

ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES GRAVES : ETUDE RETROSPECTIVE MONOCENTRIQUE SUR 93 PATIENTS. *Severe bleeding events: retrospective single-center study on 93 patients*

K AMANI¹, A KIRIOUA-KAMENAN², E KATCHE², A SOUAGA A², R BONI².

1- Service de Chirurgie cardio-vasculaire, CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand
2- Service de Chirurgie cardio-vasculaire, Institut de Cardiologie d'Abidjan

Correspondance : AMANI Kwadjau Hyppolite Anderson,
01 BP V 206 Abidjan 01
E-mail : anderson_ica@yahoo.fr

RÉSUMÉ

Objectifs. Les accidents hémorragiques sont les complications les plus fréquentes et les plus graves des anticoagulants (AC) et antiagrégants plaquettaires (AAP) qui sont de plus en plus utilisés dans la population. Le but de notre étude était de répertorier et d'analyser les accidents hémorragiques les plus graves détectés par scanner pendant une année au centre hospitalier universitaire (CHU) Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand.

Patients et Méthodes. Etude rétrospective descriptive sur un an, incluant 93 patients qui ont bénéficié d'un scanner en urgence révélant une hémorragie grave non traumatique. Les patients ont été classés en deux groupes : avec traitement AC et/ou AAP et sans traitement AC ni AAP.

Résultats. 78,5% de ces patients ont présenté une hémorragie intracrânienne, et 21,5% un hématome musculaire profond dont (17% d'hématome pariéto-abdomino-lombaire et 4% d'hématome du quadriceps). Ces hématomes sont survenus exclusivement chez les patients sous AC ou AAP ($p < 0,0001$). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre la fréquence de survenue des hémorragies intracrâniennes entre les différents groupes mais les décès survenaient plus rapidement chez les patients sous AC ou AAP ($p = 0,04$) et le volume des hématomes intracrâniens était plus important ($p = 0,02$).

Conclusion. Dans notre série, si la localisation cérébrale est prépondérante dans les accidents hémorragiques graves, les hématomes musculaires profonds surviennent exclusivement sous AC et/ou AAP. Cette étude doit être poursuivie sur les années à venir pour évaluer l'impact des nouveaux anticoagulants et antiagrégants plaquettaires.

Mots clés : Hémorragie, Anticoagulants, Scanner.

ABSTRACT

Objectives. Bleeding is the most common and most serious complication of anticoagulant (AC) and antiplatelet agents (PAA) which are increasingly used in the population. The aim of our study was to analyze the severe bleedings detected by scanner over a year at the University Hospital (CHU) Gabriel Montpied of Clermont-Ferrand.

Patients and Methods. Descriptive retrospective study from April 2011 to March 2012 including 93 patients who scanner revealed a severe non-traumatic bleeding. Patients were classified into two groups: treated with AC and / or PAA and without treatment.

Results. 78.5% of patients presented intracranial hemorrhage, 21.5% muscular hematoma. The hematoma occurred exclusively in patients treated with AC or PAA ($p < 0.0001$). We did not find any significant difference between the frequency of intracranial hemorrhage among different groups but death occurred more rapidly in the patients who were treated with AC or PAA ($p = 0,04$) and also the volume of the hematoma was very important ($p = 0,02$).

Conclusion In our study, if the cerebral localization is the most in severe bleeding, the muscular hematoma occurred exclusively in patients treated with AC or PAA.

Keys words: Hemorrhage, Anticoagulant, Scanner.

INTRODUCTION

Une hémorragie est considérée grave, si elle est responsable d'un retentissement hémodynamique, si elle nécessite une transfusion ou un geste thérapeutique d'hémostase, si de part sa localisation elle compromet le pronostic vital ou fonctionnel et enfin si elle n'est pas contrôlable par les moyens usuels. S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave¹. Les anticoagulants constituent le traitement de référence de nombreuses situations pathologiques telles que la maladie thromboembolique veineuse, la fibrillation auriculaire, ainsi que les prothèses valvulaires cardiaques. Bien que leur efficacité soit largement reconnue, ces médicaments peuvent être la cause de complications dont les plus fréquentes et les plus graves sont les accidents hémorragiques¹. En France, plus de 900 000 personnes sont sous traitement anticoagulant².

Les accidents hémorragiques imputables aux anticoagulants en particulier les antivitamines K (AVK) représentent la première cause d'accident iatrogène, responsable de près de 20000 hospitalisations par an en France, avec une incidence d'épisodes hémorragiques graves de 5/100 patient année et d'accidents mortels de 1/100 patients-année³. Outre ces anticoagulants, il faut souligner le rôle des antiagrégants plaquettaires dont le risque principal est le saignement. Ce risque est presque doublé par une bithérapie antiagrégante plaquettaire⁴. De nombreux facteurs contribuent à la survenue de complications hémorragiques sous anticoagulants^{5,6}. L'âge est le facteur le plus important avec une augmentation du risque d'hémorragie grave de près de 50% par décennie au delà de 40 ans³. De même le rôle de l'hypertension artérielle a été rapportée par plusieurs études^{7,8}. En dépit de la standardisation de la surveillance biologique par le taux de prothrombine (TP), l'International Normalized Ratio (INR) et la meilleure définition des objectifs thérapeutiques, les traitements par AVK sont encore trop souvent greffés d'accidents hémorragiques⁹. D'où l'introduction dans l'arsenal thérapeutique anticoagulante de nouveaux anticoagulants, dans l'objectif de réduire la survenue d'accident hémorragique est d'actualité^{10,11,12}.

Le but de notre étude était de répertorier et d'analyser les accidents hémorragiques les plus graves détectés par scanner pendant une année au centre hospitalier universitaire (CHU) Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand (France).

PATIENTS ET METHODES

Patients :

Il s'agissait d'une étude rétrospective effectuée au CHU Gabriel-Montpied de Clermont-Ferrand, incluant tous les patients ayant bénéficié d'un scanner pour une hémorragie grave non traumatique du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2012. Les critères d'exclusion étaient :

- toute suspicion de contexte traumatique,
- les hémorragies sur tumeur sous jacente,
- les malformations vasculaires
- un saignement post opératoire.

Au cours de cette période, 93 patients ont été inclus.

Méthodes :

Ces personnes ont bénéficié soit d'un scanner abdominal soit d'un scanner des membres.

Les divers paramètres étudiés sont :

- Trouble de la conscience
- Céphalées
- Signe de focalisation neurologique
- Douleurs abdominales
- Déglobulisation
- Hématome de la cuisse

Les patients étaient divisés en deux groupes principaux :

- Groupe I, sans traitement anticoagulant (AC) ou antiagrégant plaquettaire (AAP),
- Groupe II avec traitement.

Le groupe II était subdivisé en trois sous groupes :

- Anticoagulants
- Antiagrégants plaquettaires
- Association d'anticoagulants et d'antiagrégants plaquettaires.

Les facteurs de risque étudiés étaient :

- Traitements AC et AAP
- Hypertension artérielle
- Diabète
- Antécédent d'AVCI
- Insuffisance rénale

Pour le recueil des données nous avons utilisé le logiciel Xplore Exploitation version 6.2.814® (EDL Santé La Seine sur Mer, France) qui recense les comptes rendus de tous les scanners réalisés dans notre centre (22076 sur cette période) complété par la revue des dossiers d'hospitalisation des patients concernés.

L'analyse statistique a été effectuée sur STATA V10 (Stata Corp, College Station, Texas, USA) à l'aide des tests de Chi2 ou du test exact de Fischer

pour les variables qualitatives et par les tests de Shapiro-Wilk, de Student ou de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives.

RESULTATS

Les personnes incluses dans l'étude représentaient 93 personnes soit 50 hommes et 43 femmes d'âge moyen 76±11ans, provenant de divers services : urgences (n=75), cardiologie (n=7), réanimation (n=5), rhumatologie (n=2), maladies infectieuses (n=2), médecine interne (n=2).

Tableau I : Indications et résultats des scanners

Indications et résultats des scanners	n	%
Indications du scanner		
Trouble de la conscience	39	43
Céphalées	13	14
Signe de focalisation neurologique	59	63
Douleurs abdominales	16	17
Déglobulisation	9	10
Hématome de la cuisse	4	4
Résultats		
Scanner cérébral		
(hémorragie intracrânienne)	73	78.5
Hémorragie méningée	5	
Hématome extracérébral	12	
Hématome intracérébral	62	
Hémorragie intraventriculaire	34	
Engagement cérébral	36	
Scanner abdominal		
(hématome musculaire)	16	17
Hématome du grand droit	12	
Hématome du psoas	4	
Scanner des membres inférieurs	4	4
Hématome du quadriceps	4	

Tableau II : Facteurs de risque hémorragique et Indications d'AC et d'AAP

Facteurs de risque hémorragiques et Indications d'AC et d'AAP	n	%
Facteurs de risque hémorragique		
Traitements AC et AAP	61	66
Hypertension artérielle	55	59
Diabète	17	18
Antécédent d'AVCI	13	14
Insuffisance rénale	8	9
Indications d'AC et d'AAP		
Fibrillation auriculaire	36	39
Prothèse valvulaire	5	5
coronaropathie	11	12
maladie thromboembolique	12	13
période péri-opératoire	3	3
AVCI	4	4
Artériopathie	2	2
flutter	1	1

AC : anticoagulant, AAP : antiagrégant plaquettaire, AVCI : accident vasculaire cérébral ischémique

Les patients étaient divisés en deux groupes principaux :

- Groupe I (n = 32):
 - sans traitement anticoagulant (AC)
 - antiagrégant plaquettaire (AAP)
 - Groupe II : avec traitement (n = 61).qui était subdivisé en trois sous groupes :
 - Anticoagulants (n = 37)
 - Antiagrégants plaquettaires (n = 17)
 - Association d'anticoagulants et d'antiagrégants plaquettaires (n = 6).
- Un patient avait une bithérapie antiagrégante.

Les différents types de traitement sont rapportés au tableau III.

Tableau III : Traitements anticoagulants et antiagrégants plaquettaires

Traitement anticoagulant et antiagrégant plaquettaire	n	%
Anticoagulants		
Sintrom	8	40
Previscan	21	
Coumadine	4	
Héparine non fractionnée	1	
Héparine de bas poids moléculaire	3	
Antiagrégant plaquettaire		
Kardégic	13	18
Ticlid	1	
Plavix	3	
Deux antiagrégants plaquettaires		
Kardégic + Plavix	1	1
Antivitamine K + antiagrégant plaquettaire		
Previscan + Kardégic	5	6
Coumadine + Kardégic	1	

Les pathologies justifiant l'antiagrégation plaquettaire ou l'anticoagulation étaient principalement représentées par :

- la fibrillation atriale (39%),
- la maladie thromboembolique (13%),
- la coronaropathie (12%),
- les prothèses valvulaires mécaniques (5%), et
- l'antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique (5%).

Soixante treize patients avaient bénéficié d'un scanner cérébral, 16 d'un scanner abdominal et 4 d'un scanner des membres.

Au regard des recommandations des sociétés savantes, les indications des traitements AC ou AAP étaient toutes justifiées, mais le suivi biologique avait montré 6 (6%) patients au delà de la norme thérapeutique de l'INR (INR > 3).

L'étude comparative entre les patients des groupes I et II avait été répertoriée au tableau IV. L'hémorragie intracrânienne (n=73) avait été

l'accident hémorragique le plus fréquent soit 78.5% des accidents hémorragiques observés sur cette même période. Les hémorragies cérébrales avaient été observées chez 41 (44%) patients du groupe II, avec également un engagement cérébral plus important estimé par la déviation des structures médianes (10 ± 5 mm).

Les hématomes musculaires profonds étaient retrouvés dans 21,5% des cas ($n = 20$) dont 17,2% ($n = 16$) d'hématomes pariéto-abdomino-lombaires et 4,3% ($n = 4$) d'hématome du quadriceps. Le volume moyen de l'hématome pariéto-abdomino-lombaire était de 363 ± 249 ml. Cette suffusion hémorragique était accompagnée à la biologie d'une chute du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite statistiquement significative (p respectivement à 0,02 et 0,04)

Ces hématomes musculaires profonds étaient survenus exclusivement chez les patients du groupe II. Cette différence était statistiquement significative ($p < 0,0001$).

Le taux global de mortalité dans notre étude était de 24% (22 patients). Il s'agissait dans tous les cas d'hémorragie intracrânienne, dont 17 (18%) chez des patients du groupe II. Il n'y avait aucune différence significative entre la mortalité ($p = 0,19$) et la durée du séjour ($p = 0,35$) entre les deux groupes. Mais la rapidité de survenue des décès chez les patients du groupe I, comparé aux patients du groupe II était statistiquement significative : groupe I (13 ± 21 jours) et groupe II (8 ± 10 jours), ($p = 0,004$).

L'étude comparative des différentes thérapeutiques (tableau 5) montrait une nette prédominance des complications inhérentes aux anticoagulants, avec des différences significatives, concernant : le volume de l'hématome cérébral ($p=0,02$), la survenue des hématomes musculaires profonds ($p < 0,0001$), l'anémie ($p=0,002$), et la baisse de l'hématocrite ($p=0,003$). Les patients sous bithérapie (AC + AAP) avaient une durée de séjour plus longue ($42 \pm 54,8$ jours) mais non statistiquement significative ($p=0,73$).

L'âge supérieur à 65 ans et l'hypertension artérielle (HTA), facteurs reconnus de survenue d'hémorragie cérébrale avaient été étudiés dans notre série. Vingt et un pourcent (21%) des patients ayant présenté une hémorragie intracrânienne avaient moins de 65 ans et 79% plus de 65 ans. Soixante pourcents étaient hypertendus et 40% sans antécédent connu d'HTA. Aucune différence dans la survenue d'hémorragie cérébrale n'a été observée (âge : $p=0,1$; HTA : $p= 0,6$).

Tableau IV : Etude comparative patients traités (AC ou AAP) et non traités

	Groupe 1 Non traité (%)	Groupe 2 Traité AC ou AAP (%)	%
Hémorragie intracrâniennes	32 (34)	41 (44)	NC
Hématome musculaire profond	0 (0)	20 (21,5)	<0.0001
Hématome pariéto-abdomino-lombaire	0 (0)	16 (17)	0,30
Hématome quadriceps	0 (0)	4 (4)	
Engagement cérébral (déviations des structures médianes mm)	$7,1 \pm 2,7$	$9,8 \pm 4,6$	0,04
Volume hématome abdominal (ml)		363 ± 249	NC
Anémie (Hb < 10g/dl)	3 (3)	18 (33)	0,02
Hématocrite (%)	39 ± 6	36 ± 8	0,04
INR	$1,1 \pm 0,1$	$1,9 \pm 1$	0,0001
Transfusion culot globulaire	1 (1)	7 (12)	0,17
Décès	5 (5)	17 (18)	0,19
Délai entre le scanner et le décès (jour)	$13,4 \pm 21,1$	$7,8 \pm 19,9$	0,04
Durée séjour pour les patients vivants (jour)	$27,7 \pm 34,3$	$19,8 \pm 26,4$	0,35

AC : anticoagulant, AAP : antiagrégant plaquettaire, mm : millimètre Hb : hémoglobine, INR: international normalized ratio, TCA : temps de céphaline activée

Tableau V : Etude comparative des différents traitements (AC ou AAP)

Différents traitements	Pas de traitement N=32	AC seul N=37	AAP seul N=17	AC + AAP N=6	P
Hémorragie intracrânienne	32 (34%)	21 (22,5%)	15 (16%)	4 (4%)	<0,0001
Hémorragie musculaire profonde	0 (0%)	16 (17,2%)	2 (2,1%)	2 (2,1%)	<0,0001
Volume hématome cérébral (ml)	43 ± 46	66 ± 46	28 ± 38	23 ± 45	0,02
Transfusion culot globulaire	1 (1%)	7 (7,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0,07
Anémie (Hb < 10g/dl)	3 (3,2%)	15 (16,1%)	1 (1%)	2 (2,1%)	0,002
Hématocrite (%)	39 ± 6	34 ± 9	39 ± 4	35 ± 8	0,03
INR > 3	0(0%)	5 (5%)	0 (0%)	(1%)	0,25

Décédé	5 (5,3%)	13 (13,9%)	4 (4,3%)	0 (0%)	0,15
Délai entre le scanner et le décès (jour)	13,4 ± 21,1	2,8 ± 5	24 ± 39,5		0,03
Durée séjour (jour) (si Vivant)	27,7 ± 34	17,5 ± 20,5	15,4 ± 11,7	42 ± 54,8	0,73

DISCUSSION

Dans cette série où le dénombrement des patients atteints d'hémorragies graves a été fait par l'intermédiaire du registre informatique des examens tomodensitométriques de notre centre, la localisation cérébrale est prédominante. Ces accidents cérébraux sont de plus grande sévérité sous anticoagulants. Les accidents hémorragiques mortels sont uniquement des hémorragies intracrâniennes. Elles représentent 10 à 15% de l'ensemble des accidents vasculaires cérébraux soit 10 à 20 cas par 100 000 habitants⁷. Son incidence annuelle est comprise entre 0,3% et 0,6%⁶. Ben⁵ dans une série portant sur toutes les hémorragies (graves, et mineures) rapporte 6% d'hémorragie cérébrale sous anticoagulant.

Notre étude ne retrouve pas de différence significative dans la survenue d'hémorragie cérébrale, que le patient soit sous anticoagulant ou pas ; mais les éléments péjoratifs de l'hémorragie cérébrale tels que l'importance de l'engagement et le volume de l'hématome cérébral, étaient statistiquement significatifs chez les patients sous anticoagulant.

D'après Cucchiara et Al¹³, l'anticoagulation par voie orale dans l'hémorragie intracrânienne est associée à un volume initial de l'hématome plus important, une plus grande progression de cet hématome et à une mortalité plus élevée comparativement aux patients sans AC.

Dans l'étude de Constant¹⁴ traitant des complications hémorragiques (mineurs ou majeurs) sous anticoagulants, les hématomes musculaires étaient les plus fréquents (48%). Dans notre série, portant sur les hémorragies les plus graves, les hématomes musculaires profonds justifiant la réalisation d'un scanner, survenaient exclusivement chez les patients sous anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires.

La maladie thromboembolique veineuse et la prévention des embolies artérielles d'origine cardiaque au cours de la fibrillation atriale sont les deux indications principales des anticoagulants¹⁵. Tout comme dans notre étude, la fibrillation atriale et la maladie veineuse thromboembolique sont

les indications les plus fréquentes représentant respectivement 38,5 et 12,9%. Le traitement de ces pathologies repose sur l'anticoagulation orale dont la surveillance est effectuée par le dosage de l'international normalized ratio (INR). Al Hajje¹⁶ montre que 19% des événements indésirables graves liés aux AVK sont associés à un usage inadapté de la thérapeutique caractérisée par une prescription, une administration, ou un suivi inapproprié. Viennet¹⁷ dans son étude rapporte 46% de complications hémorragiques majeurs avec un INR surdosé (>4), et Daniela⁸ 16,8% de complications avec un INR > à 3,5. Dans la série clermontoise, 6 patients (6%) avaient un INR au delà de la limite thérapeutique.

Sous AC, l'âge élevé est rapporté par plusieurs études comme étant un facteur de risque hémorragique^{17,18}. Des études de niveau de preuve élevé sont en faveur d'une association entre l'âge et le risque hémorragique en particulier au delà de 75 ans et dès 65 ans pour les hémorragies intracérébrales¹⁹. Le rôle de l'âge dans la survenue d'accident hémorragique est controversé dans d'autres études^{5,20}. Dans notre série les accidents hémorragiques cérébraux sont survenus dans 79% des cas chez des patients de plus de 65 ans mais sans différence statistiquement significative avec les moins de 65 ans. De même le rôle de l'hypertension artérielle décrit par certains auteurs^{6,7} n'a pas été objectivé dans notre série. Cela pourrait être en liaison avec la population de notre enquête incluant uniquement les accidents hémorragiques les plus graves.

Les hémorragies intracrâniennes sont responsables de tous les décès dans notre étude. Colnat⁶ rapporte 30% de décès suite à une hémorragie intracrânienne de patients sous antivitamine K.

Limitations de l'étude :

Cette étude descriptive ne constitue que le répertoire et l'analyse des accidents hémorragiques graves diagnostiqués par scanner dans notre centre, sans être rapporté à une population témoin elle ne peut donner lieu à une évaluation d'incidence ou de prévalence.

Le mode de sélection particulier via l'exploration tomodensitométrique peut avoir exclu des hémorragies extra cérébrales cliniquement très graves, prise en charge sans tomodensitométrie ou décédé avant sa réalisation.

CONCLUSION

La localisation cérébrale est prépondérante dans les hémorragies graves et cette localisation est par ailleurs greffée d'une mortalité élevée. La localisation musculaire profonde n'est inhérente qu'aux anticoagulants et antiagrégants plaquettaires. Cette étude doit être poursuivie sur les années à venir pour permettre de surveiller l'impact des nouveaux anticoagulants et antiagrégants plaquettaires.

REFERENCES :

1. Tremey B. Prise en charge des hémorragies sous anti-vitamine K en 2008 : Enfin des recommandations. *JEUR* 2009 ; 22 : 05-10.
2. Stuart J, Michael D, Phi D et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51
3. Elalamy I. Accidents des traitements anticoagulants oraux. *EMC médecine d'urgence* 25-190-B-10.
4. Gerard H. utilisation des anti-agrégants plaquettaires oraux au long cours : des études à la pratique. *Presse Med* 2010; 39 : 413-19.
5. Ben Y, Chaabane O, Zairi I, Longo S, battikh K, Slimane M. Les accidents hémorragiques graves sous antivitamines K. Etude descriptive et pronostique. *Tunisie Médicale* 2009 ; 87 : 763-69.
6. Colnat-Coulboisa S, Cosseratb F, Klein O. Hémorragies intracrâniennes et anticoagulants oraux: étude des facteurs pronostiques à partir d'une série de 186 cas. *J Neurosurg.* 2009 ; 55 : 11-16.
7. Grillo P, Velly L, Brude N et al. Accident vasculaire cérébral hémorragique : Nouveautés sur la prise en charge. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2006 ; 25 : 868-73.
8. Daniela P, Emilia A, Sophie T and al. Result of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian centres for anticoagulation. *Circulation* 2011; 124: 824-29.
9. Levesque H, Borg Y. Les centres de suivi et de conseil des traitements anticoagulants : un outil pour diminuer le nombre de complications hémorragiques des antivitamines K. *Rev Med interne* 2003 ; 24 : 75-77.
10. Godier A, Samama C. Les nouveaux anticoagulants vont-ils changer la donne ? *Journal des maladies vasculaires* 2010 ; 35 : 146-54 ;
11. Samama M, Conard J, Horellou M, Le Flem L, Guinet C, Depasse F. Deux nouveaux anticoagulants disponibles en 2010 - Dabigatran Etxilate et Rivaroxaban : progrès attendus - problème posés. *Annales pharmaceutiques françaises* 2010 ; 68 : 359-69 ;
12. Lafuente-Lafuente C, Oasi C, Belmin J. Les nouveaux anticoagulants oraux. *NPG* 2012 ; 12 : 144-50.
13. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P. Hematoma Growth in Oral Anticoagulant Related Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2008; 39: 2993-6.
14. Constant J, Sampoux F, Jarnier P et al. Complications hémorragiques antivitamines K. A propos de 75 patients hospitalisés. *Journal des maladies vasculaires* 1999, 24 : 202-07.
15. Debray M, Pautas E, Couturier P, Franco A, Siguret V. Anticoagulation orale en pratique gériatrique. *Rev med interne* 2003 ; 24 : 107-17
16. Al Hajje A, Calop N, Bosson J-L, Calop J, Allenet B. quels facteurs associés à la survenue d'un événement iatrogène hémorragique chez les patients sous antivitamines K. *Annales pharmaceutiques Françaises* 2010 ; 68 : 36-43.
17. Viennet D, Cannamela A, Gonthier R. Complications hémorragiques liées aux antivitamines K chez les 75 ans et plus au service d'urgence : intérêt d'un indice prédictif de saignement. *JEUR* 2004 ; 17 :15-20.
18. Gentric A, Estivin S. L'utilisation des anticoagulants chez le sujet âgé. *Rev med interne* 2006 ; 27 : 458-64.
19. Ratsimbazafy V. Prise en charge des surdosages en anti-vitamine K, des situations à risques hémorragiques et des accidents hémorragiques chez les patients traités par anti-vitamine K en ville et en milieu hospitalier. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières.* 2008 ;16:46-53.
20. Tilly-Gentric A. Le traitement anticoagulant dans la fibrillation atriale permanente après 75 ans. *Rev med interne* 2002 ; 23 : 834-39.