromboembolism and haemorrhage. *Am J Med* 1986; 81:255-59.
17. Landefeld CS, Rosenblatt MW, Goldman L. Bleeding in outpatients treated with warfarin: relation to the prothrombin time and important remediable lesions. *Am J Med* 1989;87:153-59.
18. Zenten SA, DiMarco JP, Flaker G et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Am Heart J* 2005; 149:650- 6.
19. Fihn SD, Mc Donnell M, Martin D et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multicenter study. *Ann Intern Med* 1993; 118:511-20.
20. Pendlebury WW, Lole ED, Tracy RP, Dill BA. Intracerebral haemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1991; 29:210-3.
21. Coon WW, Willis PW. Hemorrhagic complications of

- anticoagulant therapy. Arch Intern Med 1974; 133: 386-92.
22. Davis FB, Estruch MT, Samson-Corvera EB, Voigt GC, Tobin JD. Management of anticoagulation in outpatients: experience with an anticoagulation service in a municipal hospital setting. Arch Intern Med 1977; 137:197-202.
  23. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2003; 349: 631-9.
  24. Kasec S, Robinson K, Stein RW. Anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. Neurology 1985; 35:943-8.
  25. Lacroix P, Portefaix O, Boucher M. Conditions de survenue des accidents hémorragiques intracrâniens des AVK. Arch Mal Cœur 1994; 87:1715-9.
  26. Hirsh J,FRCP(C) et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1633-52.
  27. Levine MN, Chair MS , Raskob G, Landefeld CS, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. Chest 2001; 119 (suppl):108-21.
  28. Peyman MA. The significance of hemorrhage during treatment of patients with coumarin anticoagulants. Acta Med Scand 1968; 62 (suppl):1-62.
  29. Bassoumi Taieb. Le traitement anticoagulant et les problèmes qu'il pose, à partir de l'expérience du service de cardiologie de l'hôpital militaire de Tunis. Thèse de Doctorat en médecine. Faculté de médecine de Tunis : 1982.
  30. Constans J, Sampoux F, Jarnier P et al. Complications hémorragiques des anti vitaminiques K: A propos de 75 patients hospitalisés . J Mal Vasc 1999; 24:202-7.
  31. Bounameaux. Complications hémorragiques des anticoagulants en angiologie. J Mal Vasc 1994; 19:98-102.
  32. Forfar JC. A 7 year analysis of haemorrhage in patients in long term anticoagulant treatment. Br Heart J 1979; 42:128-32.
  33. Boston Area anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med 1990 ; 323:1505-11.
  34. Freixa R, Blanch P, Ibernón M et al. Identification of Factors Responsible for Oral Over-Anticoagulation in Outpatients with heart disease. Rev Esp Cardiol 2003; 56:65-72.
  35. Kotirum S, Chaiyakunapruk N, Jampachaisri K, Wattanasombat S, Rojnuckarin P. Utilization review of concomitant use of potentially interacting drugs in Thai patients using warfarin therapy. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007; 16:216-22.

