



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Prise en charge des accidents des anticoagulants Management of bleeding under anticoagulant therapy

B. Tremey^{a,*}, B. Vigue^b

^a Service d'anesthésie, hôpital Foch, 40, rue Worth, 92150 Suresnes, France

^b Département d'anesthésie réanimation, hôpital de Bicêtre, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France

Disponible sur Internet le 3 avril 2008

MOTS CLÉS

Antivitamine K ;
Héparine ;
Anticoagulation ;
Concentrés de
facteurs de
coagulations ;
Protamine ;
Vitamine K ;
Hémorragie

KEYWORDS

Vitamin K
antagonists;
Heparin;
Anticoagulation;

Résumé La fréquence non négligeable et le pronostic sévère des hémorragies sous anticoagulants en font un évènement dont la prise en charge doit être optimisée. Il semble nécessaire de définir un certain nombre de critères cliniques permettant de définir la gravité de l'hémorragie. L'antagonisation rapide de l'anticoagulation est le traitement initial à mettre en œuvre dès le diagnostic de syndrome hémorragique confirmé. Le rétablissement d'une hémostase normale pourrait permettre une amélioration des délais de prise en charge, notamment en cas de nécessité d'une geste hémostatique. En cas de traitement par antivitamines K (AVK), l'administration de concentré de facteurs prothrombiniques associés à la vitamine K est préconisée par les recommandations actuelles. Elle permet un rétablissement complet et durable de l'hémostase, sans effet secondaire. En cas de traitement par héparine non fractionnée (HNF) ou héparine de bas poids moléculaire (HBPM), l'administration de protamine permet alors une normalisation de la coagulation. Il est probablement utile de mettre en place des procédures de soins pour standardiser la prise en charge de ce type d'urgence. L'exemple de l'hémorragie intracrânienne est mis en avant pour introduire le concept de traitement ultra rapide. La reprise de l'anticoagulation doit faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire. La détermination du rapport entre un risque hémorragique et le risque thrombotique en l'absence d'anticoagulation doit être discutée au cas par cas. La publication prochaine de recommandations spécifiques françaises devrait permettre d'améliorer la prise en charge des accidents des anticoagulants. © 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Management of bleeding under anticoagulation therapy remains a major challenge regarding the frequency and the dramatic prognosis of this event. Initially, identification of several clinical factors can be useful to estimate the severity of the bleeding. Fundamental treatment of major and life-threatening bleedings consists in rapid reversal of anticoagulation as soon as diagnostic confirmed. Normalization of coagulation could improve the delay of management, especially in case of operational indication. Prothrombin complex factors in association with vitamin K are recommended by current guidelines as the gold standard in bleeding

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : b.tremey@hopital-foch.org (B. Tremey).

Prothrombin complex concentrates;
Protamin;
Vitamin K;
Hemorrhage

under antivitamin K agent. This association provides adequate and durable coagulation in a few minutes, without adverse event. In case of heparin-induced anticoagulation, protamin can rapidly restore normal coagulation. General medical procedures might be useful to standardize management of these urgent situations. Intracranial hemorrhages are discussed as the most dramatic and reported bleeding under anticoagulation therapy. Whatever the clinical situation, restarting anticoagulation would be discussed for each patient by medicosurgical staff, regarding the indication of antithrombotic therapy and the bleeding risk. Future recommendations of a French task force will provide specific guidelines to improve management of bleeding under anticoagulation therapy.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

« *If you prick us, do we not bleed?* ».

« Si vous nous piquez, est-ce que nous ne saignons pas? ».

William Shakespeare. *Le marchand de Venise*. Acte III, scène I.

Les traitements anticoagulants, en premier lieu les antivitamines K (AVK), permettent de prévenir la survenue d'événements thromboemboliques dans de nombreuses situations : prothèse valvulaire cardiaque mécanique (PVM), fibrillation auriculaire (FA), thrombophlébite profonde et/ou embolie pulmonaire [1]. En France, près de 600 000 patients, soit 1 % de la population, étaient traités par AVK en 2002 [2]. Ce nombre devrait s'accroître dans les années à venir en tenant compte du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'incidence des pathologies cardiovasculaires [3]. Dans la plupart des cas, l'anticoagulation au long cours est assurée par un AVK. L'index thérapeutique des AVK est faible, et le risque hémorragique (incidence de 0,5 à 1 %) proche du bénéfice obtenu sur les accidents thrombotiques : l'incidence d'un accident vasculaire cérébral en présence d'une prothèse valvulaire mitrale mécanique passe de 4 % sans anticoagulant à 1 % patient par an sous AVK [4,5]. La survenue d'un saignement sous anticoagulant est un événement dont la fréquence et la gravité en font une situation redoutée et dont la prise en charge doit être bien codifiée. Il s'agit de la première cause d'hospitalisation pour cause iatrogène en France (17 000 par an) et de la troisième au Royaume-Uni [2,6]. L'incidence annuelle des saignements majeurs sous AVK est estimée à 7 %, et celle des saignements fatals à 1 % [7]. Près de 60 % des hémorragies intracrâniennes survenant sous AVK sont fatales [8]. Alors que les hémorragies sous AVK ont donné lieu à de nombreuses publications, insistant sur la sous-estimation certaine des accidents hémorragiques [9], il faut remarquer que les événements hémorragiques sous héparine non fractionnée (HNF) ou héparine de bas poids moléculaire (HBPM) n'ont fait l'objet que de peu d'études, tout comme les nouveaux anticoagulants oraux.

La stratégie de prise en charge des accidents des anticoagulants apparaît donc comme un impératif de santé concernant en particulier les réanimateurs. Elle doit être la plus codifiée possible pour en faciliter l'application.

Les moyens d'antagonisation

Antivitamines K (AVK)

La problématique du traitement AVK est particulière. Il s'agit d'un traitement extrêmement simple à neutrali-

ser, avec une efficacité totale, immédiate et pérenne. Il existe finalement peu de molécules dans la pharmacopée actuelle pour lesquelles on dispose d'une telle garantie d'antagonisation. Malgré tout, les moyens pour rétablir un état de normocoagulation en cas de prise d'AVK restent flous et problématiques pour bon nombre de praticiens. Il en résulte une dispersion des pratiques, et une sous-utilisation du traitement recommandé [2,8].

L'antagonisation rapide d'un traitement AVK nécessite l'administration de concentrés de facteurs de coagulations (communément appelé prothrombine, proconvertine, facteur Stuart, facteur anti-hémophilique B [PPSB]) et de vitamine K. Le PPSB est l'antidote des AVK. Cette association est recommandée par les sociétés savantes anglo-saxonnes et par l'Afssaps (Tableau 1) [10–13]. Il s'agit simplement d'apporter les facteurs procoagulants vitamino-K dépendants dont la synthèse est altérée par les AVK. L'administration de vitamine K est essentielle au regard des propriétés pharmacologiques des facteurs de coagulation. En effet, la demi-vie courte (cinq à six heures) du facteur VII limite la durée d'action du PPSB [14,15]. La vitamine K, en permettant une production endogène hépatique de facteurs, cinq à six heures après son administration prend le relais des facteurs exogènes apportés et assure le maintien d'une hémostasie correcte à partir de la sixième heure et jusqu'à disparition des molécules AVK circulantes.

L'administration de PPSB permet instantanément de corriger l'hypocoagulation secondaire aux AVK, sans qu'aucun accident thrombotique clinique ou biologique n'ait été rapporté jusqu'à présent [14–17]. En effet, les procédés de fabrications des PPSB rendent actuellement indétectable la présence de facteurs de coagulation activés, limitant une hypothétique activation de la coagulation. Les préparations actuelles disponibles en France sont donc loin du PPSB et de sa réputation prothrombotique. De plus, toutes les publications convergent vers une supériorité des concentrés de facteurs de coagulations par rapport à l'administration de plasma frais congelé (PFC), en termes d'efficacité [18–21], de rapidité de correction [20–22] et d'effets secondaires [22]. Rappelons que l'équivalent en terme de facteurs vitamino-K dépendants apportés est d'un volume pour 60, soit 3600 ml de plasma pour 60 ml de PPSB (au concentration habituellement retrouvée dans les préparations disponibles en France). L'apport de PFC aura donc pour but, en cas d'hémorragie grave sous AVK, non pas l'antagonisation des AVK, mais la correction du déficit en facteur de coagulation induit par l'hémorragie. Son utilisation doit donc être envisagée de la même manière que dans n'importe quelle hémorragie grave, seulement après

Tableau 1 Résumé des recommandations dans différents pays.

Recommandations	Pays	Année
PCC 50 UI/kg et Vit K 5–10 mg IV	Royaume-Uni	1998–2006
PCC 20–30 UI/kg et Vit K 5–10 mg	France	2002
PCC : 25–50 UI/kg et PFC 300 ml (la préparation en Australie ne contient pas de facteur VII, justifiant le plasma) et 5–10 mg de Vit K	Australie	2004
PCC ou plasma : doses non précisées et Vit K 10 mg	États-Unis (VI ACCP)	2001
PCC : doses non précisées et Vit K 10 mg	États-Unis (VII ACCP)	2004

PCC : *prothombin complex concentrates*; Vit K : vitamine K; IV : intraveineux.

correction de l'hypocoagulation induite par l'association PPSB–vitamine K.

Les facteurs de coagulations doivent être administrés en intraveineux, une série de cas rapportant une injection rapide en trois minutes sans effet secondaire [14]. L'adaptation éventuelle de la dose de PPSB à l'intensité de l'hypocoagulation, (mesure de l'INR) reste en suspens. En effet, l'INR manque de fiabilité au-delà de 4,5, ces valeurs étant exclues des calibrations de l'indice de sensibilité international (ISI). La relation logarithmique entre INR et temps de Quick implique une augmentation exponentielle des valeurs d'INR, ces dernières ne reflétant plus correctement l'hémostase secondaire dans les valeurs extrêmes (moins de 1,5, plus de 4,5). Enfin, soulignons l'intérêt d'une dose unique dans le cadre d'une simplification des procédures. En pratique, la posologie recommandée en cas d'hémorragie grave est de 20 à 40 UI/kg d'équivalent facteur IX. En cas de préparation diluée à 25 UI/ml de facteur IX (comme le sont les préparations utilisées en France) on retient alors une dose simple de 1 ml/kg. En pratique, la solution finale reconstituée dépasse rarement les 100 ml. Il faut bien comprendre que ce n'est pas l'INR d'arrivée du patient qui est important en cas d'hémorragie grave, mais c'est la normalisation rapide de l'hémostase qui compte. Après la dose immédiate et probabiliste de 1 ml/kg, la réalisation d'un INR après correction est recommandé pour s'assurer de la réalité de la correction, mais sans perdre de temps à attendre un examen biologique alors que le patient saigne sous hypocoagulation. L'extension future du monitoring délocalisé permettra, enfin, une surveillance de l'INR plus rapide et efficace.

Les doses de vitamine K permettant l'obtention durable d'une hémostase normale après cinq heures sont de 5 à 10 mg [10, 12, 13]. L'utilisation de la voie entérale permet, lorsqu'elle est disponible, de s'affranchir de la toxicité veineuse et diminue le risque anaphylactique pour une même efficacité [23]. L'utilisation de petites doses de vitamine K (de 1 à 2 mg) n'est recommandée que pour ramener un INR élevé, témoin d'un surdosage, dans une zone thérapeutique, donc anticoagulante, chez un patient non hémorragique. Ces doses n'ont donc rien à voir avec les situations hémorragiques sous AVK et ne figurent dans aucune recommandation d'experts sur ce sujet.

Il existe dans la littérature des séries de cas rapportant l'utilisation du facteur VII activé recombinant en cas de saignement majeur sous AVK, notamment intracrâniens

[24–26]. Néanmoins, avec une demi-vie de deux heures, il est inférieur au concentré de facteurs de coagulations en cas d'anticoagulation prolongée [27]. De plus, l'existence d'événements thrombotiques décrits après son administration ne lui donne pas sa place dans le rétablissement de l'hémostase en cas de saignement sous AVK [28].

Héparine non fractionnée (HNF)

L'effet anticoagulant de l'héparine non fractionnée peut être rapidement antagonisé par l'administration bolus de protamine [1]. Le sulfate de protamine, utilisé en routine en peropératoire de chirurgie cardiovasculaire, va fixer et neutraliser les molécules d'héparine circulantes en quelques minutes, les rendant totalement inactives. Sa rapidité d'action et sa remarquable efficacité en cas d'administration unique d'HNF en font l'agent de choix pour rétablir une coagulation normale en chirurgie cardiovasculaire. La dose classiquement proposée est de 1 mg de protamine pour 100 unités d'HNF. L'administration intraveineuse doit être lente sur dix minutes, pour limiter la survenue d'effets hémodynamiques dont la fréquence et les conséquences ne sont pas négligeables [29]. En revanche, le choix de la dose correcte en cas de traitement intraveineux continu ou d'administration sous-cutanée est moins précis. En cas de traitement intraveineux, au vu de la demi-vie de l'héparine, il est proposé de tenir compte des quantités administrées les deux à trois heures précédentes. Il n'existe pas de donnée concernant le choix de la dose en cas d'administrations sous-cutanées, des doses répétées pouvant s'avérer alors nécessaires. Dans tous les cas, un contrôle de l'efficacité est possible, en monitorant le TCA ou l'activité anti-Xa. L'existence de dispositif de monitoring délocalisé pourrait permettre de vérifier rapidement l'efficacité du traitement, ainsi qu'un ajustement des doses au lit du patient par l'utilisation d'algorithmes prédéfinis [30]. Enfin, citons d'autres techniques d'antagonisation rapportées dans la littérature, mais non disponibles en pratique courante : héparinase, protamine synthétique, PF4, hexadiméthrine [31].

Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)

L'antagonisation de l'hypocoagulation induite par les HBPM est problématique. La fixation de la protamine est limitée

du fait du faible poids moléculaire, expliquant une neutralisation incomplète de l'activité anti-Xa [32]. Seule 60% de l'activité anticoagulante serait alors reversée [1]. En outre, l'activité anti-Xa ne serait pas totalement adaptée pour contrôler l'efficacité de la protamine sur la normalisation de la coagulation et sur le saignement clinique [33,34]. La protamine reste néanmoins le seul agent actuellement recommandé en cas de saignement sous HBPM, à la dose de 1 mg pour 100 unités d'HBPM administrée dans les huit heures précédents la survenue du saignement. L'administration d'une nouvelle dose se fera moins sur un résultat biologique d'activité anti-Xa que sur des éléments cliniques de poursuite du saignement. L'utilisation d'une protéine possédant une séquence peptidique hautement affine pour l'énoxaparine a permis le rétablissement d'une activité anti-Xa indétectable, aussi bien *in vitro* que *in vivo*. Son effet serait de quatre à 20 fois supérieur à celui de la protamine, et sans effet hémodynamique. Des données supplémentaires seront nécessaires pour envisager l'utilisation en routine de ce type de molécule [35].

Quel algorithme de prise en charge ?

Reconnaître la gravité de l'hémorragie

Il existe différentes classifications des accidents hémorragiques, utilisant des éléments cliniques (localisation du saignement, importance, retentissement générale), biologiques (chute de l'hémoglobine), voire organisationnels (nécessité d'une évaluation médicale, nécessité d'une transfusion sanguine) [36,37]. Ces classifications sont très hétérogènes et utilisent des données parfois subjectives. Il est néanmoins nécessaire de dégager de manière pragmatique des événements qui vont requérir une réversion rapide du traitement anticoagulant. Il s'agit donc plus d'identifier une situation pour mettre rapidement en œuvre un traitement spécifique que de dégager simplement des critères de gravité, par exemple à but pronostic.

On peut donc proposer comme indication à une antagonisation rapide tout saignement avec retentissement hémodynamique, nécessité d'une transfusion sanguine, localisation menaçant le pronostic fonctionnel (œil, syndrome de loge) ou vital (système nerveux central, hémopéritoine) ou nécessité d'un geste hémostatique urgent, notamment chirurgical, endoscopique ou endovasculaire. Cette étape est fondamentale dans le processus de prise en charge des saignements sous anticoagulants, car de la reconnaissance ou non d'un critère de gravité peut découler une thérapeutique spécifique. Gardons à l'esprit que tout saignement d'allure mineur survenant sous anticoagulant peut aboutir rapidement à une situation dramatique s'il n'est pas correctement traité.

Hémorragie sans critère de gravité

Il n'existe aucune étude s'intéressant particulièrement aux hémorragies peu sévères sous anticoagulant. L'attitude vis-à-vis du traitement anticoagulant reste donc floue. Les diverses recommandations internationales proposent, en cas de surdosage en AVK, d'utiliser la vitamine K orale à la dose de 5 à 10 mg. L'objectif est de ramener l'INR au moins

en zone thérapeutique sans induire de résistance secondaire aux AVK. En l'absence de surdosage, aucune donnée ne permet de privilégier le maintien d'une hypocoagulation à l'antagonisation ; il s'agira alors de surveiller de façon rapprochée l'évolution du saignement, et de rétablir rapidement une hémostase normale en cas d'aggravation du saignement. L'attitude a privilégié en cas de saignement mineur sous héparine ne fait l'objet d'aucun consensus.

Hémorragie avec critères de gravité

Outre, les mesures habituelles de prise en charge d'une hémorragie grave, certaines mesures simples doivent être entreprises en cas de traitement anticoagulant.

Une hémostase normale doit être rapidement rétablie en cas de saignement grave survenant sous anticoagulant, et ce quelle que soit l'indication du traitement anticoagulant [10]. L'objectif est l'obtention d'un INR inférieur à 1,5, d'un TCA à moins de 1,5 fois le témoin et d'une activité anti-Xa indétectable, et ce, en quelques minutes. Il convient alors d'utiliser le traitement adapté à l'anticoagulant utilisé : association PPSB-vitamine K si AVK ; protamine si héparine. L'administration du traitement ne doit pas attendre les résultats biologiques (INR, TCA) qui peuvent prendre plusieurs dizaines de minutes.

La réalisation rapide des mesures permettant de corriger l'hémostase est fondamentale. En effet, le bon sens médical incite à penser que plus rapidement le trouble de l'hémostase est corrigé, plus rapidement le saignement sera contrôlé. De plus, une antagonisation rapide, en quelques minutes pour certains auteurs, facilite l'organisation du processus global de soins (notamment en cas de chirurgie, d'endoscopie interventionnelle ou d'artériembolisation) et raccourci les délais de prise en charge [14]. À ce titre, la réalisation de procédures organisationnelles de soins, notamment dans les services d'urgence, pourrait permettre un accès plus simple au PPSB et améliorer la prise en charge globale des patients [38]. Un stockage au sein même de l'unité semble également possible. Ce type de prise en charge standardisé pourrait s'avérer particulièrement efficace dans certaines pathologies, en premier lieu toute situation avec indication chirurgicale. Il n'existe néanmoins à ce jour aucune étude rapportant une corrélation entre le délai de prise en charge et la morbidité inhérent à cet événement.

Si la normalisation de l'hémostase doit être contrôlée immédiatement après antagonisation, elle doit l'être aussi régulièrement dans les suites pour s'assurer du maintien de la normocoagulation. Dans le cas d'administration de l'association PPSB-vitamine K, ce contrôle est fondamental à la sixième heure pour s'assurer du « relais » par la vitamine K de l'action du PPSB.

Vers un traitement ultra rapide : exemple de l'hémorragie intracrânienne (HIC)

L'HIC sous anticoagulant est exemplaire à plusieurs titres. Sa fréquence non négligeable et son pronostic dramatique (jusqu'à 60% de mortalité selon certaines séries) expliquent que la quasi-totalité des publications se sont intéressées à cette pathologie [8,39]. Entre 1980 et 1990, le quadruple-

ment du nombre de patients sous AVK a presque quintuplé l'incidence des HIC aux États-Unis [40].

Les facteurs de risque d'HIC sous AVK sont l'âge, l'anticoagulation d'initiation récente, l'INR fluctuant et élevé et une pathologie cérébrovasculaire associée [41,42]. La profondeur de l'anticoagulation et le temps de correction après le début des troubles sont les deux principaux facteurs pronostic [43,44]. Néanmoins, si la profondeur du surdosage est un facteur de risque pronostic, l'HIC peut survenir alors que l'INR est en zone thérapeutique [45].

Quelle que soit l'hémostase, il existe, dans les premières heures, une augmentation de taille des hématomes intraparenchymateux de 30 à 50% corrélée à la mortalité [46,47]. Le volume de l'hématome serait, en effet, un des facteurs pronostics majeurs de mortalité à 30 jours [48]. L'utilisation d'agent hémostatique puissant, même en situation de normocoagulation, a d'ailleurs fait l'objet de publications antérieures [49]. La particularité évolutive de l'HIC sous anticoagulant est la persistance du saignement plusieurs heures après le début de l'hémorragie. D'un point de vue scannographique, une augmentation de taille de l'hématome à la vingt-quatrième heure est notée dans 50% des cas versus 10% en cas de normocoagulation [50]. Ce phénomène s'accompagne d'une détérioration clinique plus marquée [51].

Ces données plaident donc en faveur d'un rétablissement rapide de l'hémostase en cas de saignement intracrânien. L'administration flash de l'association PPSB—vitamine K ou de la protamine sans attendre le résultat de l'hémostase biologique, une posologie simple et l'existence de procédure améliorant la disponibilité du PPSB (stockage dans les services concernés) sont alors fondamentales pour normaliser rapidement la coagulation et accélérer le processus global de prise en charge du patient. Le concept de traitement ultra rapide rapporté par certains auteurs, notamment en cas d'indication neurochirurgicale (hématome sous-dural ou extradural, dérivation ventriculaire) doit permettre de gagner du temps précieux et pourrait permettre d'améliorer la morbidité de ce type de pathologie [14].

Quand reprendre le traitement anticoagulant ?

Les données de la littérature concernant la reprise de l'anticoagulation après un événement hémorragique sont peu nombreuses et de méthodologie peu robuste. Il s'agit principalement de séries de cas rétrospectifs centrées sur la problématique des HIC sous AVK. Deux recommandations européennes apportent des pistes de réflexion dans ce dernier cas (*European Society of Cardiology, european stroke initiative*) [52,53]. De ces données, se dégage un consensus vers un arrêt possible et nécessaire du traitement anticoagulant de plusieurs jours.

D'une manière générale, la reprise du traitement devra faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire au cas par cas pour évaluer le rapport bénéfice/risque de l'anticoagulation. Les situations à haut risque thrombotique (prothèse valvulaire mécanique mitrale ou de première et deuxième génération, thrombose veineuse de moins d'un mois) devront être identifiées et une surveillance particulière pourra être instituée (échocardiographie par exemple). En

cas de thrombose veineuse de moins d'un mois, la mise en place d'un filtre cave peut être discutée.

La reprise des anticoagulants en cas d'hémorragie intracrânienne doit être prudente. Chez les patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique, les études rapportent des délais moyens de reprise allant de sept à 19 jours, sans événement thrombotique [54–56]. Un délai de sept jours est préconisé par l'ESC, tandis que l'EUSI préconise un délai de dix à 14 jours [52,53]. Ces délais de reprise pourraient être compatibles pour l'indication de pathologie thrombotique veineuse. Dans un contexte de fibrillation auriculaire non valvulaire, la reprise d'une anticoagulation au long cours ne serait justifiée pour certains qu'en cas d'hémorragie à localisation hémisphérique profonde associée à un risque thrombotique élevé (embolie) [57].

Dans les autres cas d'hémorragie ayant nécessité l'arrêt du traitement anticoagulant, la reprise du traitement anticoagulant doit être modulée en fonction du risque hémorragique, contrôlée ou non, et du risque thrombotique. Il s'agit donc d'une décision collégiale. Cette reprise sera d'autant plus précoce qu'un geste hémostatique a été réalisé (chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie).

La survenue d'un saignement sous anticoagulant peut entraîner des conséquences dramatiques. De par leur importance épidémiologique, les accidents hémorragiques sous AVK sont maintenant plus étudiés et mieux codifiés que les accidents hémorragiques des dérivés de l'héparine. Une évaluation fine de la gravité de l'hémorragie est d'abord nécessaire chez tout patient sous anticoagulant afin de définir une stratégie de prise en charge adaptée. Le rétablissement d'une hémostase normale est, dans la plupart des cas, la première mesure à mettre en œuvre. Elle doit d'intégrer dans un processus global de traitement qui doit permettre de raccourcir les délais d'antagonisation et, le cas échéant, de faciliter la réalisation d'un geste d'hémostase. Cette démarche diagnostic et thérapeutique nécessite une sensibilisation des équipes soignantes en charge des patients sous anticoagulants. Des recommandations pour la pratique clinique, sous l'égide de la haute autorité de santé, sont en cours d'élaboration et pourront permettre définir précisément les modalités de prise en charge des accidents des anticoagulants.

Références

- [1] Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126(Suppl. 3):1885–2035.
- [2] Sie P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K: à propos d'une enquête observationnelle auprès de 70 établissements hospitaliers français. *Urgence Pratique* 2002;54(3–5).
- [3] Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med* 2007;167(13):1414–9.
- [4] Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126(Suppl. 3):2875–3105.
- [5] Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;89(2):635–41.
- [6] Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission

- to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329(7456):15–9.
- [7] Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139(11):893–900.
- [8] Sjoblom L, Hardemark HG, Lindgren A, Norrving B, Fahlen M, Samuelsson M, et al. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke* 2001;32(11):2567–74.
- [9] Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115(21):2689–96.
- [10] Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126(Suppl. 3):204S–33S.
- [11] AFSSAPS. Antidote au surdosage en antivitamine K: indications du plasma frais congelé et des alternatives (vitamine K, concentré de complexe prothrombinique). In: *Transfusion de plasma frais congelé: produits, indications*. 2002(3): 18–9.
- [12] Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, Harper PL, Salem HH, Wood EM. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian society of thrombosis and haemostasis. *Med J Aust* 2004;181(9):492–7.
- [13] Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition: 2005 update. *Br J Haematol* 2006;132(3):277–85.
- [14] Vigue B, Ract C, Tremey B, Engrand N, Leblanc PE, Decaux A, et al. Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med* 2007.
- [15] Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res* 2002;108(1):25–30.
- [16] Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, Kitchen S. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol* 2002;116(3):619–24.
- [17] Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, Eldor A, Zvi J, Kostenko V, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2004;113(6):371–8.
- [18] Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997;77(3):477–80.
- [19] Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD, Tinkoff G, Blatt PM. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost* 2006;4(5):967–70.
- [20] Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992;23(7):972–7.
- [21] Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000;14(5):458–61.
- [22] Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999;45(5):1113–8, discussion 8–9.
- [23] Hanslik T, Prinseau J. The use of vitamin K in patients on anticoagulant therapy: a practical guide. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4(1):43–55.
- [24] Lin J, Hanigan WC, Tarantino M, Wang J. The use of recombinant activated factor VII to reverse warfarin-induced anticoagulation in patients with hemorrhages in the central nervous system: preliminary findings. *J Neurosurg* 2003;98(4):737–40.
- [25] Freeman WD, Brott TG, Barrett KM, Castillo PR, Deen Jr HG, Czervionke LF, et al. Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 2004;79(12):1495–500.
- [26] Dager WE, King JH, Regalia RC, Williamson D, Gosselin RC, White RH, et al. Reversal of elevated international normalized ratios and bleeding with low-dose recombinant activated factor VII in patients receiving warfarin. *Pharmacotherapy* 2006;26(8):1091–8.
- [27] Dickneite G. Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of coumarin anticoagulation. *Thromb Res* 2007;119(5):643–51.
- [28] O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006;295(3):293–8.
- [29] Welsby IJ, Newman MF, Phillips-Bute B, Messier RH, Kakkis ED, Stafford-Smith M. Hemodynamic changes after protamine administration: association with mortality after coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2005;102(2):308–14.
- [30] Tremey B, Szekeley B, Schlumberger S, Francois D, Liu N, Sievert K, et al. Anticoagulation monitoring during vascular surgery: accuracy of the Hemochron low range activated clotting time (ACT-LR). *Br J Anaesth* 2006;97(4):453–9.
- [31] Stafford-Smith M, Lefrak EA, Qazi AG, Welsby IJ, Barber L, Hoefft A, et al. Efficacy and safety of heparinase I versus protamine in patients undergoing coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2005;103(2):229–40.
- [32] Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992;79(1):1–17.
- [33] Van Ryn-McKenna J, Cai L, Ofosu FA, Hirsh J, Buchanan MR. Neutralization of enoxaparin-induced bleeding by protamine sulfate. *Thromb Haemost* 1990;63(2):271–4.
- [34] Bang CJ, Berstad A, Talstad I. Incomplete reversal of enoxaparin-induced bleeding by protamine sulfate. *Haemostasis* 1991;21(3):155–60.
- [35] Schick BP, Maslow D, Moshinski A, San Antonio JD. Novel concatameric heparin-binding peptides reverse heparin and low-molecular-weight heparin anticoagulant activities in patient plasma in vitro and in rats in vivo. *Blood* 2004;103(4): 1356–63.
- [36] Palareti G, Legnani C, Lee A, Manotti C, Hirsh J, D'Angelo A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost* 2000;84(5):805–10.
- [37] 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(8):711–8.
- [38] Ivascu FA, Howells GA, Junn FS, Bair HA, Bendick PJ, Janczyk RJ. Rapid warfarin reversal in anticoagulated patients with traumatic intracranial hemorrhage reduces hemorrhage progression and mortality. *J Trauma* 2005;59(5):1131–7, discussion 7–9.
- [39] Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349(11):1019–26.
- [40] Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007;68(2):116–21.
- [41] Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GY. Bleeding risks of antithrombotic therapy. *Bmj* 2002;325(7368):828–31.

- [42] Butler AC, Tait RC. Management of oral anticoagulant-induced intracranial haemorrhage. *Blood Rev* 1998;12(1):35–44.
- [43] Punthakee X, Doobay J, Anand SS. Oral-anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Thromb Res* 2002;108(1):31–6.
- [44] Oden A, Fahlen M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ* 2002;325(7372):1073–5.
- [45] Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004;164(8):880–4.
- [46] Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course. *Stroke* 1996;27(10):1783–7.
- [47] Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997;28(1):1–5.
- [48] Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993;24(7):987–93.
- [49] Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352(8):777–85.
- [50] Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke* 1995;26(8):1471–7.
- [51] Franke CL, de Jonge J, van Swieten JC, Op de Coul AA, van Gijn J. Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment. *Stroke* 1990;21(5):726–30.
- [52] Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(6):1^e–50^e.
- [53] Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwicinski H, Szikora I, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage: part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis*, 2006;22(4):294–316.
- [54] Wijdicks EF, Schievink WI, Brown RD, Mullany CJ. The dilemma of discontinuation of anticoagulation therapy for patients with intracranial hemorrhage and mechanical heart valves. *Neurosurgery* 1998;42(4):769–73.
- [55] Butler AC, Tait RC. Restarting anticoagulation in prosthetic heart valve patients after intracranial haemorrhage: a 2-year follow-up. *Br J Haematol* 1998;103(4):1064–6.
- [56] Babikian VL, Kase CS, Pessin MS, Caplan LR, Gorelick PB. Resumption of anticoagulation after intracranial bleeding in patients with prosthetic heart valves. *Stroke* 1988;19(3):407–8.
- [57] Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke* 2003;34(7):1710–6.