

STV

juillet 2008
numéro spécial
volume 20

SANG THROMBOSE VAISSEAUX

Recommandations professionnelles

**Prise en charge des surdosages
en antivitamines K, des situations
à risque hémorragique
et des accidents hémorragiques
chez les patients traités
par antivitamines K en ville
et en milieu hospitalier**

Avril 2008

Coordinateur :
Pr Pierre Sié



www.jle.com

65152

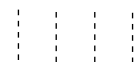
STV

n° spécial vol. 20 – juillet 2008 p. 1 à 104

juillet 2008 - ISSN n° 0999-7385

www.jle.com





Directeur de la publication

Gilles Cahn

RÉDACTION

Rédacteur en chef

Gérard Tobelem

gerard.tobelem@lrb.aphp.fr

Secrétaire de la rédaction

Catherine Philippe

catherine.philippe@lrb.aphp.fr

Comité de rédaction

Jean-Philippe Bastard

Pierre Boutouyrie

Laurent Chiche

Jean-Philippe Collet

Ludovic Drouet

Jean-Michel Juliard

Claude Laurian

Jean-Jacques Mourad

Philippe Niclot

Jean-Michel Oppert

Jérôme Perdu

Pascal Priollet

Charles-Marc Samama

Marie-Laure Virally

Comité scientifique

Pierre Amarenco

Henri Boccalon

Julien Bogousslavsky

Henri Bounameaux

Marie-Germaine Bousser

Eric Bruckert

Patrick Bruneval

Jacques Caen

Loïc Capron

Joseph Emmerich

Jean-Noël Fiessinger

Jean-Charles Fruchart

Pierre-Jean Guillausseau

Guy Lesèche

Michel-Meyer Samama

Pierre-Jean Touboul

Philippe Vague

Recommandations professionnelles

Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier

4 Introduction

Thème et objectifs

Questions auxquelles ce travail répond

Limites du travail

Patients concernés

Professionnels concernés

9 Méthode de travail

Méthode *Recommandations pour la pratique clinique*

Gestion des conflits d'intérêt

Recherche documentaire

Source d'informations

Stratégie de recherche

21 Épidémiologie et facteurs de risque hémorragique des traitements par les antivitamines K

Claire Gozalo, Gilles Pernod, Pierre Sié pour le groupe de travail des recommandations

Population concernée, morbidité et mortalité en France

Modalités de prescription et de suivi des patients recevant des AVK

Facteurs de risque hémorragique des traitements par les AVK

Facteurs de risque liés au traitement

Facteurs de risque liés au patient

Scores de risque hémorragique

56 Surdosages asymptomatiques en antivitamines K

Claire Gozalo, Benjamin Tremey, Gilles Pernod, Pierre Sié pour le groupe de travail des recommandations

Définition

Facteurs d'instabilité de l'INR conduisant à un surdosage

Moyens médicamenteux de correction du surdosage asymptomatique

L'arrêt simple du traitement

L'administration de vitamine K

Conduite à tenir devant un surdosage asymptomatique

Recommandations existantes relatives au surdosage asymptomatique

Recommandations nord-américaines

Recommandations australiennes

Recommandations européennes

Recommandations du groupe de travail

ÉDITEUR

John Libbey Eurotext
127, avenue de la République
92120 Montrouge, France
Téléphone : 01 46 73 06 60
Télécopieur : 01 40 84 09 99
contact@jle.com
www.jle.com
www.revue-stv.com

Directrice marketing

Perrine Sentilhes
Tél. : 01 46 73 01 35
perrine.sentilhes@jle.com

Secrétaire de rédaction

Anne-Marie Comte-Reynal
anne.comte@jle.com
Tél. : 01 46 73 06 65

Secrétariat

Karine Fayolle
Tél. : 01 46 73 01 36

Département partenariats et publicités

Marie-Christine Lasserre
marie-christine.lasserre@jle.com
Tél. : 01 46 73 06 76
Corinne Salmon
Tél. : 01 46 73 06 63

PRÉ-PRESSE

Jouve, Mayenne
www.jouve.fr

IMPRIMEUR

Corlet, S.A., Z.I. route de Vire
14110 Condé-sur-Noireau, France
N°
www.corlet.fr

ABONNEMENTS

NPAL/John Libbey
Service abonnements
26 bis, rue Kléber
93107 Montreuil Cedex
Tél. : 01 43 62 66 64
Fax : 01 43 62 84 29
<abonnements@jle.com>

Mensuel (10 numéros/an)
France : 223 € TTC. (institutions)

Sang Thrombose Vaisseaux est indexé
dans SciSearch® et Journal Citation Reports/
Science edition

ISSN : 0999-7385

ISSN (en ligne) : 1950-6104

CPPAP : 0207 T81212

69 Hémorragies spontanées ou traumatiques

Benjamin Tremey, Gilles Pernod, Pierre Sié pour le groupe de travail des recommandations

Définition des symptômes hémorragiques suivant leur gravité et leur urgence

Le *Bleeding Severity Index*

La classification de Fihn

Classification de la Fédération Italienne des Cliniques des Anticoagulants

Classification du sous-comité « Contrôle de l'anticoagulation » de la

Société Internationale

de Thrombose et d' Hémostase (ISTH)

Hémorragie non grave

Hémorragie grave

Moyens médicamenteux en cas d'hémorragie grave

Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave

Conduite à tenir chez le patient victime d'un traumatisme

Réintroduction des AVK après une hémorragie grave

Recommandations du groupe de travail

84 Chirurgies ou actes invasifs

Anne Godier, Gilles Pernod, Pierre Sié pour le groupe de travail des recommandations

Risque hémorragique des chirurgies et actes invasifs sous AVK

Procédures chirurgicales ou invasives réalisables sans interruption des AVK

Chirurgie cutanée

Chirurgie de la cataracte

Chirurgie bucco-dentaire

Endoscopie digestive

Ponctions articulaires et injections des tissus mous

Cathétérisme cardiaque/angiographie

Pose de *pacemaker* et défibrillateur implantable

Risque thrombotique lié a une interruption temporaire du traitement par AVK

Patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques (PVM)

Patients traités par AVK pour une ACFA

Patients traités par AVK pour un épisode thromboembolique veineux

Modalités du relais par héparine lorsque celui-ci est nécessaire

Relais préopératoire

Relais postopératoire

Prise en charge pour un acte programmé en fonction de l'indication
du traitement anticoagulant

Prise en charge du patient traité par AVK pour une PVM

Prise en charge du patient traité par AVK pour une ACFA

Prise en charge du patient traité par AVK pour un épisode

thromboembolique veineux

Prise en charge d'un patient traité par AVK en situation de risque

hémorragique non programmé (traumatisme, chirurgie ou acte invasif urgent)

Recommandations du groupe de travail

Coordinateur : Pierre Sié

Laboratoire d'Hématologie
CHU de Toulouse - Hôpital de Purpan
31059 Toulouse Cedex
<sie.p@chu-toulouse.fr>



RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier

ARGUMENTAIRE

Avec la participation méthodologique et le concours financier de la



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Introduction

Sang Thrombose Vaisseaux 2008 ;
20, n° spécial: 4-8

Haute Autorité de santé

www.has-sante.fr

2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

et

Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT)

www.geht.org

Laboratoire d'hématologie-CRTH hôpital St-Eloi

80, avenue A. Fliche, 34295 Montpellier Cedex

Participants

Agence sanitaire, sociétés savantes et associations professionnelles

Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) ;

Association Pédagogique Nationale des Enseignants de Thérapeutique ;

Groupe d'Études sur l'Hémostase et la Thrombose (promoteur) ;

Collège National des Généralistes Enseignants ;

Société Française d'Anesthésie et Réanimation ;

Société Française de Cardiologie ;

Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardiaque ;

Société Française d'Endoscopie Digestive ;

Société Française de Médecine Interne ;

Société Française de Médecine d'Urgence ;

Société Française de Médecine Vasculaire ;

Société Française de Rhumatologie ;

Société de Réanimation de Langue Française.

Comité d'organisation

Pr Pierre Sié, hématologie, Toulouse, Président ;

Pr Jacques Bouget, médecine interne, Rennes ;

Pr Thierry Boulain, médecine interne, Orléans ;

Dr Anne Castot, Afssaps, Saint-Denis ;

Dr Nathalie Dumarcet, Afssaps, Saint-Denis ;

Dr Philippe-Louis Druais, médecine générale, Paris ;

Pr Yves Gruel, hématologie, Tours ;

Pr Gérard Helf, cardiologie, Paris ;

Pr Dominique Huas, médecine générale, Nanterre ;

Pr Bernard Jung, cardiologie, Paris ;

Dr Jean-Pierre Laroche, médecine vasculaire, Nîmes ;

Dr Philippe Leger, médecine vasculaire, Toulouse ;

Dr Isabelle Mahe, thérapeutique, Paris ;

Mme Agnès Pelladeau, représentante associative, Grenoble ;

Pr Pierre-Marie Roy, médecine d'urgence, Tours ;

Pr CM Samama, anesthésie-réanimation, Paris ;

Groupe de travail

Pr Gilles Pernod, médecine vasculaire, Grenoble -
Coordonnateur ;

Dr Anne Godier, anesthésie-réanimation, Paris -
Chargée de Projet ;

Dr Claire Gozalo, pharmacologie, Reims - Chargée
de Projet ;

Dr Benjamin Tremey, médecine d'urgence, Paris -
Chargé de Projet ;

Dr Philippe Blanchard, chef de projet, HAS,
Saint-Denis ;

Dr Pierre Albaladejo, anesthésie-réanimation, Paris ;

Dr Pascal d'Azemar, médecine générale, Paris ;

Pr Gilles Berrut, médecine interne, Angers ;

Pr Jean-Luc Bosson, méthodologiste, Grenoble ;

Dr Laurent Calvel, médecine d'urgence, Strasbourg ;

Pr Jean-Pierre Carteaux, chirurgie cardiovasculaire,
Nancy ;

Dr Francis Couturaud, pneumologie, Brest ;

Pr Charles De Riberolles, chirurgie cardiovasculaire,
Clermont-Ferrand ;

Pr Ludovic Drouet, hématologie, Paris ;

Dr Christian Faugère, médecine générale, Pessac ;

Pr Emile Ferrari, cardiologie, Nice ;

Pr Pascale Gaussem, hématologie, Paris ;

Pr Claude Gervais, réanimation médicale, Nîmes ;

Pr Françoise Haramburu, pharmacologie, Bordeaux ;

Dr Benedicte Hay, Afssaps, Saint-Denis ;

Pr Brigitte Ickx, anesthésie-réanimation, Bruxelles ;

Pr Patrick Jégo, médecine interne, Rennes ;

Dr Frederic Lapostole, anesthésie-réanimation &
médecine d'urgence, Bobigny ;

Dr Dominique Lasne, hématologie, Paris ;

Dr Grégoire Le Gal, médecine interne, Brest ;

Pr Thomas Lecompte, hématologie, Nancy ;

Pr Anne Long, médecine vasculaire, Reims ;

Pr Emmanuel Marret, anesthésie-réanimation, Paris ;

Dr Marc-Antoine May, anesthésie-réanimation, Tours ;

Pr Guy Meyer, pneumologie, Paris ;

Pr Olivier Montagne, thérapeutique, Creteil ;

Pr Serge Motte, médecine vasculaire, Bruxelles ;

Mme Emmanuelle Nozieres, infirmière, Grenoble ;

Dr Florence Parent, pneumologie, Clamart ;

Dr Eric Pautas, gériatrie, Paris ;
Dr Catherine Rey-Quino, Afssaps, Saint-Denis ;
Pr Christian Riché, pharmacologie, Brest ;
Pr Pierre Sié, hématologie, Toulouse ;
Dr Virginie Siguret, hématologie, Paris ;
Pr Annick Steib, anesthésie-réanimation, Strasbourg ;
Dr Sophie Susen, hématologie, Lille ;
Dr Karim Tazarourte, médecine d'urgence, Melun ;
Dr Bernard Vigué, anesthésie-réanimation, Paris.

Groupe de lecture

Dr Nadine Ajzenberg, hématologue, Paris ;
Dr Michel Andrejak, pharmacologue, Amiens ;
Dr Gérard Audibert, anesthésiste réanimateur, Nancy ;
Pr Jean-François Bergmann, médecin interniste, Paris ;
Dr Normand Blais, anesthésie réanimateur, Montréal ;
Pr Nicolas Bruder, anesthésiste réanimateur, Marseille ;
Dr Alessandra Bura-Rivière, médecin vasculaire, Toulouse ;
Dr Alain Cariou, anesthésiste réanimateur, Paris ;
Dr Claire Cazalets, médecin interniste, Rennes ;
Mr Jean-Claude Colombani, biologiste, Romans ;
Pr Philippe de Moerloose, hématologue, Genève ;
Dr Mathieu Debray, gériatre, Annecy ;
Dr Richard Fabre, biologiste, Toulouse ;
Pr Jean-Marie Fauvel, cardiologue, Toulouse ;
Dr Sophie Fernandez, médecin urgentiste, Toulouse ;

Pr François Fourier, médecin urgentiste, Lille ;
Dr Philippe Girard, pneumologue, Paris ;
Dr Isabelle Gouin-Thibault, hématologue, Paris ;
Dr Benoit Guillet, hématologue, Rennes ;
Dr Marie-Hélène Horellou, hématologue, Paris ;
Dr Marie-Françoise Hurtaud-Roux, hématologue, Paris ;
Pr Gérard Janvier, anesthésiste réanimateur, Bordeaux ;
Dr Philippe Lacroix, médecin vasculaire, Limoges ;
Dr Karine Lacut, thérapeute, Brest ;
Dr Catherine Lamy, neurologue, Paris ;
Dr Sylvie Laporte, méthodologiste, Saint-Etienne ;
Dr Véronique Le Cam-Duchez, hématologue, Rouen ;
Dr Annick Legras, anesthésiste réanimateur, Tours ;
Pr Patrick Mismetti, pharmacologue clinique, Saint-Etienne ;
Dr Philippe Moinard, biologiste, Toulouse ;
Pr Gilles Montalescot, cardiologue, Paris ;
Pr Philippe Nguyen, hématologue, Reims ;
Pr Robert Nicodème, médecin généraliste, Toulouse ;
Dr Jean-François Pinel, neurologue, Rennes ;
Pr Vincent Piriou, anesthésiste réanimateur, Lyon ;
Pr Raymond Roudot, cardiologue, Bordeaux ;
Pr Jean-François Schved, hématologue, Montpellier ;
Dr Michel Sellin, anesthésiste réanimateur, Rennes ;
Mme Marie Toussaint-Hacquard, pharmacienne, Nancy ;
Pr André Vincentelli, chirurgien cardiovasculaire, Lille ;
Pr Denis Wahl, médecin interniste, Nancy.

Abréviations

En vue de faciliter la lecture du texte, les abréviations et acronymes utilisés sont explicités ci-dessous.

ACFA	arythmie complète par fibrillation auriculaire
AFSSAPS	agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	autorisation de mise sur le marché
AVK	antivitamine K
BRI	<i>bleeding risk index</i>
CCP	concentré de complexe prothrombique
CHADs	<i>cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke</i> (score CHADs)
CIVD	coagulation intravasculaire disséminée
CRPV	centres régionaux de pharmacovigilance
EP	embolie pulmonaire
FA	fibrillation auriculaire
GCS	score de Glasgow
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
HNF	héparine non fractionnée
IC	intervalle de confiance
IH	insuffisance hépatique
IM	infarctus du myocarde
INR	<i>international normalized ratio</i>
ISI	indice international de sensibilité des thromboplastines
IV	intraveineux
LABM	laboratoire d'analyses médicales
OMS	organisation mondiale de la santé
OR	<i>odds ratio</i> (rapport de cotes)
PA	patient-année
PAS	pression artérielle systolique
PC	protéine C
PIVKA	protéines induites par l'absence de vitamine K
PVM	prothèse valvulaire mécanique
MTEV	maladie thromboembolique veineuse
RCP	résumé des caractéristiques du produit
RCT	essai comparatif randomisé : <i>randomized clinical trial</i> (essais cliniques avec tirage au sort des groupes comparatifs)
RR	risque relatif
SC	sous-cutané
TDM	tomodensitométrie
TVP	thrombose veineuse profonde
WHO	<i>World Health Organisation</i> (Organisation mondiale de la santé)

Introduction

Thème et objectifs

L'objectif principal de ce travail proposé et réalisé par le Groupe d'Études sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT), en collaboration avec les agences, sociétés savantes et collègues cités à la fin du document et dans le cadre d'un partenariat avec la Haute Autorité de santé (HAS), est d'établir l'état des connaissances actuelles sur la iatrogénie liée aux antivitamines K (AVK) et la prise en charge de ses conséquences à partir d'une revue exhaustive de la littérature afin de servir de socle aux recommandations professionnelles. Celles-ci ont pour but de réduire la morbi-mortalité des accidents liés aux AVK, grâce à la diffusion de stratégies de prise en charge des situations à risque hémorragique ou accidents hémorragiques.

Questions auxquelles ce travail répond

- Quel doit être le mode de prise en charge en cas de surdosage asymptomatique ?
- Quelles sont les mesures thérapeutiques permettant de corriger le surdosage ?
- Comment classer les hémorragies en fonction de leur gravité ?
- Quelle est la conduite à tenir en cas d'hémorragie non grave ?
- Quels sont les médicaments utilisables en cas d'hémorragie grave ?
- Quelle est la conduite à tenir en cas d'hémorragie grave ?
- Quelle est la conduite à tenir chez le patient victime d'un traumatisme ?
- Comment réintroduire les AVK après une hémorragie grave lorsque le saignement est contrôlé, si l'indication est maintenue ?
- Dans le cas d'un acte chirurgical ou invasif, quelles sont les procédures qui peuvent être réalisées sans interrompre les AVK ?
- Si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé, quelles sont les situations qui imposent un relais par une héparine ?
- Quelles sont, pour un acte programmé, les modalités du relais périopératoire par une héparine, si celui-ci est nécessaire ?
- Quelle est la prise en charge, pour un acte programmé en fonction de l'indication du traitement anticoagulant ?
- Quelle est la prise en charge préopératoire pour une chirurgie ou un acte invasif urgent à risque hémorragique ?

Limites du travail

Seule la prise en charge des surdosages et des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques est traitée. Les indications et contre-indications, la mise en route et le suivi habituel du traitement par AVK ne sont pas étudiées ici.

Patients concernés

Tous les patients recevant un traitement par antivitamines K.

Professionnels concernés

Médecins traitants, biologistes, infirmières, médecins des services d'accueil des urgences et toutes disciplines amenées à prendre en charge les patients traités par les AVK (chirurgiens, anesthésistes réanimateurs... etc.) en milieu hospitalier ou en ville, ainsi que les médecins des disciplines intervenant dans l'indication du traitement anticoagulant (cardiologues, chirurgiens cardiovasculaires, médecins vasculaires, internistes, etc.).

Méthode de travail

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations professionnelles sont définies comme « des propositions développées selon une méthode explicite pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode *Recommandations pour la pratique clinique (RPC)* est l'une des méthodes utilisées par la Haute Autorité de santé (HAS) pour élaborer des recommandations professionnelles. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critique de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations.

Choix du thème de travail

Les thèmes de recommandations professionnelles sont choisis par le Collège de la HAS. Ce choix tient compte des priorités de santé publique et des demandes exprimées par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Le Collège de la HAS peut également retenir des thèmes proposés par des sociétés savantes, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Union nationale des professionnels de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé, des associations agréées d'utilisateurs.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

Comité d'organisation

Un comité d'organisation est réuni par la HAS. Il est composé de représentants des sociétés savantes, des associations professionnelles ou d'utilisateurs, et, si besoin, des agences sanitaires et des institutions concernées. Ce comité définit précisément le thème de travail, les questions à traiter, les populations de patients et les professionnels concernés. Il signale les travaux pertinents, notamment les recommandations, existants. Il propose des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Ultérieurement, il participe au groupe de lecture.

Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, et, si besoin, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'utilisateurs. Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de

projet est également désigné par la HAS pour sélectionner, analyser et synthétiser la littérature médicale et scientifique pertinente. Il rédige ensuite l'argumentaire scientifique des recommandations en définissant le niveau de preuve des études retenues. Ce travail est réalisé sous le contrôle du chef de projet de la HAS et du président.

Rédaction de la première version des recommandations

Une première version des recommandations est rédigée par le groupe de travail à partir de cet argumentaire et des avis exprimés au cours des réunions de travail (habituellement deux réunions). Cette première version des recommandations est soumise à un groupe de lecture.

Groupe de lecture

Un groupe de lecture est constitué par la HAS selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par courrier et donne un avis sur le fond et la forme de l'argumentaire et des recommandations, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité de ces dernières. Ce groupe de lecture externe est complété par des relecteurs de la commission spécialisée de la HAS en charge des recommandations professionnelles (commission *Évaluation des stratégies de santé*).

Gestion des conflits d'intérêt

Les membres du comité d'organisation et du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations d'intérêt à la HAS. Elles ont été analysées et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts.

Version finale des recommandations

Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin

l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur synthèse, au cours d'une réunion de travail.

La version finale de l'argumentaire et des recommandations et le processus de réalisation sont discutés par la commission *Évaluation des stratégies de santé*. À sa demande, l'argumentaire et les recommandations peuvent être revus par le groupe de travail. La commission rend son avis au Collège de la HAS.

Validation par le Collège de la HAS

Sur proposition de la commission *Évaluation des stratégies de santé*, le Collège de la HAS valide le rapport final et autorise sa diffusion.

Diffusion

La HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) l'intégralité de l'argumentaire, les recommandations et leur synthèse. La synthèse et les recommandations peuvent être éditées par la HAS.

Travail interne à la HAS

Un chef de projet de la HAS assure la conformité et la coordination de l'ensemble du travail suivant les principes méthodologiques de la HAS.

Une recherche documentaire approfondie est effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle est complétée, si besoin, par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés

Tableau I. Gradation des recommandations

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoins	C Faible niveau de preuve
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas	

au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont réalisées dès le démarrage du travail et permettent de construire l'argumentaire. Elles sont mises à jour régulièrement jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des

articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

Gradation des recommandations

Chaque article sélectionné est analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui permet d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS (*tableau I*).

En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel au sein du groupe de travail réuni par la HAS, après consultation du groupe de lecture.

Tableau II. Stratégie de recherche documentaire sur les antivitamines K

Type d'étude/Sujet	Termes utilisés	Nbre de références
Recommandations, Guidelines		31
Étape 1	Anticoagulants/adverse effects	
ET		
Étape 2	<i>Antivitamins K</i> [nom de substance] OU <i>Antivitamin* K</i> [titre, résumé] OU <i>Vitamin* K Antagonist*</i> [titre, résumé] OU <i>Vitamin* K Inhibitor</i> OU <i>AVK</i> [titre, résumé] OU <i>VKA</i> [titre, résumé] * OU <i>Warfarin</i> OU <i>Acenocoumarol</i> OU <i>Phenindione</i> OU <i>Fluindione</i> [nom de substance] OU <i>Ticloamarol</i> [nom de substance]	
ET		
Étape 3	<i>Guideline*</i> [descripteur, type de document] OU <i>Practice Guideline*</i> [descripteur, type de document] OU <i>Health Planning Guidelines</i> OU <i>Consensus Development Conference*</i> [descripteur, type de document] OU <i>Consensus Development Conference*, NIH</i> [descripteur, type de document]	
Méta-analyses, Revues de littérature		14
Étape 1		
ET		
Étape 2		
ET		
Étape 4	<i>Meta-analysis</i> [descripteur, type de document, titre] OU <i>Review Literature</i> [descripteur, type de document]	
Études contrôlées		157
Étape 1		
ET		
Étape 2		
ET		
Étape 5	<i>Randomized Controlled Trial</i> [descripteur, type de document]	
Études de cohorte		189
Étape 1		
ET		
Étape 2		
ET		
Étape 6	<i>Cohort Studies</i> OU <i>Longitudinal Studies</i> OU <i>Follow-Up Studies</i> OU <i>Prospective Studies</i>	
Essais cliniques		375
Étape 1		
ET		
Étape 2		
ET		
Étape 7	<i>Clinical Trials</i> OU <i>Clinical Trial</i> [type de document] OU <i>Case-Control Studies</i> OU <i>Retrospective Studies</i> OU <i>Comparative Study</i>	

Dans ce texte, les recommandations non gradées sont celles qui sont fondées sur un accord professionnel. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique clinique, se référer au guide publié par l'Anaes en 1999 : « Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : www.has-sante.fr.

Recherche documentaire

Source d'informations

Bases de données bibliographiques automatisées

- Base de données bibliographiques consultée le 30/06/06 : Medline (National Library of Medicine, États-Unis) ;
- Pascal (CNRS-INIST, France).

Autres sources

- Cochrane Library (Grande-Bretagne) ;
- National Guideline Clearinghouse (États-Unis) ;
- Sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- Internet : moteurs de recherche.

La recherche a porté sur les types d'études ou sujets définis lors du comité d'organisation avec le chef de projet.

Stratégie de recherche

La stratégie d'interrogation de Medline et Pascal précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou types d'étude et la période de recherche.

Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres).

Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ».

Une présentation synthétique sous forme de tableau (*tableau II*) reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de nombre d'articles cités dans la bibliographie finale (au nombre de 324). ■

Références

AFSSAPS. Transfusion of fresh coagulated plasma : products, indications. General methods and recommendations]. *Transfus Clin Biol* 2002 ; 9 : 322-32.

Ageno W, Crowther M, Steidl L, *et al.* Low dose oral vitamin K to reverse acenocoumarol-induced coagulopathy : a randomized controlled trial. *Thromb Haemost* 2002 ; 88 : 48-51.

Ageno W, Garcia D, Silingardi M, *et al.* A randomized trial comparing 1 mg of oral vitamin K with no treatment in the management of warfarin-associated coagulopathy in patients with mechanical heart valve. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 46 : 732-3.

Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, *et al.* Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 165-9.

Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, *et al.* Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003 ; 39 : 19-25.

Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, *et al.* Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999 ; 353 : 717-9.

Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, *et al.* Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991 ; 101 : 427-31.

Ananthasubramaniam K, Beattie JN, Rosman HS, *et al.* How safely and for how long can warfarine therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalized with a major hemorrhage? *Chest* 2001 ; 119 : 478-84.

Andrew M, Vegh P, Johnston M., *et al.* Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992 ; 80 : 1998-2005.

Andrew M, Marzinotto V, Brooker LA, *et al.* Oral anticoagulation therapy in pediatric patients : a prospective study. *Thromb Haemost* 1994 ; 71 : 265-9.

Ansell J, Hirsh J, Poller L, *et al.* The pharmacology and management of the vitamin K antagonists : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 ; 126 : 204S-233S.

Aspinall SL, DeSanzo BE, Trilli LE, *et al.* Bleeding Risk Index in an anticoagulation clinic. Assessment by indication and implications for care. *J Gen Intern Med* 2005 ; 20 : 1008-13.

Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 ; (CD001927).

Ah-Weng A, Natarajan S, Velangi S, *et al.* Preoperative monitoring of warfarin in cutaneous surgery. *Br J Dermatol* 2003 ; 149 : 386-9.

Alcalay J, Alcalay R. Controversies in perioperative management of blood thinners in dermatologic surgery : continue or discontinue? *Dermatol Surg* 2004 ; 30 : 1091-4.

Alcalay J. Cutaneous surgery in patients receiving warfarin therapy. *Dermatol Surg* 2001 ; 27 : 756-8.

Babikian VL, Kase CS, Pessin MS, *et al.* Resumption of anticoagulation after intracranial bleeding in patients with prosthetic heart valves. *Stroke* 1988 ; 19 : 407-8.

Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin) : third edition--2005 update. *Br J Haematol* 2006 ; 132 : 277-85.

Bailey RD, Hart RG, Benavente O, *et al.* Recurrent brain hemorrhage is more frequent than ischemic stroke after intracranial hemorrhage. *Neurology* 2001 ; 56 : 773-7.

Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, *et al.* Warfarin reversal : consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust* 2004 ; 181 : 492-7.

Banet GA, Waterman AD, Milligan PE, *et al.* Warfarin dose reduction vs watchful waiting for mild elevations in the international normalized ratio. *Chest* 2003 ; 123 : 499-503.

- Berkner KL. The vitamin-K dependent carboxylase. *Ann Rev Nutr* 2005 ; 25 : 127-49.
- Berwaerts J, Webster J. Analysis of risk factors involved in oral-anticoagulant-related intracranial haemorrhages. *QJM* 2000 ; 93 : 513-21.
- Berntorp E. Recombinant FVIIa in the treatment of warfarin bleeding. *Semin Thromb Hemost* 2000 ; 26 : 433-5.
- Beyth RJ. Management of haemorrhagic complications associated with oral anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2002 ; 1 : 129-36.
- Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. (). A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 687-95.
- Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998 ; 105 : 91-9.
- Bijsterveld NR, Middeldorp S, Berends F, *et al.* Monitoring therapy with vitamin K antagonists in patients with lupus anticoagulant : effect on different tests for INR determination. *J Thromb Thrombolysis* 2000 ; 9 : 263-9.
- Billingsley EM, Maloney EM. Intraoperative and postoperative bleeding problems in patients taking warfarin, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory agents. A prospective study. *Dermatol Surg* 1997 ; 23 : 381-3.
- Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, *et al.* ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) : developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists : endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006 ; 114 : e84-e231.
- Biron C, Licznar P, Hansel S, *et al.* Oral anticoagulant drugs : do not cut tablets in quarters. *Thromb Haemost* 1999 ; 82 : 1201.
- Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, *et al.* Acenocoumarol therapy in pediatric patients. *J Thromb Haemost* 2003 ; 1 : 1740-3.
- Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, *et al.* Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999 ; 45 : 1113-8.
- Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1505-11.
- Bussey HI, Rospond RM, Quandt CM, *et al.* The safety and effectiveness of long-term warfarin therapy in an anticoagulation clinic. *Pharmacotherapy* 1989 ; 9 : 214-9.
- Butchart EG, Payne N, Li HH, *et al.* Better anticoagulation control improves survival after valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002 ; 123 : 715-23.
- Butler AC, Tait RC. Management of oral anticoagulant-induced intracranial haemorrhage. *Blood* 1998 ; 12 : 35-44.
- Butler AC, Tait RC. Restarting anticoagulation in prosthetic heart valve patients after intracranial haemorrhage : a 2-year follow-up. *Br J Haematol* 1998 ; 103 : 1064-6.
- Caliendo FJ, Halpern VJ, Marini CP, *et al.* Warfarin anticoagulation in the perioperative period : is it safe? *Ann Vasc Surg* 1999 ; 13 : 11-6.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, *et al.* Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 11-7.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994 ; 89 : 635-41.
- Carter K, Miller KM. Phacoemulsification and lens implantation in patients treated with aspirin or warfarin. *J Cataract Refract Surg* 1998 ; 24 : 1361-4.
- Carrel TP, Klingenmann W, Mohacsi PJ, *et al.* Perioperative bleeding and thromboembolic risk during non-cardiac surgery in patients with mechanical prosthetic heart valves : an institutional review. *J Heart Valve Dis* 1999 ; 8 : 392-8.
- Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, *et al.* Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000 ; 14 : 458-61.
- Casais P, Luceros AS, Meschengieser S, *et al.* Bleeding risk factors in chronic oral anticoagulation with acenocoumarol. *Am J Hematol* 2000 ; 63 : 192-6.
- Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves : a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 191-6.
- Chenhsu RY, Chiang SC, Chou MH, *et al.* Long-term treatment with warfarin in Chinese population. *Ann Pharmacother* 2000 ; 34 : 1395-401.
- Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, *et al.* Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 18 : 349-55.
- Copland M, Walker ID, Tait RC. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2001 ; 161 : 2125-8.
- Cortelazzo S, Finazzi G, Viero P, *et al.* Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending an anticoagulation clinic. *Thromb Haemost* 1993 ; 69 : 316-20.
- Cotrufo M, de Luca TS, Calabro R, *et al.* Coumarin anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical valve prostheses. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991 ; 5 : 300-4.
- Cohen DB, Rinker C, Wilberger JE. Traumatic brain injury in anticoagulated patients. *J Trauma* 2006 ; 60 : 553-7.
- Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1997 ; 350 : 389-96.
- Crawley F, Bevan D, Wren D. Management of intracranial bleeding associated with anticoagulation : balancing the risk of further bleeding against thromboembolism from prosthetic heart valves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 ; 69 : 396-8.
- Crowther MA, Ageno W, Schnurr T, *et al.* Oral vitamin K produces a normal INR within 24 hours of its administration in most patients discontinuing warfarin. *Haematologica* 2005 ; 90 : 137-9.
- Crowther MA, Douketis JD, Schnurr T, *et al.* Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidly than subcutaneous vitamin K in the treatment of warfarin-associated coagulopathy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 : 251-4.
- Crowther MA, Donovan D, Harrison L, *et al.* Low-dose oral vitamin K reliably reverses over-anticoagulation due to warfarin. *Thromb Haemost* 1998 ; 79 : 1116-8.
- Crowther MA, Julian J, McCarty D, *et al.* Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K : a randomised controlled trial. *Lancet* 2000 ; 356 : 1551-3.
- Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C, *et al.* A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 46-8.
- Cundiff DK, Manyemba J, Pezzullo JC. Anticoagulants versus nonsteroidal anti-inflammatories or placebo for treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; (CD003746).
- Dahri K, Loewen P. The risk of bleeding with warfarin : A systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Thromb Haemost* 2007 ; 98 : 980-7.

- Debray M, Pautas E, Couturier P, *et al.* Oral anticoagulants in the elderly. *Rev Med Interne* 2003 ; 24 : 107-17.
- Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, *et al.* A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 409-15.
- Decousus H, Julliard-Delsart D, Mismetti P. Current indications of cava filters. *Rev Med Interne* 1997 ; 18(Suppl 6) : 646s-650s.
- Deitcher SR. Interpretation of the international normalised ratio in patients with liver disease. *Lancet* 2002 ; 359 : 47-8.
- Della Valle P, Crippa L, Safa O. *t al.* Potential failure of the International Normalized Ratio (INR) System in the monitoring of oral anticoagulation in patients with lupus anticoagulants. *Ann Med Interne (Paris)* 1996 ; 147(Suppl 1) : 10-4.
- Deveras RA, Kessler CM. Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 : 884-8.
- Dezee KJ, Shimeall WT, Doiuglas KM, *et al.* Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K) : a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 391-7.
- DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, *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.
- Douketis JD, Arneklev K, Goldhaber SZ, *et al.* Comparison of bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with ximelagatran or warfarin : assessment of incidence, case-fatality rate, time course and sites of bleeding, and risk factors for bleeding. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 853-9.
- Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy : a practical guide for clinicians. *Thromb Res* 2002 ; 108 : 3-13.
- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin : assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 1319-26.
- Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants : a systematic review. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 901-8.
- Eckman M, Rosand J, *et al.* Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke* 2003 ; 34 : 1710-6.
- Elkayam UR. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves : a double jeopardy. *J Am Coll Cardiol.* 1996 ; 27 : 1704-6.
- European Atrial Fibrillation Trial Study Group (EAFT). Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 5-10.
- Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *Br J Haematol* 2001 ; 115 : 998-1001.
- Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, *et al.* Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1406-12.
- Fan J, Armitstead JA, Adams AG, *et al.* A retrospective evaluation of vitamin K1 therapy to reverse the anticoagulant effect of warfarin. *Pharmacotherapy* 2003 ; 23 : 1245-50.
- Fang MC, Chang Y, Hylek EM, *et al.* Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004 ; 141 : 745-52.
- Fang MC, Go AS, Hylek E, *et al.* Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage : the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc* 2006 ; 54 : 1231-6.
- Fanikos J, Grasso-Correnti N, Shah R, *et al.* Major bleeding complications in a specialized anticoagulation service. *Am J Cardiol* 2005 ; 96 : 595-8.
- Fanikos J, Tsilimingras K, Kucher N, *et al.* Comparison of efficacy, safety, and cost of low-molecular-weight heparin with continuous-infusion unfractionated heparin for initiation of anticoagulation after mechanical prosthetic valve implantation. *Am J Cardiol* 2004 ; 93 : 247-50.
- Farin FM, Rettie AE. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002 ; 287 : 1690-8.
- Ferreira I, Dos L, Tornos P, *et al.* Experience with enoxaparin in patients with mechanical heart valves who must withhold acenocumarol. *Heart* 2003 ; 89 : 527-30.
- Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, *et al.* The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 970-9.
- Fihn SD, McDonnell M, Martin D, *et al.* Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 511-20.
- Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GY. Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ* 2002 ; 325 : 828-31.
- Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, *et al.* Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004 ; 63 : 1059-64.
- Fondevila CG, Grosso SH, Santarelli MT, *et al.* Reversal of excessive oral anticoagulation with a low oral dose of vitamin K1 compared with acenocoumarine discontinuation. A prospective, randomized, open study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001 ; 12 : 9-16.
- Ford SK, Misita CP, Shilliday BB, *et al.* Prospective study of supplemental vitamin K therapy in patients on oral anticoagulants with unstable international normalized ratios. *J Thromb Thrombolysis* 2007 ; 24 : 23-7.
- Forfar JC. Prediction of hemorrhage during long-term oral coumarin anticoagulation by excessive prothrombin ratio. *Am Heart J* 1982 ; 103 : 445-6.
- Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, *et al.* Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation : prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med* 2004 ; 116 : 651-6.
- Fredriksson K, Norrving B, Strömblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992 ; 23 : 972-7.
- Freeman WD, Brott TG, Barrett KM, *et al.* Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 2004 ; 79 : 1495-500.
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) : developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006 ; 114 : e257-e354.
- Gadisseur AP, van der Meer FJ, Adriaansen HJ, *et al.* Therapeutic quality control of oral anticoagulant therapy comparing the short-acting acenocoumarol and the long-acting phenprocoumon. *Br J Haematol* 2002 ; 117 : 940-6.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, *et al.* Validation of clinical classification schemes for predicting stroke : results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001 ; 285 : 2864-70.

- Gainey SP, Robertson DM, Fay W, *et al*. Ocular surgery on patients receiving long-term warfarin therapy. *Am J Ophthalmol* 1989 ; 108 : 142-6.
- Garcia DA, Regan S, Crowther M, *et al*. The risk of hemorrhage among patients with warfarin-associated coagulopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 47 : 804-8.
- Genewein U, Haerberli A, Straub PW, *et al*. Rebound after cessation of oral anticoagulant therapy : the biochemical evidence. *Br J Haematol* 1996 ; 92 : 479-85.
- Gittleman AM, Ortiz AO, Keating DP, *et al*. Indications for CT in patients receiving anticoagulation after head trauma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005 ; 26 : 603-6.
- Gitter MJ, Jaeger TM, Petterson TM, *et al*. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy : a population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1995 ; 70 : 725-33.
- Giudici MC, Paul DL, Bontu P, *et al*. Pacemaker and implantable cardioverter defibrillator implantation without reversal of warfarin therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004 ; 27 : 358-60.
- Gohlke-Barwolf C, Acar J, Oakley, *et al*. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. Study Group of the Working Group on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1995 ; 16 : 1320-30.
- Goldstein DJ, Losquadro W, Spotnitz HM. Outpatient pacemaker procedures in orally anticoagulated patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998 ; 21 : 1730-4.
- Grip L, Blomback M, Schulman S. Hypercoagulable state and thromboembolism following warfarin withdrawal in post-myocardial-infarction patients. *Eur Heart J* 1995 ; 12 : 1225-33.
- Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation : the AFASAK 2 study. Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 1322-8.
- Gurwitz JH, Goldberg RJ, Holden A, *et al*. Age-related risks of long-term oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1988 ; 148 : 1733-6.
- Hall DL. Cataract surgery and anticoagulants. *J La State Med Soc* 1996 ; 148 : 431-3.
- Hall DL, Steen Jr. WH, Drummond JW, *et al*. Anticoagulants and cataract surgery. *Ophthalmic Surg* 1988 ; 19 : 221-2.
- Hanania G. Management of anticoagulants during pregnancy. *Heart* 2001 ; 86 : 125-6.
- Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004 ; 57 : 1132-9.
- Hanslik T, Prinseau J. The use of vitamin K in patients on anticoagulant therapy : a practical guide. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004 ; 4 : 43-55.
- Haroon Y, Shearer MJ, Rahim S, *et al*. The content of phyloquinone (vitamin K1) in human milk, cows' milk and infant formula foods determined by high-performance liquid chromatography. *J Nutr* 1982 ; 112 : 1105-17.
- Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke* 1995 ; 26 : 1471-7.
- Haverkamp D, Hutten BA, Büller HR, *et al*. The use of specific antidotes as a response to bleeding complications during anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2003 ; 1 : 69-73.
- Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, *et al*. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 761-8.
- Hellstern P, Halbmayr WM, Köhler M, *et al*. Prothrombin complex concentrates : indications, contraindications, and risks : a task force summary. *Thromb Res* 1999 ; 95 : S3-S6.
- Hewitt RL, Chun KL, Flint LM. Current clinical concepts in perioperative anticoagulation. *Am Surg* 1999 ; 65 : 270-3.
- Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, *et al*. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy *JAMA* 2002 ; 287 : 1690-8.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, *et al*. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003 ; 107 : 1692-711.
- Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, *et al*. Oral anticoagulants : mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001 ; 119 : 8S-21S.
- Hirschl M, Pluschnig U, Kundi M, *et al*. Oral anticoagulation in older patients with vascular or cardiovascular diseases. Aged over 70 years : same risk ? Same benefit ? *Int Angiol* 2003 ; 22 : 370-5.
- Hoffman MS, DeCesare S, Fiorica JV, *et al*. Management of gynecologic oncology patients with a preoperative deep vein thrombosis. *Gynecol Oncol* 1997 ; 64 : 76-9.
- Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, *et al*. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 1095-106.
- Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ, *et al*. New-onset atrial fibrillation : sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation* 2001 ; 103 : 2365-70.
- Hung A, Singh S, Tait RC. A prospective randomized study to determine the optimal dose of intravenous vitamin K in reversal of over-warfarinization. *Br J Haematol* 2000 ; 109 : 537-9.
- Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; (CD001367).
- Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 897-902.
- Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, *et al*. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998 ; 279 : 657-62.
- Hylek EM, Chang YC, Skates SJ, *et al*. Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 1612-7.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, *et al*. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1019-26.
- Hylek EM, Regan S, Go AS, *et al*. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. *Ann Intern Med* 2001 ; 135 : 393-400.
- Holmgren K, Andersson G, Fagrell B, *et al*. One-month versus six-month therapy with oral anticoagulants after symptomatic deep vein thrombosis. *Acta Med Scand* 1985 ; 218 : 279-84.
- Hull R, Delmore T, Genton E, *et al*. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979 ; 301 : 855-8.
- Hull RD, *et al*. The diagnosis of acute, recurrent, deep-vein thrombosis : a diagnostic challenge. *Circulation* 1983 ; 67 : 901-6.
- Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, *et al*. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy : comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke* 2006 ; 37 : 465-70.
- Ickx BE, Steib A. Perioperative management of patients receiving vitamin K antagonists. *Can J Anaesth* 2006 ; 53 : S113-S122.
- Imberti D, Bianchi M, Farina A, *et al*. Clinical experience with retrievable vena cava filters : results of a prospective observational multicenter study. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 1370-5.

- Isaacs C, Paltiel O, Blake G, *et al.* Age-associated risks of prophylactic anticoagulation in the setting of hip fracture. *Am J Med* 1994 ; 96 : 487-91.
- Ivascu FA, Howells GA, Junn FS, *et al.* Rapid warfarin reversal in anticoagulated patients with traumatic intracranial hemorrhage reduces hemorrhage progression and mortality. *J Trauma* 2005 ; 59 : 1131-7.
- Jaffer AK, Ahmed M, Brotman DJ, *et al.* Low-molecular-weight-heparins as periprocedural anticoagulation for patients on long-term warfarin therapy : a standardized bridging therapy protocol. *J Thromb Thrombolysis* 2005 ; 20 : 11-6.
- Joffe HV, Xu R, Johnson FB, *et al.* Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Thromb Haemost* 2004 ; 91 : 1123-8.
- Johnston M, Harrison L, Moffat K, *et al.* Reliability of the international normalized ratio for monitoring the induction phase of warfarin : comparison with the prothrombin time ratio. *J Lab Clin Med* 1996 ; 128 : 214-7.
- Jones M, McEwan P, Morgan CL, *et al.* Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvar atrial fibrillation : a record linkage study in a large British population. *Heart* 2005 ; 91 : 472-7.
- Kagansky N, Knobler H, Rimon E, *et al.* Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 2044-50.
- Karni A, Holtzman R, Bass T, *et al.* Traumatic head injury in the anticoagulated elderly patient : a lethal combination. *Am Surg* 2001 ; 67 : 1098-100.
- Kargi E, Babucco O, Hosnuter M, *et al.* Complications of minor cutaneous surgery in patients under anticoagulant treatment. *Aesthetic Plast Surg* 2002 ; 26 : 483-5.
- Katholi RE, Nolan SP, McGuire LB. The management of anticoagulation during noncardiac operations in patients with prosthetic heart valves. A prospective study. *Am Heart J* 1978 ; 96 : 163-5.
- Katholi RE, Nolan SP, McGuire LB. Living with prosthetic heart valves. Subsequent noncardiac operations and the risk of thromboembolism or hemorrhage. *Am Heart J* 1976 ; 92 : 162-7.
- Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1506-11.
- Kearon C, Gent M, Hirsh J, *et al.* A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 901-7.
- 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.
- Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR, *et al.* Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. *J Thromb Haemost* 2004 ; 2 : 743-9.
- Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1506-11.
- Kessler CM. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate : where are the evidence-based data? *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 963-6.
- Khan TI, Kamali F, Kesteven P, *et al.* The value of education and self-monitoring in the management of warfarin therapy in older patients with unstable control of anticoagulation. *Br J Haematol* 2004 ; 126 : 557-64.
- Kimmel SE, Chen Z, Price M, *et al.* The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 229-35.
- Kohler M. Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates. *Thromb Res* 1999 ; 95(Suppl 1) : S13-S17.
- Koo S, Kucher N, Nguyen PL, *et al.* The effect of excessive anticoagulation on mortality and morbidity in hospitalized patients with anticoagulant-related major hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 1557-60.
- Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, *et al.* Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004 ; 110 : 1658-63.
- Kovacs MJ, Wong A, MacKinnon K, *et al.* Assessment of the validity of the INR system for patients with liver impairment. *Thromb Haemost* 1994 ; 71 : 727-30.
- Kovich O, Otley CC. Thrombotic complications related to discontinuation of warfarin and aspirin therapy perioperatively for cutaneous operation. *J Am Acad Dermatol* 2003 ; 48 : 233-7.
- Kuijter PM, Hutten BA, Prins MH, *et al.* Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 457-60.
- Kumar S, Haigh JR, Rhodes LE, *et al.* Poor compliance is a major factor in unstable outpatient control of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1989 ; 62 : 729-32.
- Kumar S, Haigh JR, Tate G, *et al.* Effect of warfarin on plasma concentrations of vitamin K dependent coagulation factors in patients with stable control and monitored compliance. *Br J Haematol* 1990 ; 74 : 82-5.
- Kumar N, Jivan S, Thomas P. Sub-Tenon's anesthesia with aspirin, warfarin, and clopidogrel. *J Cataract Refract Surg* 2006 ; 32 : 1022-5.
- 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.
- 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 : 153-9.
- Landefeld CS, McGuire E, Rosenblatt MW. A bleeding risk index for estimating the probability of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med* 1990 ; 89 : 569-78.
- Landefeld CS, Cook EF, Flatley M, *et al.* Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med* 1987 ; 82 : 703-13.
- Landefeld CS, Anderson PA, Goodnough LT, *et al.* The bleeding severity index : validation and comparison to other methods for classifying bleeding complications of medical therapy. *J Clin Epidemiol* 1989 ; 42 : 711-8.
- Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 967-70.
- Laporte S, Quenet S, Buchmuller-Cordier A, *et al.* Compliance and stability of INR of two oral anticoagulants with different half-lives : a randomized trial. *Thromb Haemost* 2003 ; 89 : 458-67.
- Lau CP, Chang CM, Lau GK. Cerebral haemorrhage in anticoagulated patients with non-septic mechanical valvular prosthesis. *Int J Cardiol* 1991 ; 30 : 289-96.
- 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.
- Lawrie AS, Purdy G, Mackie IJ, *et al.* Monitoring of oral anticoagulant therapy in lupus anticoagulant positive patients with the anti-phospholipid syndrome. *Br J Haematol* 1997 ; 98 : 887-92.
- Le DT, Weibert RT, Sevilla BK, *et al.* The international normalized ratio (INR) for monitoring warfarin therapy : reliability and relation to other monitoring methods. *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 552-8.
- Lee SB, Manno EM, Layton KF. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology* 2006 ; 67 : 1272-4.

- Leker RR, Abramsky O. Early anticoagulation in patients with prosthetic heart valves and intracerebral hematoma. *Neurology* 1998 ; 50 : 1489-91.
- Levine MN, Hirsh J, Gent M, *et al.* Optimal duration of oral anticoagulant therapy : a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995 ; 74 : 606-11.
- Lin J, Hanigan WC, Tarantino M. 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 : 737-40.
- Lind SE, Callas PW, Golden EA, *et al.* Plasma levels of factors II, VII and X and their relationship to the international normalized ratio during chronic warfarin therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997 ; 8 : 48-53.
- 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 : 893-900.
- López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, *et al.* Venous thromboembolism in very elderly patients : findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica* 2006 ; 91 : 1046-51.
- Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2004 ; 113 : 371-8.
- Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation : a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 2469-73.
- Lundstrom T, Ryden L. Haemorrhagic and thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation on anticoagulant prophylaxis. *J Intern Med* 1989 ; 225 : 137-42.
- Madura JA, Rookstool M, Wease G. The management of patients on chronic coumadin therapy undergoing subsequent surgical procedures. *Am Surg* 1994 ; 60 : 542-6.
- Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation Annotation. *Br J Haematol* 2001 ; 114 : 271-80.
- Makris M, Greaves M, Phillips WS, *et al.* 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 : 477-80.
- Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation : physicians' fears often unfounded. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 1580-6.
- Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, *et al.* Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin. *Thromb Haemost* 2000 ; 84 : 775-8.
- Massicotte P, Leaker M, Marzinotto V, *et al.* Andrew M. Enhanced thrombin regulation during warfarin therapy in children compared to adults. *Thromb Haemost* 1998 ; 80 : 570-4.
- McKernan A, Thomson JM, Poller L. The reliability of international normalized ratios during short-term oral anticoagulant treatment. *Clin Lab Haematol* 1988 ; 10 : 63-71.
- McMahan DA, Smith DM, Carey MA, *et al.* Risk of major hemorrhage for outpatients treated with warfarin. *J Gen Intern Med* 1998 ; 13 : 311-6.
- McMahan LB. Anticoagulants and cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1988 ; 14 : 569-71.
- Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial : randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998 ; 351 : 233-41.
- Menache D. Prothrombin complex concentrates : clinical use. *Ann N Y Acad Sci* 1981 ; 370 : 747-56.
- Meurin P, Tabet JY, Weber H, *et al.* Low-molecular-weight heparin as a bridging anticoagulant early after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2006 ; 113 : 564-9.
- Michaud GF, Pelosi Jr. F, Noble MD, *et al.* A randomized trial comparing heparin initiation 6 h or 24 h after pacemaker or defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 35 : 1915-8.
- Minnò G. Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin. *Thromb Haemost* 2000 ; 84 : 775-8.
- Moll S, Ortel TL. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann Intern Med* 1997 ; 127 : 177-85.
- Monagle P, Michelson AD, Bovill E, *et al.* Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001 ; 119 : 344S-370S.
- Monagle P, Chan A, Massicotte P, *et al.* Antithrombotic therapy in children : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 ; 126 : 645S-687S.
- Montalescot G, Polle V, Collet JP, *et al.* Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2000 ; 101 : 1083-6.
- Napoleon B, Boneu B, Maillard L, *et al.* Guidelines of the French Society for Digestive Endoscopy (SFED). *Endoscopy* 2006 ; 38 : 632-8.
- Neree C. Quality of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation : a cross-sectional study in general practice. *Eur J Gen Pract* 2006 ; 12 : 163-8.
- Newman DH, Zhitomirsky I. The prevalence of nontherapeutic and dangerous international normalized ratios among patients receiving warfarin in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2006 ; 48 : 182-9.
- Oden A, Fahlen M. Oral anticoagulation and risk of death : a medical record linkage study. *BMJ* 2002 ; 325 : 1073-5.
- Ogg MS, Brennan P, Meade T, *et al.* CYP2C9*3 allelic variant and bleeding complications. *Lancet* 1999 ; 354 : 1124.
- Omran H, Hammerstingl C, Schmidt H, *et al.* A prospective and randomized comparison of the safety and effects of therapeutic levels of enoxaparin versus unfractionated heparin in chronically anticoagulated patients undergoing elective cardiac catheterization. *Thromb Haemost* 2003 ; 90 : 267-71.
- O'Neill JL, Flanagan PS, Zaleon CR, *et al.* Safety of outpatient dalteparin therapy in veterans with mechanical heart valves. *Pharmacotherapy* 2005 ; 25 : 1560-5.
- Ost D, Tepper J, Mihara H, *et al.* Duration of anticoagulation following venous thromboembolism : a meta-analysis. *JAMA* 2005 ; 294 : 706-15.
- Otley CC, Fewkes JL, Frank W, *et al.* Complications of cutaneous surgery in patients who are taking warfarin, aspirin, or nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 161-6.
- Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, *et al.* Risks factors for highly unstable response to oral anticoagulation : a case-control study. *Br J Haematol* 2005 ; 129 : 72-8.
- Palareti G, Hirsh J, Legnani C, *et al.* Oral anticoagulation treatment in the elderly : a nested, prospective, case-control study. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 470-8.
- Palareti G, Leali N, Coccheri S, *et al.* Bleeding complications of oral anticoagulant treatment : an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996 ; 348 : 423-8.
- Park P, Fewel ME, Thompson BJ, *et al.* Recombinant activated factor VII for the rapid correction of coagulopathy in nonhemophilic neurosurgical patients. *Neurosurgery* 2003 ; 53 : 34-8.
- Pattacini C, Manotti C, Pini M, *et al.* A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocoumarol. *Thromb Haemost* 1994 ; 71 : 188-91.

- Patel RJ, Witt DM, Saseen JJ, *et al.* Randomized, placebo-controlled trial of oral phytonadione for excessive anticoagulation. *Pharmacotherapy* 2000 ; 20 : 1159-66.
- Pengo V, Legnani C, Noventa F, *et al.* Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multi-center Inception Cohort Study. *Thromb Haemost* 2001 ; 85 : 418-22.
- Pengo V, Barbero F, Banzato A, *et al.* A comparison of a moderate with moderate-high intensity oral anticoagulant treatment in patients with mechanical heart valve prostheses. *Thromb Haemost* 1997 ; 77 : 839-44.
- Pengo V, Zasso A, Barbero F, *et al.* Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998 ; 82 : 433-7.
- Pengo V, Banzato A, Garelli E, *et al.* Reversal of excessive effect of regular anticoagulation : low oral dose of phytonadione (vitamin K1) compared with warfarin discontinuation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993 ; 4 : 739-41.
- Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, *et al.* Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989 ; 1 : 175-9.
- Petitti DB, Strom BL, Melmon KL. Prothrombin time ratio and other factors associated with bleeding in patients treated with warfarin. *J Clin Epidemiol* 1989 ; 42 : 759-64.
- Petty GW, Lennihan L, Mohr JP, *et al.* Complications of long-term anticoagulation. *Ann Neurol* 1988 ; 23 : 570-4.
- Petitti DB, Strom BL, Melmon KL. Duration of warfarin anticoagulant therapy and the probabilities of recurrent thromboembolism and hemorrhage. *Am J Med* 1986 ; 81 : 255-9.
- Petitti DB, Strom BL, Melmon KL. Prothrombin time ratio and other factors associated with bleeding in patients treated with warfarin. *J Clin Epidemiol* 1989 ; 42 : 759-64.
- Petty GW, Lennihan L, Mohr JP, *et al.* Complications of long-term anticoagulation. *Ann Neurol* 1988 ; 23 : 570-4.
- Pinede L, Ninet J, Duhaut P, *et al.* Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001 ; 103 : 2453-60.
- Pindur G, Morsdorf S. The use of prothrombin complex concentrates in the treatment of hemorrhages induced by oral anticoagulation. *Thromb Res* 1999 ; 95(Suppl 1) : S57-S61.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital : prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004 ; 329 : 15-9.
- Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, *et al.* Admissions to hospital caused by adverse drug reactions : cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. *BMJ* 2000 ; 320 : 1036.
- Practice Guidelines for blood component therapy : A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996 ; 84 : 732-47.
- Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, *et al.* A.Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002 ; 100 : 3484-8.
- PREPIC. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism : the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005 ; 112 : 416-22.
- Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, *et al.* Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex) : efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol* 2002 ; 116 : 619-24.
- Punthakee X, Doobay J, Anand SS. Oral-anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Thromb Res* 2002 ; 108 : 31-6.
- Radegran K, Jyråla A. Bleeding complications following invasive cardiac studies in anticoagulated patients with artificial heart valves. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1979 ; 13 : 107-9.
- Reese AM, Farnett LE, Lyons RM, *et al.* Low-dose vitamin K to augment anticoagulation control. *Pharmacotherapy* 2005 ; 25 : 1746-51.
- Reitsma PH, van der Heijden JF, Groot AP, *et al.* A C1173T dimorphism in the VKORC1 gene determines coumarin sensitivity and bleeding risk. *PLoS Med* 2005 ; 2 : e312.
- Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992 ; 340 : 873-6.
- Reynolds MW, Fahrback K, Hauch O, *et al.* Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation : a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2004 ; 126 : 1938-45.
- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, *et al.* Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 1425-34.
- Robert A, Chazouilleres O. Prothrombin time in liver failure : time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? *Hepatology* 1996 ; 24 : 1392-4.
- Robert A, Le Querrec A, Delahousse B, *et al.* Control of oral anticoagulation in patients with the antiphospholipid syndrome--influence of the lupus anticoagulant on International Normalized Ratio. Groupe Methodologie en Hemostase du Groupe d'Etudes sur l'Hemostases et la Thrombose. *Thromb Haemost* 1998 ; 80 : 99-103.
- Roberts CW, Woods SM, Turner LS. Cataract surgery in anticoagulated patients. *J Cataract Refract Surg* 1991 ; 17 : 309-12.
- Robinson GA, Nylander A. Warfarin and cataract extraction. *Br J Ophthalmol* 1989 ; 73 : 702-3.
- Roddie PH, Stirling C, Mayne EE, *et al.* Thrombosis and disseminated intravascular coagulation following treatment with the prothrombin complex concentrate, DEFIX. *Thromb Haemost* 1999 ; 81 : 667.
- Rombouts EK, Rosendaal FR, Van Der Meer FJ. Daily vitamin K supplementation improves anticoagulant stability. *J Thromb Haemost* 2007 ; 5 : 2043-8.
- Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, *et al.* The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 880-4.
- Rosborough TK, Shepherd MF. Unreliability of international normalized ratio for monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulant. *Pharmacotherapy* 2004 ; 24 : 838-42.
- Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, *et al.* Antithrombotic therapy in valvular heart disease--native and prosthetic : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 ; 126(Suppl) : 457S-482S.
- Salzman EW, Deykin D, Shapiro RM, *et al.* Management of heparin therapy : Controlled prospective trial. *N Engl J Med* 1975 ; 292 : 1046-50.
- Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients : a HuGenet systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 2005 ; 7 : 97-104.
- Schafer AI. The hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1985 ; 102 : 814-28.
- Schalekamp T, Oosterhof M, van Meegen E, *et al.* Effects of cytochrome P450 2C9 polymorphisms on phenprocoumon anticoagulation status. *Clin Pharmacol Ther* 2004 ; 76 : 409-17.
- Schofield KP, Thomson JM, Poller L. Protein C response to induction and withdrawal of oral anticoagulant treatment. *Clin Lab Haematol* 1987 ; 9 : 255-62.
- Schulman S. Optimal duration of oral anticoagulant therapy in venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997 ; 78 : 693-8.

- Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 675-83.
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 692-4.
- Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, *et al.* A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1661-5.
- Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyak K, *et al.* Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment : dose-response relationships in healthy subjects. *Blood* 2004 ; 104 : 2682-9.
- Sconce E, Avery P, Wynne H, *et al.* Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood* 2007 ; 109 : 2419-23.
- Sconce E, Khan T, Mason J, *et al.* Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005 ; 93 : 872-5.
- Shields RC, McBane RD, Kuiper JD, *et al.* Efficacy and safety of intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients on long-term oral anticoagulant therapy. *Mayo Clin Proc* 2001 ; 76 : 260-6.
- Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, *et al.* Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest* 2006 ; 130 : 1390-6.
- Sie P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K. *Urgence Pratique* 2002 ; 54.
- Sie P. How do we manage the hemorrhagic risk on hypovitaminosis K and treatments with antivitamin K? *Ann Fr Anesth Reanim* 1998 ; 17(Suppl 1) : 14s-17s.
- Sie P. Indications des produits sanguins stables : PPSB. *Médecine thérapeutique* 1997 ; 10 : 829-31.
- Sjoblom L, Hardemark HG, Lindgren A, *et al.* Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy : a Swedish multicenter study. *Stroke* 2001 ; 32 : 2567-74.
- Sixty Plus Reinfarction Study Research Group (SPRS). Risks of long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. Second report. *Lancet* 1982 ; 1 : 64-8.
- Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, *et al.* Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology* 2002 ; 59 : 193-7.
- Spandorfer JM, Lynch S, Weitz HH, *et al.* Use of enoxaparin for the chronically anticoagulated patient before and after procedures. *Am J Cardiol* 1999 ; 84 : 478-80 ; (A10).
- SPIRIT Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). *Ann Neurol* 1997 ; 42 : 857-65.
- Spyropoulos AC, Jenkins P, Bornikova L. A disease management protocol for outpatient perioperative bridge therapy with enoxaparin in patients requiring temporary interruption of long-term oral anticoagulation. *Pharmacotherapy* 2004 ; 24 : 649-58.
- Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, *et al.* Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants : the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 1246-52.
- Staudinger T, Frass M, Rintelen C, *et al.* Influence of prothrombin complex concentrates on plasma coagulation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999 ; 25 : 1105-10.
- Steffensen FH, Kristensen K, Ejlersen E, *et al.* Major haemorrhagic complications during oral anticoagulant therapy in a Danish population-based cohort. *J Intern Med* 1997 ; 242 : 497-503.
- Steiner T, Kaste M, Forsting M, *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 : 294-316.
- Stirling Y. Warfarin-induced changes in procoagulant and anticoagulant proteins. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995 ; 6 : 361-73.
- Streif W, Andrew M, Marzinotto V, *et al.* Analysis of warfarin therapy in pediatric patients : A prospective cohort study of 319 patients. *Blood* 1999 ; 94 : 3007-14.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991 ; 84 : 527-39.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation : III randomised clinical trial. *Lancet* 1996 ; 348 : 633-8.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996 ; 156 : 409-16.
- Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997 ; 42 : 857-65.
- Tardy B, Mismetti P, Page Y, *et al.* Symptomatic inferior vena cava filter thrombosis : clinical study of 30 consecutive cases. *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 2012-6.
- Tassies D, Freire C, Pijoan J, *et al.* Pharmacogenetics of acenocoumarol : cytochrome P450 CYP2C9 polymorphisms influence dose requirements and stability of anticoagulation. *Haematologica* 2002 ; 87 : 1185-91.
- Taylor CT, Chester EA, Byrd DC, *et al.* Vitamin K to reverse excessive anticoagulation : a review of the literature. *Pharmacotherapy* 1999 ; 19 : 1415-25.
- Ten Berg JM, Hutten BA, Kelder JC, *et al.* Oral anticoagulant therapy during and after coronary angioplasty the intensity and duration of anticoagulation are essential to reduce thrombotic complications. *Circulation* 2001 ; 103 : 2042-7.
- Thumboo J, O'Duffy JD. A prospective study of the safety of joint and soft tissue aspirations and injections in patients taking warfarin sodium. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 736-9.
- Tinker JH, Tarhan S. Discontinuing anticoagulant therapy in surgical patients with cardiac valve prostheses. Observations in 180 operations. *JAMA* 1978 ; 239 : 738-9.
- Tinmouth AH, Morrow BH, Cruickshank MK, *et al.* Dalteparin as peri-procedure anticoagulation for patients on warfarin and at high risk of thrombosis. *Ann Pharmacother* 2001 ; 35 : 669-74.
- Torn M, Algra A, Rosendaal FR. Oral anticoagulation for cerebral ischemia of arterial origin : high initial bleeding risk. *Neurology* 2001 ; 57 : 1993-9.
- Torn M, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy : effects on the risk of hemorrhage and thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 668-73.
- Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ, *et al.* Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 1527-32.
- Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, *et al.* Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. *Br J Haematol* 2001 ; 115 : 672-8.
- Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease : The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007 ; 28 : 230-68.

- van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS, *et al.* Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy : an open, prospective randomized controlled trial. *Thromb Res* 2006 ; 118 : 313-20.
- van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, *et al.* Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993 ; 153 : 1557-62.
- van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, *et al.* Assessment of a bleeding risk index in two cohorts of patients treated with oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 1996 ; 76 : 12-6.
- van der Meer FJ, Briet E, Vandenbroucke JP, *et al.* The role of compliance as a cause of instability in oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 1997 ; 98 : 893-900.
- van Walraven C, Jennings A, Oake N, *et al.* Effect of study setting on anticoagulation control : a systematic review and metaregression. *Chest* 2006 ; 129 : 1155-66.
- Vink R, Rienstra M, van Dongen CJ, *et al.* Risk of thromboembolism and bleeding after general surgery in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005 ; 96 : 822-4.
- Visser LE, van Schaik RH, van Vliet M, *et al.* Allelic variants of cytochrome P450 2C9 modify the interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coumarin anticoagulants. *Clin Pharmacol Ther* 2005 ; 77 : 479-85.
- Vigue B, Ract C, Tremey B, *et al.* Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med* 2007 ; 33 : 721-5.
- Vitale N, De Feo M, De Santo LS, *et al.* Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 33 : 1637-41.
- von Kries R, Shearer M, McCarthy PT, *et al.* Vitamin K1 content of maternal milk : influence of the stage of lactation, lipid composition, and vitamin K1 supplements given to the mother. *Pediatr Res* 1987 ; 22 : 513-7.
- Voorla D, Eby C, Linder MW, *et al.* Prospective dosing of warfarin based on cytochrome P-450 2C9 genotype. *Thromb Haemost* 2005 ; 93 : 700-5.
- Wallin R, Hutson S. Vitamin K-dependent carboxylation. Evidence that at least two mitochondrial dehydrogenases reduce vitamin K1 to support carboxylation. *J Biol Chem* 1982 ; 25 : 1583-6.
- Wallin R, Martin LF. Vitamin K-dependent carboxylation and vitamin K metabolism in liver. Effects of warfarin. *J Clin Invest* 1985 ; 76 : 1879-84.
- Wallin R. Rat liver vitamin K-dependent carboxylase : a study of antibodies raised against partially purified preparations of the enzyme. *Int J Biochem* 1986 ; 18 : 123-30.
- Wallin R, Martin LF. Warfarin poisoning and vitamin K antagonism in rat and human liver. Design of a system in vitro that mimics the situation in vivo. *Biochem J* 1987 ; 241 : 389-96.
- Wallin R, Huston SM. Warfarin and the vitamin K-dependent gamma-carboxylation system. *Trends Mol Med* 2004 ; 10 : 299-302.
- Weibert RT, Le DT, Keiser SR, *et al.* Correction of excessive anticoagulation with low-dose oral vitamin K1. *Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 959-62.
- Wehinger C, Stollberger C, Langer T, *et al.* Evaluation of risk factors for stroke/embolism and of complications due to anticoagulant therapy in atrial fibrillation. *Stroke* 2001 ; 32 : 2246-52.
- Wells PS, Forgie MA, Simms M, *et al.* The outpatient bleeding risk index : validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 917-20.
- Wentzien TH, O'Reilly RA, Kearns PJ. Prospective evaluation of anticoagulant reversal with oral vitamin K1 while continuing warfarin therapy unchanged. *Chest* 1998 ; 114 : 1546-50.
- White RH, Minton SM, Andya MD, *et al.* Temporary reversal of anticoagulation using oral vitamin K. *J Thromb Thrombolysis* 2000 ; 10 : 149-53.
- White RH, Beyth RJ, Zhou H, *et al.* Major bleeding after hospitalization for deep-venous thrombosis. *Am J Med* 1999 ; 107 : 414-24.
- White RH, McKittrick T, Hutchinson R, *et al.* Temporary discontinuation of warfarin therapy : changes in the international normalized ratio. *Ann Intern Med* 1995 ; 122 : 40-2.
- White RH, McKittrick T, Takakuwa J, *et al.* Management and prognosis of life-threatening bleeding during warfarin therapy. National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Arch Intern Med* 1996 ; 156 : 1197-201.
- Whitling AM, Bussey HI, Lyons RM. Comparing different routes and doses of phytonadione for reversing excessive anticoagulation. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 2136-40.
- Wickramasinghe LS, Basu SK, Bansal SK. Long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients. *Age Ageing* 1988 ; 17 : 388-96.
- Wijdicks EF, Schievink WI, Brown RD, *et al.* The dilemma of discontinuation of anticoagulation therapy for patients with intracranial hemorrhage and mechanical heart valves. *Neurosurgery* 1998 ; 42 : 769-73.
- Wilson SE, Douketis JD, Crowther MA. Treatment of warfarin-associated coagulopathy : a physician survey. *Chest* 2001 ; 120 : 1972-6.
- Wittkowsky AK. Warfarin and other coumarin derivatives : pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions. *Semin Vasc Med* 2003 ; 3 : 221-30.
- Wojcik R, Cipolle MD, Seislove E, *et al.* Preinjury warfarin does not impact outcome in trauma patients. *J Trauma* 2001 ; 51 : 1147-51.
- Woods A, Vargas J, Berri G, *et al.* Antithrombotic therapy in children and adolescents. *Thromb Res* 1986 ; 42 : 289-301.
- Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation : a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 2000 ; 31 : 817-21.
- Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001 ; 40 : 1183-8.
- Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, *et al.* Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. *Thromb Haemost* 2003 ; 89 : 278-83.
- Yasaka M, Oomura M, Ikeno K, *et al.* Effect of prothrombin complex concentrate on INR and blood coagulation system in emergency patients treated with warfarin overdose. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Ann Hematol* 2003 ; 82 : 121-3.
- Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, *et al.* Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res* 2003 ; 108 : 25-30.
- Yasaka M, Sakata T, Naritomi H, *et al.* Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2005 ; 115 : 455-9.
- Yiu KH, Siu CW, Jim MH, *et al.* Comparison of the efficacy and safety profiles of intravenous vitamin K and fresh frozen plasma as treatment of warfarin-related over-anticoagulation in patients with mechanical heart valves. *Am J Cardiol* 2006 ; 97 : 409-11.

Épidémiologie et facteurs de risque hémorragique des traitements par les antivitamines K

Claire Gozalo *, Gilles Pernod, Pierre Sié, pour le groupe de travail des recommandations

* Laboratoire de pharmacologie-toxicologie, CHU de Reims, hôpital Maison Blanche, 45 rue Cognacq-Jay, 51092 Reims Cedex
<gozalo@chu-reims.fr>

Population concernée, morbidité et mortalité en France

Environ 600 000 patients sont traités par antivitamine K (AVK) en France chaque année, soit près de 1 % de la population.

D'après une enquête réalisée en 1998 par le Réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sur un échantillon représentatif de services de médecine et spécialités médicales des hôpitaux publics (Pouyane, 2000), les accidents hémorragiques des AVK viennent au 1^{er} rang des accidents iatrogènes avec 13 % des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux soit environ 17 000 hospitalisations/an dues aux complications hémorragiques des AVK.

À partir de 33 études (4 374 patients-années de traitement par anticoagulant oral), une méta-analyse publiée en 2003 (Linkins 2003) apporte des informations qualitatives et quantitatives sur les hémorragies graves (définition variable selon les études) : 0,6 à 10 % d'hémorragies graves selon les études, taux d'hémorragies fatales/nombre total d'hémorragies = 13,4 % [9,4-17,7], hémorragies intracrâniennes : 1,15/100 patients-années [1,14-1,16].

Une étude réalisée par le Réseau des CRPV en 2000 (<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/avk/etude1.htm>) a quantifié le nombre de patients atteints d'hémorragie cérébro-méningée ou médullaire associée à un traitement anticoagulant par AVK et hospitalisés dans les services de neurochirurgie des hôpitaux publics métropolitains : sur environ 4 700 admissions dans 40 services de neurochirurgie sur des périodes de 15 jours, plus de 800 hémorragies cérébro-méningées ont été enregistrées (17 % des entrants) ; près de 8 % de ces hémorragies concernaient des patients traités par AVK.

Au cours d'une enquête épidémiologique réalisée en 2000 par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) auprès des laboratoires d'analyses de biologie médicale (LABM) (Suivi biologique du traitement par antivitamine K, étude de 2000, <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/avk/etude3.htm>), un questionnaire a été envoyé à 436 laboratoires (soit 10 % des LABM participant au contrôle national de qualité de la mesure de l'INR) portant sur 2 semaines d'activité. Deux cent cinquante-cinq questionnaires exploitables portant sur 2 976 patients ont été analysés, 28,8 % des patients sont en dehors de toute zone thérapeutique (< 2 ou > 4,5). L'analyse en fonction de la cible spécifique à chaque indication montre que lorsque l'INR cible est compris entre 2 et 3 (n = 675), seuls 43 % des patients ont un INR correct (25 % ont une valeur insuffisante, 33 % une valeur trop élevée dont 5 % une valeur > 5) et lorsque

l'INR cible est compris entre 3 et 4,5 (n = 31), 36 % des patients sont en zone thérapeutique, 48 % ont un INR trop faible et 16 % un INR trop élevé. Même chez les patients en phase de suivi thérapeutique, seuls 45 % des patients ont un INR dans la zone thérapeutique. L'indication du traitement est inconnue du biologiste pour 48 % des patients ; lorsqu'elle est connue, elle se trouve en dehors des indications validées pour 12 % des patients tandis que seulement 60 % respectent les indications validées (dans 27 % des cas, il est impossible de conclure d'après les informations fournies). L'analyse de la répartition des délais entre 2 examens montre qu'une proportion importante de patients ne bénéficie pas d'un suivi biologique suffisant.

La même étude épidémiologique a été reconduite en 2003 (Suivi biologique du traitement par antivitamine K, étude 2003, <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/10/etuavk.pdf>) sur 450 laboratoires tirés au sort, ramenant 209 questionnaires exploitables sur 2 452 patients. Cette enquête révèle une réduction du pourcentage des INR excessifs, accompagnée d'une augmentation des INR en zone cible, mais également d'une augmentation des INR insuffisants. Plus de 50 % des patients restent avec un INR en dehors de la zone cible, et 28 % des patients avec un INR en dehors de toute zone thérapeutique (pas de variation par rapport à 2000). Les biologistes sont plus nombreux à pouvoir fournir des renseignements sur le traitement, comme l'indication du traitement (66,1 % versus 51 % antérieurement, $p < 0,0001$) et le nom de la spécialité utilisée par le patient (86 % versus 82 %, $p < 0,0001$). Concernant la périodicité des examens, aucune amélioration n'est observée par rapport à la précédente étude : en particulier, les délais entre 2 examens chez les patients en phase d'équilibration restent excessifs (> 6 jours pour la moitié des patients et > 9 jours pour un quart d'entre eux).

Une double enquête observationnelle a été réalisée en France par l'institut Louis Harris Médical sur la période juillet-décembre 2001 auprès de 70 établissements hospitaliers français concernant la prise en charge des surdosages en AVK (Sié, 2002). En ce qui concerne l'enquête de comptage, sur un total de 2 826 jours renseignés, 789 patients en surdosage par AVK ont été recensés (63 % en surdosage absolu : INR au-delà de la limite supérieure de la zone thérapeutique, avec ou sans hémorragie avérée ; 37 % en surdosage relatif : patients en zone thérapeutique mais présentant une hémorragie spontanée ou provoquée, ou devant bénéficier d'un acte invasif les exposant à un risque hémorragique). L'enquête descriptive, réalisée chez les seuls patients qui avaient reçu un traitement substitutif, en sus de la réduction ou de l'arrêt du traitement AVK, a montré que les patients avaient un âge moyen de 70 ans, avec un ratio hommes/femmes de 1. L'indication du traite-

ment AVK était dans 94 % des cas une indication cardiologique (fibrillation auriculaire (FA) : 39 %, prothèse valvulaire : 16 %, cardiopathie valvulaire : 7 %, infarctus du myocarde : 6 %) ou une indication de maladie thromboembolique (thrombose veineuse profonde (TVP) : 23 %, embolie pulmonaire (EP) : 17 %). La durée de traitement était en moyenne de 4,5 ans, 28 % des patients étaient traités depuis moins de 3 mois et 54 % depuis moins d'un an.

Modalités de prescription et de suivi des patients recevant des AVK

En ce qui concerne l'intervention des différents acteurs du système de soin dans le traitement par AVK, un état des lieux a été réalisé au 2^e semestre 2002 par l'URCAM Ile-de-France (http://www.ile-de-france.assurance-maladie.fr/fileadmin/ILE-DE-FRANCE/gestionRisque/medicament/AVK/synthese_avk.pdf) à partir d'un échantillon tiré au sort de 1 954 patients (taux de réponse 85,6 %) ayant eu au moins une prescription d'AVK délivrée par une officine au cours du mois de décembre 2002, et correspondant à 1 629 médecins différents (taux de réponse 70 %), 1 471 pharmacies différentes (taux de réponse 69,5 %) et 1 824 questionnaires adressés aux LABM (taux de réponse 88 %).

– La prescription provient pour 79 % de médecins généralistes, pour 15 % de cardiologues et pour 4 % d'autres spécialistes (1,5 % de réponses manquantes ou inexploitables).

– 91 % des prescripteurs rapportent que les patients connaissent toujours - ou le plus souvent - leur INR cible ce qui ne correspond pas aux réponses des patients puisque seuls 77 % d'entre eux disent le connaître, et 44 % indiquent une valeur incohérente.

– Dispensation : 73,9 % des pharmaciens disent indiquer aux patients les précautions d'emploi des AVK, et poser des questions sur d'éventuelles associations dans 70 % des cas environ, même si ce n'est pas systématique dans 28 % des cas.

– En commentaires, certains pharmaciens se disent prêts à être des relais pour la formation et l'éducation des patients que réaliseraient les médecins.

– Utilisation : 7 % des patients indiquent ne pas connaître les précautions d'emploi liées au traitement par AVK, 91,7 % disent les connaître avec une prépondérance de réponses exactes : 97 % en ce qui concerne le signalement d'un tel traitement aux professionnels de santé, 86,6 % pour le fait d'éviter la prise de certains médicaments, 87 % pour le fait de signaler au médecin la survenue de signaux d'alerte mais seulement 67 % pour les précautions alimentaires.

– Contrôle : les médecins indiquent ne pas informer le laboratoire de l'INR cible du patient dans 56 % des cas ; seuls 15 % le font systématiquement. Les laboratoires indiquent

ne connaît l'INR cible que dans 23 % des cas ; 58 % des médecins indiquent ne pas informer le laboratoire du motif de la prescription, alors que si les laboratoires disent connaître l'indication du traitement dans 41 % des cas, l'information leur est le plus souvent donnée par le patient. En revanche, la communication médecin-laboratoire est bonne dans 94,4 % des cas pour la transmission des résultats, et rapide (généralement dans la journée ou en moins de 3 heures pour les cas urgents), permettant ainsi l'adaptation du traitement. Il est noté que le rendu de résultats se fait le plus souvent sous la forme de TP et d'INR (83 %) et sous forme d'INR seul uniquement dans 16 % des cas, ce qui peut contribuer à la difficulté de compréhension du patient.

– Suivi : 48 % des patients n'ont aucun document indiquant leur traitement par AVK et 55 % ne disposent pas d'un carnet de suivi.

Deux études réalisées en 2000 et 2003 par l'Association française des CRPV à la demande de l'Afssaps (Modalités de prescription des anticoagulants et connaissance des patients de leur traitement, étude de 2000 : <http://agmed.sante.gouv.fr/html/10/avk/etude2.htm> ; étude de 2003 : <http://agmed.sante.gouv.fr/html/10/avk/etude5.htm>), relatives à la connaissance des patients sur leur traitement, ont été réalisées au moyen d'un questionnaire destiné aux malades présentant une ordonnance comportant un AVK dans des pharmacies tirées au sort (512 en 2000, 500 en 2003). Sept cent cinquante-trois sujets ont été inclus en 2000, 673 en 2003. Le prescripteur est majoritairement un généraliste (73 et 74 % en 2000 et 2003 respectivement), un cardiologue dans 18 et 19 % des cas, autre dans 5 et 5 % des cas et non précisé dans 4 et 2,5 % des cas. L'indication de leur traitement est connue pour 53 % et 91 % des malades en 2000 et 2003 respectivement, et les valeurs cibles connues pour 42 % (TP ou INR, en 2000) et 34 % des patients en 2003. En 2003, 96 % des sujets connaissent la nécessité d'une surveillance régulière, 65 % connaissent les risques du traitement (67 % en 2000), même si les signes d'alerte ne sont pas-toujours bien connus (plus de la moitié ne connaissent pas les signes annonciateurs de surdosage), et 57 % connaissent le risque d'un traitement insuffisant (idem en 2000). Plus de 40 % (41 % en 2000) des patients ignorent qu'il faut signaler ce traitement au pharmacien et plus de 58 % (61 % en 2000) au biologiste ; seuls 12 % (11 % en 2000) savent qu'il faut le signaler à tous les professionnels de santé ; 82 % savent quel antalgique ils peuvent prendre en cas de douleur (idem en 2000) même si plus de la moitié des patients ne savent pas que l'association avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens est déconseillée ; 61 % (*versus* 55,3 %) savent qu'ils ne doivent pas manger de chou de façon excessive mais les autres interactions avec les aliments demeurent mal connues.

Facteurs de risque hémorragique des traitements par les AVK

Les études, très nombreuses, utilisent des critères d'évaluation différents pour l'analyse de mêmes facteurs de risque, et ont des définitions inhomogènes des hémorragies majeures ou mineures, ce qui rend les résultats souvent contradictoires et la synthèse complexe.

Les études ont évalué soit les facteurs de risque hémorragique, soit les facteurs de risque de surdosage, et retrouvent globalement les mêmes dans les deux cas. On distinguera les risques liés au traitement et ceux liés au patient, puis on rapportera les études faites pour valider les scores combinant ces différents facteurs.

Facteurs de risque liés au traitement

Intensité du traitement (tableau I)

Afin de permettre une meilleure comparaison des résultats de suivi de traitement par anticoagulant oral, l'outil de standardisation recommandé par l'OMS est l'INR (WHO Expert Committee on Biological Standardisation, 33rd report : *technical report series N° 687 Geneva, Switzerland* : WHO, 1983). Cette synthèse sur le rôle de l'intensité de l'anticoagulation en tant que facteur de risque hémorragique sous AVK est donc restreinte aux études ayant comparé différentes intensités d'anticoagulation mesurées à l'aide de l'INR (12 études rapportant des résultats mesurés à partir du *prothrombin time ratio* (PTR) ou de l'activité prothrombine ont donc été exclues).

Une méta-analyse, 5 essais comparatifs randomisés, 2 cohortes sous warfarine issues d'essais comparatifs randomisés, 4 cohortes prospectives, 2 études cas-témoins, 1 étude avant/après, 1 cohorte rétrospective et prospective et 3 cohortes rétrospectives ont été analysés.

Les analyses diffèrent selon qu'elles considèrent l'INR cible, l'INR effectif qui prend en compte le nombre de patients-jours pour les différents niveaux d'INR, ou l'INR médian pour une population, ou encore un INR atteint à un moment donné, et selon qu'elles utilisent des catégories d'INR (seuils) ou qu'elles considèrent l'INR en tant que variable continue. Les indications du traitement par AVK sont également très variées.

La méta-analyse (Reynolds, 2004) a regroupé 21 études concernant 1 812 patients traités par warfarine seule pour fibrillation auriculaire. Elle met en évidence une augmentation du risque hémorragique pour un INR effectif > 3 par rapport à un INR ≤ 3. Pour les hémorragies majeures, l'OR est 3,21 [1,24-8,28]. En considérant différentes strates d'INR, par rapport à un INR thérapeutique compris entre 2 et 3, l'augmentation du risque hémorragique n'est pas

**Tableau I. Facteurs de risque hémorragique liés au traitement : intensité du traitement anticoagulant
(en italique : études incluses dans la méta-analyse de Reynolds)**

Niveau de preuve	Référence	Type d'étude	Nb patients Indication	Critère	Résultats
1	[Reynolds, 2004] Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with AF	Revue systématique et méta-analyse 1985-2002	Études publiées entre janvier 1985 et octobre 2002, analysées pour hémorragies majeures, 1 812 patients pour étude risque hémorragique/seuil INR = 3.	INR effectif	Pour hémorragies majeures, OR pour INR > 3 vs ≤ 3 = 3,21 [1,24-8,28) Si analyse en strates/ INR 2-3, OR = 2,19 [0,40-11,87] pour INR < 2, 2,34 [0,54-10,10] pour INR 3-4 et 33,23 [9,12-121,07] pour INR > 4.
1	[Kearon, 2003] Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent VTE	Essai comparatif randomisé	Après au moins 3 mois de traitement sous intensité conventionnelle (INR 2,0-3,0), patients randomisés pour continuer (n = 369) ou pour passer à faible intensité (INR 1,5-1,9, n = 369).	INR cible	Pas de différence entre les deux groupes pour toutes hémorragies (RR = 1,3 [0,8-2,1]) ou hémorragies majeures (RR = 1,2 [0,4-3,0]) Confirmé dans différents sous-groupes (fonction âge, ATCD, nb de FdR...)
1	[Pengo, 1997] A comparison of a moderate with moderate-high intensity OA traitement in patients with mechanical heart valve prostheses	Essai comparatif randomisé	205 patients valve cardiaque mécanique depuis > 6 mois et débutant traitement par warfarine ou acénocoumarol, 104 INR cible = 3, 101 INR cible = 4	INR cible	Plus de complications hémorragies majeures (p = 0,019) et mineures (p < 0,001) dans groupe traité plus intensément Arrêt prématuré essai en raison des résultats
3	[Yamaguchi, 2000] Optimal intensity of warfarin therapy for Ilry prevention of stroke in NVAf	Essai comparatif randomisé ouvert	115 patients < 80 ans (âge moyen = 67 ans), FANV avec AVC ou attaque ischémique transitoire → warfarine en prévention I, intensité conventionnelle (INR 2,2-3,5) vs faible intensité (INR 1,5-2,1). Critère 1 : AVC ischémique ; critère 2 : hémorragies majeures	INR cible	Plus de complications hémorragiques majeures dans groupe INR conventionnel que dans groupe faible dose (p = 0,0103) Étude terminée prématurément à cause plus grand nombre d'hémorragies majeures sous intensité conventionnelle
2	[Altman, 1991] Comparison of 2 levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves	Essai comparatif randomisé	99 patients prothèse valves cardiaques, 51 → aspirine + dipyridamole + acénocoumarol (INR cible 2,0-2,99), 48 → aspirine + dipyridamole + acénocoumarol (INR cible 3,0-4,5)	INR cible	Moins de complications hémorragiques dans groupe à INR cible plus faible, p < 0,02
3	[1996] SPAF Investigators Adjusted-dose warf vs low-intensity, fixed-dose warf + aspirin for high-risk patients with AF	Essai comparatif randomisé ouvert Pris en compte dans méta-analyse	Warfarine faible-dose fixe (INR 1,2-1,5 pour définir dose) + aspirine (n = 521) vs warfarine dose ajustée (INR 2,0-3,0) (n = 523), 1 044 patients FA avec au moins 1 facteur de risque thromboembolique	INR cible	Même fréquence d'hémorragies majeures dans les 2 groupes Essai terminé précocement : supériorité du traitement dose ajustée
2	[Pengo, 1998] Effectiveness of fixed mini-dose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic AF	Essai comparatif randomisé ouvert Pris en compte dans méta-analyse	303 patients > 60 ans avec FA randomisé pour faible dose fixée de warfarine (1,25 mg) (n = 150) ou dose ajustée pour INR (2,0-3,0) (n = 153)		2,6 % hémorragies majeures non fatales dans groupe INR 2-3 vs 1 % dans groupe dose fixe, p = 0,19 (mais peu d'événements : 5)

Tableau I (suite)

Niveau de preuve	Référence	Type d'étude	Nb patients Indication	Critère	Résultats
2	[Ridker, 2003] PREVENT Long-term, low intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent VTE	Essai comparatif randomisé	TEV ; 255 patients sous warfarine faible intensité (INR cible 1,5-2), 253 sous placebo (après > 3 mois sous warfarine et stabilisation)		Pas de différence pour hémorragies majeures ($p = 0,25$) ; diff. signif pour hémorragies mineures (RR = 1,92 [1,26-2,93], $p = 0,002$), limite : faible nombre de cas (7 hémorragies majeures en tout)
2	[Connolly, 1991] Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study	Essai comparatif randomisé pris en compte dans méta-analyse	FA ; Warfarine INR cible 2-3 (187) vs placebo (191)		Plus d'hémorragies sous warfarine (2,5 %/an vs 0,5 % pour hémorragies majeures 16 %/an vs 9 % pour hémorragies mineures) mais pas de d'étude statistique. Arrêt prématuré en raison résultats des autres études
2	[1995] : EAFT Optimal OA therapy in patients with NRAF and recent cerebral ischemia	Cohorte prospective	214 patients sous anticoagulant oral (377 patients-années), INR cible 2,5-3,9 ; FA ; analyse multivariée des complications en fonction de l'INR à ce moment-là	INR effectif	Plus de complications hémorragiques majeures pour INR > 5 mais statistiques pour événements indésirables totaux pas seulement hémorragies (RR = 3,6 [1,2-11], $p = 0,022$)
2	[Gullov, 1999] : AFASAK 2 Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with AF	Essai comparatif randomisé Pris en compte dans méta-analyse	Warfarine mini-dose 1,25 mg/j, aspirine 300 mg/j, warfarine + aspirine, ou warfarine à dose variable pour INR 2-3, 677 patients FA chronique non valvulaire	INR effectif	Augmentation INR = facteur de risque hémorragique, plus d'hémorragies mineures dans groupe à dose ajustée ; pas assez d'hémorragies majeures pour analyse statistique Étude terminée prématurément devant la démonstration de l'inefficacité traitement anticoagulant faible dose + aspirine
2	[1997] SPIRIT Anticoagulants vs aspirin after cerebral ischemia	Essai comparatif randomisé	1 316 patients, aspirine vs anticoagulant oral (INR 3-4,5) après ischémie cérébrale, CP = mort toutes causes, AVC, IM ou hémorragies majeures ; CII = mort selon différentes causes	INR effectif	Incidence hémorragies augmentée RR = 1,43 [0,96-2,13] pour chaque augmentation de 0,5 de l'INR Étude terminée prématurément : supériorité aspirine faible dose/critère principal
2	[Cannegieter, 1995] Optimal OA therapy in patients with mechanical heart valves	Cohorte prospective	1 608 patients (6475 PA), prothèses valvulaires cardiaques mécaniques	INR effectif	Complications hémorragiques majeures plus fréquentes pour INR > 4 et beaucoup plus fréquentes pour INR > 5
2	[Palareti, 1996] : ISCOAT Bleeding complications of OA traitement	Cohorte prospective	2 745 patients (64 % warfarine, 36 % acénocoumarol), toutes indications 2 011 patients-années	INR effectif et INR cible	RR pour INR effectif > 4,5 = 5,96 [3,68-9,67], $p < 0,0001$, INR cible non associé Moins d'hémorragies/littérature ; patients suivis en clinique anticoagulants
2	[van der Meer, 1993] Bleeding complications in OA therapy	Cohorte prospective	6 814 patients, toutes indications	INR atteint et INR cible	Influence négative de l'augmentation de l'INR cible sur risque hémorragique (total et majeur) : patients plus vulnérables ont INR cible revu à la baisse donc augmentent fréquence relative des hémorragies dans groupe de référence avec INR < 2. Chaque augmentation d'un point de l'INR atteint au-delà de 2 est associée à 54 % d'hémorragies supplémentaires (42 % [21-68 %] d'hémorragies majeures en plus)

Tableau I (suite)

Niveau de preuve	Référence	Type d'étude	Nb patients Indication	Critère	Résultats
2	[van der Meer, 1996] Assessment of a bleeding Risk Index in 2 cohorts of patients treated with OA	Cohorte prospective	Nouvelle cohorte de 6 512 patients, analysée puis comparée à celle de [van der Meer, 1993]	INR atteint et INR cible	Effet zone INR cible disparaît : <i>rate ratio</i> = 0,98 [0,64-1,52] pour complications hémorragiques majeures, INR atteint : chaque augmentation d'un point au-delà de 2 associée à 44 % [18-74 %] de plus d'hémorragies majeures
2	[Pengo, 2001] : sous-groupe ISCOAT ; OA therapy in patients with NRAF and risk of bleeding	Cohorte prospective Pris en compte dans méta-analyse	433 patients commençant traitement (615 PA), 75 % sous warfarine, 25 % sous acénocoumarol FA non rhumatismale	INR cible	INR cible (< ou > 2,8) sans effet
3	[Fang, 2004] Advanced age, anticoagulation intensity as risk factors for IC hemorrhage	Cas-témoins	170 patients avec hémorragie IC et 1 020 contrôles appariés, sous warfarine pour FANV	INR médian (2,7 vs 2,3, $p < 0,001$)	OR ajusté = 4,6 [2,3-9,4] pour hémorragie intracrânienne pour INR 3,5-3,9 vs 2,0-3,0 ; 8,8 [4,6-17,0] pour INR > ou = 4 Durée anticoagulant n'a pu être prise en compte pour ajustement ou associée au risque hémorragique dans autres études
3	[Berwaerts, 2000] Analysis of risk factors involved in OA-related intracranial hemorrhages	Cas-témoins rétrospective	50 patients avec hémorragie intracrânienne (31 intracérébrales) sous anticoagulant oral vs 200 contrôles suivis en clinique anticoagulants	INR à l'admission	INR > 4,5 = FdR hémorragie intracrânienne (OR = 10,92 [2,46-48,43]) et hémorragie intracérébrale (OR = 14,98 [1,77-126,54])
4	[Torn, 2004] Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy	Comparaison rétrospective avant/après	Cohorte suivie pour valve cardiaque mécanique ou FA de janv. 1994 à janv. 1998 ou pour ischémie cérébrale de janv. 1995 à janv. 1998. Or, en 1996, diminution INR cible de 4 à 3,5 pour valve et de 3,5 à 3,0 pour FA et ischémie cérébrale, 2 341 patients (2 863 PA) suivis forte intensité et 2 256 (2 260 PA) faible intensité	INR cible	Diminution INR cible entraîne diminution hémorragies majeures (principalement intracérébrales) : HR = 0,7 [0,5-1,0] En ne considérant que les patients commençant leur traitement à chaque période, diminution de l'incidence des hémorragies majeures de 6,1 [3,9-8,7] PA à 3,0 [1,3-5,5] PA, en passant de forte à faible intensité
4	[Kagansky, 2004] Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients	Cohorte rétrospective et prospective	323 patients ≥ 80 ans (8 936 patients-mois soit environ 745 PA) ; INR cible 2-3	INR mesurés	Pas plus de complications hémorragiques pour INR > 4 par rapport à INR 3-4, INR > 3 : OR = 1,08 [1,03-1,14] pour hémorragie majeure
4	[Torn, 2001] OA for cerebral ischemia of arterial origin	Cohorte rétrospective	356 patients (644 PA) Ischémie cérébrale non cardiaque	INR	RR hémorragies = 1,8 [1,5-2,3] pour chaque augmentation de 0,5 de l'INR
4	[Hylek, 2003] Effect of intensity of OA on stroke severity and mortality in AF	Cohorte rétrospective	À partir d'une cohorte de 13 559 patients traités pour FA non valvulaire : 188 patients hospitalisés pour AVC ischémique sous warfarine → 58 font une hémorragie intracrânienne et sont analysés	INR au moment AVC	Taux d'incidence d'hémorragies ICr (/58 patients) à peu près constant jusqu'à INR de 3,9 (environ 0,5/100 PA) puis augmente : 2,7/100 PA (1,0-7,3) pour INR entre 4 et 4,5 et 9,4/100 PA (5,2-16,9) au-delà de 4,5
4	[Chenhsu, 2000] Long-term treatment with warfarin in Chinese pop	Cohorte rétrospective	226 patients (248,7 PA), âge moyen 62,7 ans	INR effectif	INR moyen non significativement associé au risque hémorragique (RR = 1,29 [0,68-2,46])

significative entre 3 et 4 (ni en dessous de 2) mais augmente de façon très importante au-delà de 4 (OR = 33,23 [9,12-121,07]).

Dans cette indication, une étude de cohorte issue d'un essai comparatif randomisé (EAFT, van Latum, 1995), une étude de cohorte rétrospective (Hylek, 2003) et une étude cas-témoins (Fang, 2004) confirment l'augmentation du risque de complications hémorragiques au-delà de 4,5-5 :

– RR = 36 [1,2-11], $p = 0,022$ pour événements indésirables totaux (EAFT, 1995) ;

– le taux d'incidence d'hémorragies intracrâniennes est à peu près constant jusqu'à un INR de 3,9 (environ 0,5/100 PA) puis augmente : 2,7/100 PA (1,0-7,3) pour un INR entre 4 et 4,5 et 9,4/100 PA (5,2-16,9) au-delà de 4,5 (Hylek, 2003) ;

– OR ajusté = 4,6 [2,3-9,4] pour les hémorragies intracrâniennes pour un INR entre 3,5 et 3,9 *versus* 2,0-3,0 ; OR = 8,8 [4,6-17,0] pour INR ≥ 4 (Fang, 2004).

Un essai comparatif randomisé ouvert (non inclus dans la méta-analyse) retrouve en revanche un risque accru de complications hémorragiques majeures pour une intensité d'anticoagulation conventionnelle par rapport à une plus faible intensité ($p = 0,01$) (Yamaguchi, 2000).

En ce qui concerne l'indication thromboembolique veineuse (MTEV), un essai comparatif randomisé (Keaton, 2003) montre le même risque hémorragique pour un INR cible conventionnel entre 2 et 3 et un INR cible plus faible, entre 1,5 et 1,9. Un autre (Ridker, 2003) ne montre pas de différences en ce qui concerne les hémorragies majeures entre un INR cible abaissé (1,5-2) et l'absence de traitement anticoagulant, mais montre une différence significative pour les hémorragies mineures (RR = 1,92 [1,26-2,93], $p = 0,002$).

En ce qui concerne l'indication de prothèses valvulaires cardiaques, 2 essais comparatifs randomisés mettent en évidence un risque hémorragique plus important pour les groupes traités à forte intensité par rapport à ceux traités à plus faible intensité :

– faible intensité = INR cible 3, forte intensité = INR cible 4, $p = 0,019$ et $p < 0,001$ pour les complications hémorragiques majeures et mineures respectivement (Pengo, 1997) ;

– faible intensité : INR cible 2-2,99, forte intensité : INR cible : 3-4,5, $p < 0,02$) (Altman, 1991).

Ceci est confirmé dans une étude de cohorte prospective (Cannegieter, 1995) où les complications hémorragiques sont plus fréquentes pour un INR effectif supérieur à 4 et beaucoup plus fréquentes pour un INR effectif supérieur à 5.

Dans l'ischémie cérébrale, 2 études de cohorte issues d'essais comparatifs randomisés (EAFT van Latum, 1995 ; SPIRIT, 1997) et une étude de cohorte rétrospective (Torn,

2001) retrouvent une augmentation des complications hémorragiques avec l'augmentation de l'INR effectif :

– RR = 3,6 [1,2-11], $p = 0,022$ pour événements indésirables totaux (EAFT, 1995) ;

– RR = 1,43 [0,96-2,13] pour chaque augmentation de 0,5 de l'INR (SPIRIT, 1997) ;

– RR = 1,8 [1,5-2,3] pour chaque augmentation de 0,5 de l'INR (Torn, 2001).

Une étude compare l'incidence des hémorragies majeures chez une cohorte de patients (une partie traitée pour FA et l'autre pour ischémie cérébrale) avant et après la diminution programmée de leur INR cible (Torn, 2004) : la diminution de l'INR cible a entraîné la diminution des complications hémorragiques (OR = 0,7 [0,5-1]), ce de façon plus marquée si l'on ne considère que les patients commençant leur traitement dans chacune des périodes (diminution de l'incidence des hémorragies majeures de 6,1 [3,9-8,7] % patients-années à 3 [1,3-5,5] % patients-années en passant de forte à faible intensité).

Les autres études prennent en compte des patients avec des indications variées. Ces études ne retrouvent pas d'effet de l'INR cible sur le risque hémorragique (Palareti, 1996, van der Meer, 1993, van der Meer, 1996), mais toutes sauf une (Chenhsu, 2000) retrouvent une augmentation des complications hémorragiques avec l'augmentation de l'INR mesuré au moment de l'accident hémorragique : pour Palareti (1996) : RR = 5,96 [3,68-9,67], $p < 0,0001$ pour INR $> 4,5$; pour van der Meer (1993) : chaque augmentation d'un point de l'INR atteint au-delà de 2 est associée à 54 % de plus d'hémorragies (42 % [21-68 %] de plus d'hémorragies majeures) ; pour van der Meer (1996) : chaque augmentation d'un point de l'INR atteint au-delà de 2 est associée à 44 % [18-74 %] de plus d'hémorragies majeures ; pour Berwaerts (2000) : OR = 10,92 [2,46-48,43] pour INR $> 4,5$ et hémorragie intracrânienne, OR = 14,98 [1,77-126,54] pour hémorragie intracérébrale ; pour Kagansky (2004) : OR = 1,08 [1,03-1,14] pour INR > 3 et hémorragie majeure.

Conclusion

Quelle que soit l'indication, la plupart des études font ressortir l'intensité de coagulation effective en tant que facteur de risque hémorragique, soit de façon continue, soit au-delà d'un seuil variable mais souvent pour un INR entre 4 et 5.

L'intensité de coagulation cible, elle, est un facteur de risque hémorragique dans les essais cliniques comparant 2 intensités d'anticoagulation pour une même indication, mais pas dans les études de cohorte prospectives où différentes pathologies sont regroupées.

Stabilité de l'INR (tableau II)

Les études retenues sont hétérogènes pour les critères d'analyse de la stabilité de l'anticoagulation en fonction du temps passé dans la zone thérapeutique, du pourcentage d'INR dans la zone thérapeutique, de la déviation standard ou variance de l'INR ou même du nombre d'ajustements de dose nécessaires. Lorsque plusieurs indicateurs sont utilisés dans la même étude, les résultats ne sont pas-toujours homogènes.

Temps passé dans la zone thérapeutique

Un essai comparatif randomisé (ten Berg, 2001) et 2 cohortes rétrospectives (Neree 2006, Isaacs 1994) retrouvent une association inverse entre le temps passé en zone thérapeutique et les complications hémorragiques :

- taux d'incidence des hémorragies majeures en zone thérapeutique : 2,4/100 patients-années contre 10 % si en dessous et 13 % si au-dessus, mais l'article ne donne pas d'analyse statistique (ten Berg, 2001) ;
- risque de complications hémorragiques : OR = 5,16 (SE 2,92), $p = 0,02$ en cas de mauvais contrôle de l'anticoagulation (Neree, 2006) ;
- la diminution du temps passé en zone thérapeutique est associée aux complications hémorragiques ($p = 0,04$) (Isaacs, 1994).

Pourcentage d'INR dans la zone thérapeutique

Une cohorte mixte rétrospective et prospective (Kagansky, 2004) et une étude de cohorte rétrospective (Lundstrom, 1989) retrouvent également une association inverse entre le pourcentage de résultats d'anticoagulation en zone thérapeutique et les complications hémorragiques ($p = 0,008$ et $p < 0,01$ respectivement). Une étude de cohorte rétrospective retrouve cette association en considérant aussi bien le pourcentage de résultats d'anticoagulation en zone thérapeutique ($p < 0,01$) que le nombre d'ajustements de dose nécessaires ($p < 0,01$) (Wickramasinghe, 1988). En revanche, une importante cohorte rétrospective ne met pas en évidence de lien entre complications hémorragiques et instabilité de l'INR mesurée par le pourcentage d'INR en zone thérapeutique, mais met en évidence un tel lien en mesurant l'instabilité par la déviation standard des INR mesurés (Jones, 2005) : OR = 1,04 (IC 75 % : 1,01-1,07) par changement de 0,1 unité d'INR ($p = 0,017$). Enfin, une cohorte prospective étudiant la survie des patients après remplacement de valves cardiaques en fonction du pourcentage d'INR hors de la zone thérapeutique ne met pas en évidence de différence dans le taux d'accidents hémorragiques majeurs selon que les patients présentent un taux élevé d'INR hors zone thérapeutique (≥ 30 %), un taux faible ou un taux intermédiaire (< 30 %) (Butchart, 2002).

Mesure de la déviation de l'INR uniquement :

- 1 étude réalisée à partir d'un essai comparatif randomisé (SPAF 1996) et 1 étude de cohorte rétrospective (Chenhsu, 2000) ne trouvent pas d'association entre la variabilité du contrôle de l'anticoagulation et le risque d'hémorragie majeure ;
- 2 études de cohorte mixtes rétrospectives et prospectives (Fihn 1996, Hirschl 2003) et 1 étude de cohorte rétrospective (Fihn, 1993) trouvent, elles, le contraire (Fihn, 1996 : $p < 0,001$; Hirschl, 2003 : RR = 1,029 ($p < 0,05$) ; Fihn, 1993 : RR = 1,6 [1,2-2,7], $p = 0,003$).

Conclusion

Il semble qu'il existe un lien entre l'instabilité de l'anticoagulation et les complications hémorragiques (niveau de preuve 3), retrouvé même dans certaines études n'incluant que les patients après la phase d'initiation du traitement. Cependant, il est difficile de conclure du fait de l'absence d'un outil précis et identique pour toutes les études pour mesurer la stabilité du traitement.

Durée/période du traitement anticoagulant (tableau III)

La littérature est très hétérogène.

Une méta-analyse (Hutten, 2006) regroupant 8 essais comparatifs randomisés de très bonne qualité méthodologique comparant différentes durées de traitement par AVK chez des patients avec MTEV symptomatique (Agnelli 2001, Agnelli 2003, Kearon 2004, Kearon 1999, Levine 1995, Pinede 2001, Schulman 1997, Schulman 1995) parvient à mettre en évidence un rôle de la durée du traitement par AVK sur l'augmentation du risque hémorragique majeur, même si individuellement les études ne montrent pas de différence statistiquement significative (mais toutes ont la même tendance).

Quatre de ces études rapportent l'incidence d'hémorragies majeures dans la période entre l'arrêt du traitement dans le bras « traitement court » et l'arrêt du traitement dans le bras « traitement long ». Individuellement, ces études ne mettent pas en évidence de différence significative entre les 2 groupes mais, rassemblées, elles montrent une augmentation significative des hémorragies majeures pendant cette période : OR = 4,87 [1,31-18,15], $p = 0,02$.

Toutes les études rapportent la survenue d'hémorragies majeures sur la période complète entre la randomisation et la fin du suivi. Individuellement, les études ne mettent pas en évidence de différence significative dans les complications hémorragiques majeures en cas de traitement prolongé *versus* traitement court, mais, rassemblées, montrent un surrisque dans le groupe « traitement long » : OR = 2,61 [1,48-4,61], $p = 0,0009$.

Une autre méta-analyse concernant la durée de l'anticoagulation après MTEV (Ost, 2005) étudie le risque hémorragi-

Tableau II. Facteurs de risque hémorragique liés au traitement : stabilité de l'INR

Niveau de preuve	Référence	Titre court	Type d'étude	Nb patients Indication	Critère d'évaluation	Résultats
2	[1996] SPAF II	Bleeding during antithrombotic therapy in patients with AF	Essai contrôlé randomisé	1 100 patients, 555 sous warfarine depuis > 6 sem, PTR cible 1,3-1,8 (INR env 2,0-4,5), FA non valvulaire	Sigma ² de [Fihn, 1993] = taux de croissance de la variance du PTR	Variabilité du contrôle de l'anticoagulant non associée au risque d'hémorragie majeure
2	[ten Berg, 2001] BAAS	Oral anticoagulant therapy during and after coronary angioplasty	Cohorte prospective	530 patients traités par aspirine + acénocoumarol débuté avant angioplastie coronaire ; zone INR thérapeutique = 2,1-4,8	Taux d'incidence d'hémorragies en fonction de la zone d'INR (< 2,1 ; 2,1-4,8 ; > 4,8)	Complications hémorragiques précoces (<14 j post-angioplastie) ou tardives (14-365 j) : moins de complications chez patients dans la zone thérapeutique
2	[Butchart, 2002]	Better anticoagulation control improves survival after valve replacement	Cohorte prospective	1 272 patients (625 valve aortique, 647 valve mitrale :10 203 PA)	% INR hors de la zone 2-4 (ACV : variability of anticoagulation control)	Valve aortique : pas de différence % d'hémorragies majeures par an pour ACV < 30 % vs ≥ 30 % Même chose pour valve mitrale
4	[Fihn, 1996]	The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin	Cohorte rétrospective et prospective	2 376 patients (3 702 PA), PTR cible élevé (1,5-1,8) ou faible (1,3-1,5)	σ (= déviation du PTR au cours du temps) légèrement modifié par rapport à [Fihn, 1993]	Déviation du PTR = plus fort FdR pour complications hémorragiques mineures, sérieuses ou menaçant le pronostic vital/fatales, $p < 0,001$ dans tous les cas
4	[Fihn, 1993]	Risk factors for complications of chronic anticoagulation	Cohorte rétrospective	928 patients (1 950 PA)	σ = déviation du PTR au cours du temps	RR hémorragies sérieuses = 1,6 [1,2-2,7] $p = 0,003$ pour patients avec sigma élevé
4	[Kagansky, 2004]	Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients	Cohorte rétrospective et prospective	323 patients ≥ 80 ans (8 936 patients-mois soit environ 745 PA) ; INR cible 2-3	% d'INR mesurés dans la zone therap/nombre total	Patients développant une hémorragie ont un pourcentage plus important d'INR > 3 ($p = 0,008$)
4	[Hirschl, 2003]	Oral anticoagulation in older patients with vascular or cardiovascular diseases	Cohorte rétrospective et prospective	223 patients : 114 > 70 ans, 109 < 70 ans. Même INR moyen, même durée moyenne d'anticoagulation	Déviation standard de l'INR avant l'événement	Variation de l'INR avant l'événement : RR = 1,29 ($p < 0,05$) pour hémorragies

Tableau II (suite)

Niveau de preuves	Référence	Titre court	Type d'étude	Nb patients Indication	Critère d'évaluation	Résultats
4	[Lundstrom, 1989]	Haemorrhagic and thrombotic complications in patients with AF on anticoag prophylaxis	Cohorte rétrospective	213 patients FA (818 PA)	Proportion de valeurs de thrombotest hors zone thérapeutique	TT hors zone thérapeutique dans 9,8 % des mesures pour patients avec hémorragie majeure vs 6,9 % chez autres, $p < 0,01$
4	[Wickramasinghe, 1988]	Long-term OA therapy in elderly patients	Cohorte rétrospective	49 patients traités depuis > 6 mois (195 PA) 65-89 ans	Nb moyen d'ajustements de dose/an et % de BCR (<i>British Comparative Ratio</i>) en zone thérapeutique	Patients avec complications hémorragiques ont moins bon contrôle de leur anticoagulation : plus d'ajustements dose ($15,1 \pm 0,3$ vs $3,5 \pm 0,2$, $p < 0,01$) et moins de BCR thérapeutique ($40,4 \pm 2,2$ % vs $78,2 \pm 3,9$ %, $p < 0,01$)
4	[Jones, 2005]	Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoag control and outcome of treatment with warfarin in patients with NVAf	Cohorte rétrospective	2 223 patients FANV sous warfarine avec au moins 5 mesures d'INR	Déviations standard des INR mesurés, % INR dans zone thérapeutique	OR = 1,04 (IC 75 % : 1,010-1,072), $p = 0,017$ pour un changement de 0,1 unité d'INR. Mais % INR en zone thérapeutique NS : OR = 0,945 (IC 75 % : 0,865-1,033), $p = 0,218$ pour 10 % de changement
4	[Neree, 2006]	Quality of oral anticoagulation in patients with AF	Cohorte rétrospective	395 patients FA (336 sous phenprocoumon, 39 acéno, 14 warfarine, 6 autres), INR cible 2-3, inclus à partir de 28 J de traitement	Temps passé en zone thérapeutique : mauvais contrôle = < 50 % temps avec INR entre 2 et 3, ou < 80 % temps entre 1,75 et 3,25. Bon contrôle = inverse	OR mauvais contrôle/bon contrôle pour complication hémorragique = 5,16 (SE 2,92), $p = 0,02$
4	[Chenhsu, 2000]	Long-term treatment with warfarin in Chinese pop	Cohorte rétrospective	226 patients (248,7 PA, âge moyen 62,7 ans)	Déviations de l'INR calculé selon [Fihn, 1996]	Instabilité de l'anticoagulation non associée au risque hémorragique (RR = 0,96 [0,79-1,17])
4	[Isaacs, 1994]	Age-associated risks of prophylactic anticoagulation	Cohorte rétrospective	215 patients, fracture hanche âge moyen 78,9 ans	Temps passé en zone thérapeutique (2-3)	Régression logistique : seuls ATCD alcoolisme ($p = 0,006$) et moins de temps en zone thérapeutique ($p = 0,04$) significativement associés aux complications hémorragiques

Tableau III. Facteurs de risque hémorragique liés au traitement : durée/période du traitement anticoagulant
NB : Essais contrôlés randomisés présentés avec Peto (OR calculé dans la méta-analyse de Hutten, 2006), l'OR n'étant en général pas calculé dans l'article original, les hémorragies ne constituant pas le critère principal d'évaluation

Référence	Titre court	Objectif ± critères jugement	Type d'étude (niveau de preuve)	Nb patients Indication	Résultats
[Levine, 1995]	Optimal duration of OA therapy : a 4 weeks vs 3 months of warfarin in proximal DVT	Évaluer l'efficacité de seulement 4 semaines de traitement chez patients à faible risque de récurrence de TVP	Essai contrôlé randomisé (2)	220 patients, TVP Traitement 1 mois par warfarine ou dicoumarol puis randomisé pour 2 mois supplémentaires ou arrêt (placebo dose ajustée...)	PetoOR = 7,12 [0,14-359,21] long vs court, période totale suivi PetoOR = 7,12 [0,14-359,21] long vs court, période entre arrêt traitement court et arrêt traitement long OR pour hémorragies majeures
[Schulman, 1995]	6 weeks vs 6 months of OA therapy after a 1st episode of VTE	Déterminer durée optimale de traitement	Essai contrôlé randomisé (1)	897 patients, TEV Traitement par héparine puis warfarine ou dicoumarol pour 6 mois vs 6 semaines	Pas de différence entre les deux groupes pour les épisodes hémorragiques majeurs PetoOR = 3,73 [0,75-18,56] long vs court, période totale suivi OR = 0,2 [0,0-1,7] (dans l'article)
[Schulman, 1997]	Optimal duration of OA therapy in VTE	Déterminer durée optimale de traitement	Essai contrôlé randomisé (1)	227 patients, TEV Traitement par héparine + warfarine ou dicoumarol indéfiniment vs 6 mois	PetoOR = 2,98 [0,97-9,11] long vs court, période totale suivi OR pour hémorragies majeures OR = 0,3 [0,1-1,1] dans l'article
[Kearon, 1999]	3 months vs extended anticoagulation for a 1st episode of VTE	Évaluer l'intérêt d'un traitement plus long	Essai contrôlé randomisé (2)	162 patients, TEV Traitement 3 mois par warfarine puis randomisé pour 24 mois supplémentaires ou arrêt (placebo dose-ajustée)	Pas de différence significative pour hémorragies majeures entre les 2 groupes, PetoOR = 7,98 [0,82-77,83] long vs court, période totale suivi ; dans l'article, p = NS pour hémorragies majeures, p = 0,03 pour hémorragies totales PetoOR = 7,98 [0,82-77,83] long vs court, période entre arrêt traitement court et arrêt traitement long Essai terminé précocement car moins de récurrences dans le groupe traité plus longtemps
[Agnelli, 2001] WODIT	3 months vs 1 year of OA therapy for DVT	Évaluer l'intérêt d'un traitement de > 3 mois après l'arrêt du traitement	Essai contrôlé randomisé (2)	267 patients, thrombose veineuse proximale profonde. Traitement 3 mois par warfarine (97 %) ou acénocoumarol puis randomisation pour 9 mois suppl. ou arrêt	PetoOR = 3,36 [0,57-19,63] long vs court, période entre arrêt traitement court et arrêt traitement long PetoOR = 1,96 [0,39-9,85] long vs court, période totale suivi OR pour hémorragies majeures
[Pinede, 2001] DOTAVK	3 vs 6 month of OAT in proximal DVT and 6 vs 12 weeks after isolated calf DVT	Déterminer durée optimale de traitement	Essai contrôlé randomisé ouvert (1)	736 patients, TEV Après traitement héparine, randomisation pour traitement long ou court par fluidione (durées en fonction indication)	Pas de différence significative entre les 2 groupes pour hémorragies majeures et/ou mineures PetoOR = 1,73 [0,64-4,66] long vs court, période totale suivi OR = 0,59 [0,22-1,60] pour hémorragies majeures et OR = 0,84 [0,61-1,17] pour ensemble hémorragies (dans l'article)

Tableau III (suite)

Référence	Titre court	Objectif ± critères jugement	Type d'étude (niveau de preuve)	Nb patients Indication	Résultats
[Agnelli, 2003] WODIT-PE	Extended OAT after a 1st episode of pulmonary embolism	Évaluer bénéfice à long terme de prolonger le traitement de 3 à 6 ou 12 mois,	Essai contrôlé randomisé ouvert (2)	326 patients, embolie pulmonaire Traitement 3 mois par warfarine ou acénocoumarol puis randomisation pour 3/9 mois supplémentaires (n = 165) ou arrêt (n = 161)	Pas de différence significative pour hémorragies majeures entre les 2 groupes, Peto (OR = 2,68 [0,37-19,18]) long vs court, période totale suivi
[Keaton, 2004]	1 month vs 3 months of OA for a 1st episode of VTE + risk factor	Évaluer intérêt d'un traitement d'un mois	Essai contrôlé randomisé (2)	165 patients, TEV Traitement 1 mois par warfarine puis randomisation pour 2 mois supplémentaires ou arrêt (placebo dose ajustée...)	Pas d'hémorragies majeures dans les 2 groupes
[Palareti, 1996] : ISCOAT	Bleeding complications of OA treatment		Cohorte prospective (2)	2 745 patients (64 % warfarine, 36 % acénocoumarol), ttes indications 2 011 patients-années	RR < 90 j = 2,5 [1,4-3,3], p < 0,001, Moins d'hémorragies/littérature ; patients suivis en clinique anticoagulants
[Bussey, 1989]	The safety and effectiveness of long-term warfarin therapy in an AC clinic		Cohorte prospective (2)	82 patients (199,34 PA)	Durée traitement NS (même si tendance à plus d'événements pendant 6 premiers mois)
[Palareti, 2000] : sous-étude ISCOAT	OA treatment in the elderly		Cas-témoins prospective (3)	461 patients > 75 ans vs 461 < 70 ans (sujets de l'étude ISCOAT, tous les > 75 ans + contrôle), débutant traitement par warfarine ou acénocoumarol	Dans les deux populations, risque hémorragique plus élevé pendant les 90 premiers jours de traitement (p < 0,001)
[Berwaerts, 2000]	Analysis of risk factors involved in OA-related intracranial hemorrhages		Cas-témoins rétrospective (3)	50 patients avec hémorragie intracrânienne (31 intracérébrale) sous anticoagulant oral vs 200 contrôles (122 quand comparaison vs hémorragie IC seulement) suivis en clinique anticoagulants	Traitement ≤ 12 mois = FdR hémorragie intracrânienne (OR = 3,74 [1,21-11,56]) et hémorragie intracérébrale (OR = 6,46 [1,48-28,22])
[Copland, 2001]	OA therapy and hemorrhagic complications in an elderly pop with AF		Cas-témoins rétrospective (3)	124 patients > 75 ans vs 204 contrôles (60-69 ans) : 328 patients dont 101 en initiation de traitement Ts FA et suivis clinique anticoagulants	Incidence hémorragies majeures = 6,9/100 patients-années dans le groupe traité depuis moins d'un an vs 1,7/100 patients-années dans l'autre groupe (p < 0,005)
[Hirschl, 2003]	Oral anticoagulation in older patients with vascular or cardiovascular diseases		Cohorte rétrospective et prospective (4)	223 patients : 114 > 70 ans, 109 < 70 ans, Même INR moyen, même durée moyenne d'anticoagulation	Durée du traitement ou traitement chronique/temporaire non associé au risque hémorragique
[White, 1996]	Management and prognosis of life-threatening bleeding during warfarin therapy		Cohorte rétrospective et prospective (4)	1 999 patients (3 865 PA) : 20,2 % traités pour valve mécanique, 23,9 % pour TEV, 16,9 % pour FA, 39 % autres	Patients avec hémorragie menaçant le pronostic vital ont une durée de traitement médiane de 22,5 mois (3 à 127) avant l'hémorragie, ce qui est plus long que la durée de traitement médiane de la cohorte entière (13,9 mois [1,4 à 292])
[Fihn, 1993]	Risk factors for complications of chronic anticoagulation		Cohorte rétrospective (4)	928 patients (1 950 PA)	RR d'un premier épisode hémorragique sérieux les 3 premiers mois vs le reste de la première année, la deuxième année et après : 1,9 [1,3-3,0], 3,0 [1,8-4,8] et 5,9 [3,8-9,3] respectivement, NS pour hémorragies menaçant le pronostic vital car faible nombre cas

Tableau III (suite)

Référence	Titre court	Objectif ± critères jugement	Type d'étude (niveau de preuve)	Nb patients Indication	Résultats
[Steffensen, 1997]	Major hemorrhagic complications during OA therapy		Cohorte rétrospective (4)	682 patients (756 PA) commençant traitement anticoagulant oral	RR 90 1 ^{ers} jours vs > 1 an = 1,85 [0,84-4,06] RR 91-360 jours vs > 1 an = 1,44 [0,69-3,01]
[Torn, 2001]	OA for cerebral ischemia of arterial origin		Cohorte rétrospective (4)	356 patients (644 PA) Ischémie cérébrale non cardiaque	RR hémorragique 6 premiers mois vs 6 suivants = 3,8 [1,9-7,6]
[Forfar, 1982]	Prediction of hemorrhage during long-term coumarin anticoagulation by excessive PTR		Cohorte rétrospective (4)	541 patients sous warfarine ou phénindione (1 362 PA)	Pas de changement du risque hémorragique les 3 premières années mais RR hémorragie entre 5 et 8 ans est plus de trois fois celui des 3 premières années ($p < 0,01$), Communication brève = > peu de détails notamment sur statistiques
[Launbjerg, 1991]	Bleeding complications to OA therapy		Cohorte rétrospective (4)	551 patients (1 010 PA)	Chaque année de traitement augmente risque hémorragique de 2 %
[Gurwitz, 1988]	Age-related risks of long-term OA therapy		Cohorte rétrospective (4)	321 patients	Risque de complications hémorragiques mineures augmente brutalement pendant les 3 premiers mois de traitement (+14 % [10-18 %]), puis plus doucement jusqu'à 3 ans (+37 % [26-48 %]). Pour complications hémorragiques majeures, augmentation du risque au cours des 2 premières années de suivi (+12 % [5-19 %]) sans période particulière de risque majoré. Limite = faible nombre d'hémorragies (61 mineures et 14 majeures)
[Petitti, 1986]	Duration of warfarin anticoagulant therapy and the probabilities of recurrent thromboemb and hemorrhage		Cohorte rétrospective (4)	370 patients embolie pulmonaire et/ou thrombophlébite	De 1 semaine à 5 ans, probabilité d'hémorragie majeure augmente quasi linéairement, 10 % à 12 semaines, 18 % à 1 an, 26 % à 2 ans et 48 % à 5 ans
[Landefeld, 1989]	Major bleeding in outpatients treated with warfarin		Cohorte rétrospective (4)	Identification facteurs de risque sur 375 patients au hasard puis test sur 187 patients	Risque mensuel d'hémorragie massive diminue rapidement de 3 % le premier mois de traitement à 0,3 % après la 1 ^{re} année
[Lundstrom, 1989]	Haemorrhagic and thrombotic complications in patients with AF on anticoag prophylaxis		Cohorte rétrospective (4)	213 patients FA (818 PA)	Probabilité d'hémorragies majeures a tendance à augmenter les 3 premières années puis stabilisation

que majeur avec 7 études : 5 références sont communes à la précédente alors que 2 autres ont été écartées par Hutten et Prins car elles ne présentaient pas les mêmes qualités méthodologiques. Cette méta-analyse ne met pas en évidence de différence de risque hémorragique majeur entre traitement à long terme et à court terme (rapport des taux d'incidence = 1,80 [0,72-4,51], $p = 0,21$).

Dans les 2 études de cohorte prospectives, l'une met en évidence un plus fort risque hémorragique les 90 premiers jours de traitement (Palareti, 1996) : RR = 2,5 [1,4-3,3], $p < 0,001$, alors que l'autre ne trouve qu'une tendance non significative pour un risque accru les 6 premiers mois de traitement (Bussey, 1989).

Trois études cas-témoins vont dans ce sens avec un risque accru d'hémorragies majeures retrouvés les 3 premiers mois de traitement ($p < 0,001$) (Palareti, 2000) ou la 1^{re} année ($p < 0,005$) (Copland, 2001) et un plus fort risque d'hémorragies intracrâniennes et intracérébrales la première année (OR = 3,74 [1,21-11,56] pour les hémorragies intracrâniennes et OR = 6,46 [1,48-28,22] pour les hémorragies intracérébrales) (Berwaerts, 2000).

Enfin, parmi les 9 autres études de cohorte rétrospectives, 3 retrouvent un risque accru :

- d'hémorragie majeure le premier, les 3 ou les 6 premiers mois de traitement (RR d'un premier épisode hémorragique sérieux les 3 premiers mois *versus* le reste de la première année, la deuxième année et après : 1,9 [1,3-3,0], 3,0 [1,8-4,8] et 5,9 [3,8-9,3] respectivement (Fihn, 1993) ;

- d'une hémorragie les 6 premiers mois *versus* les 6 suivants : RR = 3,8 [1,9-7,6] (Torn, 2001) ;

- d'hémorragie massive : le risque mensuel diminue rapidement (de 3 % le premier mois de traitement à 0,3 % après la 1^{re} année) (Landefeld, 1989).

Une seule étude ne retrouve qu'une tendance non significative à l'accroissement des complications hémorragiques pendant les 90 premiers jours (Steffensen, 1997).

Les autres études considèrent la durée de traitement de façon continue. Deux études mixtes rétrospectives et prospectives aboutissent à des conclusions opposées mais à propos de populations différentes. L'une (Hirschl, 2003), portant sur une cohorte de patients âgés, ne retrouve pas d'influence de la durée de traitement sur le risque hémorragique. L'autre (White, 1996), beaucoup plus large, portant sur une population beaucoup plus jeune, ne considère que les hémorragies menaçant le pronostic vital et décrit les sujets ayant fait une hémorragie comme présentant une durée de traitement supérieure à la moyenne de l'ensemble de la cohorte : 22,5 mois (3 à 127) contre 13,9 mois (1,4 à 292).

Les 4 dernières études de cohorte rétrospectives décrivent une augmentation progressive du risque hémorragique au

cours du temps, éventuellement avec une stabilisation après quelques années (Lundstrom 1989, Gurwitz 1988, Petitti 1986), Launbjerg 1991). L'une d'elles retrouve un risque plus important uniquement entre 5 et 8 ans de traitement par rapport aux 3 premières années ($p < 0,01$).

Conclusion

Le début du traitement (1^{er} mois à 6 premiers mois, selon les études) constitue une phase à risque accru d'accidents hémorragiques. La durée de traitement semble également être un facteur de risque hémorragique en ce qui concerne le traitement des MTEV. En ce qui concerne le traitement au long cours d'autres pathologies, les données sont moins probantes.

Type de molécule (tableau IV)

Une étude ancienne réalisée sur une population issue d'un essai comparatif randomisé (*Sixty Plus Reinfarction Study*, 1982) retrouve une proportion plus importante d'hémorragies majeures et mineures chez les patients sous phenprocoumon par rapport aux patients sous acénocoumarol, mais ne présente aucune analyse statistique.

Cinq études de cohorte, 4 prospectives (van der Meer 1993, van der Meer 1996, Palareti 1996, Pengo, 2001), 1 rétrospective (Steffensen, 1997) et une double étude comparative de type cas-témoins (Gadisseur, 2002) évaluent le risque hémorragique en fonction de l'anticoagulant utilisé : la seule étude retrouvant une différence de complications hémorragiques en fonction de l'anticoagulant utilisé (Gadisseur 2002) l'expliquait difficilement et soulignait un possible biais, l'attribution des traitements étant laissée au choix du médecin.

Conclusion

Les données disponibles n'apportent pas la preuve d'un rôle du type d'AVK dans la survenue de complications hémorragiques.

Facteurs de risque liés au patient

Âge (tableau V)

Sur 7 publications étudiant le risque hémorragique du groupe sous AVK au sein d'essais comparatifs randomisés et sur les données poolées de 2 autres essais comparatifs randomisés, 6 trouvent l'âge comme facteur de risque (FdR) hémorragique sous AVK, généralement au-delà de 75 ans, voire 65 ans pour les hémorragies intracérébrales :

- Shivkumar (1996, SPAF II) : $p = 0,006$ pour âge et hémorragies majeures ;

- van Latum (EAFT, 1995) : RR = 3,6 [1,0-1,3] pour âge > 75 ans et risque hémorragique majeur ;

Tableau IV. Facteurs de risque hémorragique liés au traitement : anticoagulant utilisé

Niveau de preuve	Référence	Titre court	Type d'étude	Nb patients Indication	Résultats
Non cotable	[1982] : Sixty Plus Reinfarction Study	Risks of long-term OA therapy in elderly patients after MI	Essai comparatif randomisé	878 patients sous anticoagulants après IM depuis 6 mois à > 10 ans randomisés pour continuer traitement ou placebo (827 PA), > 60 ans	1,8 fois plus de patients sous phenprocoumon que de patients sous acénocoumarol mais 2,1 et 1,9 fois plus d'hémorragies majeures et mineures (analyse statistique manquante) respectivement sous phenprocoumon vs acénocoumarol
2	[van der Meer, 1993]	Bleeding complications in OA therapy	Cohorte prospective	6 814 patients, toutes indications, 87 % sous phenprocoumon, 12 % sous acénocoumarol	Acénocoumarol : RR = 0,74 [0,59-0,94] pour hémorragies (0,54 [0,29-0,99] par h, majeures)/ phenprocoumon
2	[Palareti, 1996] : ISCOAT	Bleeding complications of OA traitement	Cohorte prospective	2 745 patients (64 % warfarine, 36 % acénocoumarol), toutes indications 2 011 patients-années	Pas de lien entre complications hémorragiques et anticoagulant utilisé RR = 1,20 [0,85-1,69]
2	[van der Meer, 1996]	Assessment of a bleeding Risk Index in 2 cohorts of patients treated with OA	Cohorte prospective	Cohorte 6 512 patients, comparée à celle de [van der Meer, 1993], 87 % sous phenprocoumon, 12 % sous acénocoumarol	Effet anticoagulant utilisé disparaît : RR = 0,90 [0,52-1,56] pour complications hémorragiques majeures
2	[Pengo, 2001] : sous-groupe ISCOAT	OA therapy in patients with NRAF and risk of bleeding	Cohorte prospective	433 patients commençant traitement (615 PA), 75 % sous warfarine, 25 % sous acénocoumarol FA non rhumatismale	Pas de lien entre complications hémorragiques et anticoagulant utilisé
3	[Gadisseeur, 2002]	Therapeutic quality control of OAT comparing the short-acting aceno and the long-acting phenpro	Double étude comparative	Sur 1 site où 75 % patients sous phenprocoumon et 25 % sous acénocoumarol : 228 patients sous acénocoumarol appariés à 228 patients sous phenprocoumon pour indication, âge, sexe et date début traitement ; sur autre site où répartition inverse, 51 paires	1 ^{er} site : RR hémorragique sous phenprocoumon vs acéno = 2,40 [1,21-4,76], RR = 3,17 [1,35-7,45] pour hémorragie mineure mais RR = 1,33 [0,33-5,33] pour majeures et 1,00 [0,06-15,99] pour fatales 2 ^e site : tendance non significative à moins de risques d'hémorragies totales, majeures ou mineures sous phenprocoumon (mais que 12 hémorragies en tout)
4	[Steffensen, 1997]	Major hemorrhagic complications during OA therapy	Cohorte rétrospective	682 patients (756 PA) commençant traitement anticoagulant oral, 60 % warfarine, 40 % phenprocoumon	Fréquence complications hémorragiques ne varie pas en fonction du type anticoagulant (RR = 1 [0,53-1,87])

Tableau V. Facteurs de risque hémorragique liés au patient : âge

Niveau de preuve	Référence	Titre court	Type d'étude	Nb patients Indication	Résultats
2 +	[1996] : SPAF II	Bleeding during antithrombotic therapy in patients with AF	Essai comparatif randomisé	1 100 patients, 555 sous warfarine, INR 2,0-4,5 traitement warfarine > 6 sem pour FA non valv. 197 > 75 ans, 358 ≤ 75 ans	$p = 0,006$ pour âge/hémorragies majeures RR = 3,7, $p = 0,05$ pour hémorragie intracrânienne parenchymateuse
2	[1995] : EAFT	Optimal OA therapy in patients with NRAF and recent cerebral ischemia	Essai comparatif randomisé	214 patients sous anticoagulant oral (377 patients-années), INR cible 2,5-3,9 ; FA Âge moyen 71 ans	RR = 3,6 [1,0-13] pour âge > 75 ans et risque hémorragique majeure
2	[Gullov, 1999] : AFASAK 2	Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with AF	Essai comparatif randomisé	677 patients FA chronique non valvulaire warfarine mini-dose 1,25 mg/j, aspirine 300 mg/j, warfarine + aspirine, ou warfarine à dose variable pour INR 2-3 Âge moyen : 74,4 ans	Pas d'effet de l'âge sur risque hémorragique (en combinant tous groupes ou en ne regardant que groupe warfarine à dose adaptée) Étude terminée prématurément : évidence inefficacité traitement par anticoagulants faible dose + aspirine
2	[1982] : Sixty Plus Reinfarction Study	Risks of long-term OA therapy in elderly patients after MI	Essai comparatif randomisé	878 patients sous anticoagulants après IM depuis 6 mois à > 10 ans randomisés pour continuer traitement ou placebo (827 PA), > 60 ans	Pas de relation entre âge et survenue de complications hémorragiques dans groupe sous anticoagulant oral
2	[1997] : SPIRIT	Anticoag vs aspirin after cerebral ischemia	Essai comparatif randomisé	1 316 patients, aspirine vs coagulant oral (INR 3-4,5) après ischémie cérébrale	> 65 ans = FdR hémorragie intracérébrale (RR = 2,5 [1,1-5,7])
2	[Douketis, 2006] pool de SPORTIF III et V	Comparison of bleeding in patients with NVAf treated with xim, or warf	Pool de 2 essais comparatifs randomisés	7 329 patients FANV avec au moins un FdR AVC : 3 664 sous ximélagatran, 3 665 sous warfarine	RR hémorragie majeure pour ≥ 75 ans = 1,26 [1,03-1,52], $p = 0,02$
2	[DiMarco, 2005] : étude rétro à partir essai comparatif randomisé AFFIRM	Factors affecting bleeding risk during OA therapy in patients with AF	Essai comparatif randomisé	4 060 patients FA et un FdR AVC randomisé pour stratégie de suivi : contrôle du rythme ou de la fréquence, + warfarine pour patients contrôle fréquence et encouragé pour autres, âge moyen 69,7 ans	RR = 1,05 [1,04-1,07] par année, $p < 0,0001$ pour hémorragie majeure Seuls 83,8 % des patients ayant fait hémorragie majeure étaient sous warfarine
2	[Kearon, 2003]	Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent VTE	Essai comparatif randomisé	Après au moins 3 mois de traitement sous intensité conventionnelle (INR 2,0-3,0), patients randomisés pour continuer (n = 369) ou pour passer à faible intensité (INR 1,5-1,9, n = 369) Âge moyen dans les deux groupes 57 ans, environ 35 % ≥ 65 ans	RR hémorragie majeure pour ≥ 65 ans = 2,6 [1,0-6,9]
2	[Palareti, 1996] : ISCOAT	Bleeding complications of OA traitement	Cohorte prospective	2 745 patients (2 011 patients-années) (64 % warfarine, 36 % acénocoumarol), toutes indications Âge moyen environ 60 ans, 8 % > 80 ans	RR pour > 70 ans = 1,69 [1,21-2,37], $p < 0,001$ Moins d'hémorragies/littérature ; patients suivis en clinique anticoagulants
2	[White, 1999]	Major Bleeding after hospitalization for DVT	Cohorte prospective	21 250 patients Âge moyen 63 ans	> 65 ans : RR = 1,3, [1,0-1,7]

Tableau V (suite)

Niveau de preuve	Référence	Titre court	Type d'étude	Nb patients Indication	Résultats
2	[Wehinger, 2001]	Evaluation of risk factors for stroke/embolism and of complications due to anticoag in AF	Cohorte prospective	360 patients (383 PA), FA avec traitement anticoagulant oral (phenprocoumon) contrôlé depuis > 6 mois Âge moyen 68 ans	$p = 0,0428$ pour complications sérieuses, fatales ou menaçant pronostic vital (thromboembolisme + hémorragies) pour > 65 ans
2	[van der Meer, 1993]	Bleeding complications in OA therapy	Cohorte prospective	6 814 patients Âge moyen 66 ans	À partir de 40 ans, chaque décennie supplémentaire associée à 32 % [22-43 %] de plus d'hémorragies (46 % [20-78 %] de plus d'hémorragies majeures)
2	[van der Meer, 1996]	Assessment of a bleeding Risk Index in 2 cohorts of patients treated with OA	Cohorte prospective	6 512 patients Âge moyen 67 ans	À partir de 40 ans, chaque décennie supplémentaire associée à 57 % [23-100 %] de plus d'hémorragies majeures
2	[Yasaka, 2001]	Optimal intensity of INR in warfarin therapy for Ilry prevention of stroke in NVAF	Cohorte prospective	203 patients suivis 653 j en moyenne, FA non valv.	Patients avec événements majeurs ischémiques ou hémorragiques significativement plus âgés que ceux sans complications (75 ± 4 ans vs 67 ± 7 , $p < 0,001$)
2	[Pengo, 2001] : sous-groupe ISCOAT	OA therapy in patients with NRAF and risk of bleeding	Cohorte prospective	433 patients commençant traitement (615 PA), 75 % sous warf, 25 % sous acénocoumarol, FA non rhumatismale Âge moyen 68 ans	Seul âge > 75 ans est lié de façon indépendante aux hémorragies majeures (RR = 6,6 [1,2-37], $p = 0,032$). Pas plus d'hémorragies mineures
2	[Lopez-Jimenez, 2006]	VTE in the very elderly patients	Cohorte prospective	Registre de 13 011 patients traités pour TEV aiguë symptomatique suivis sur 3 mois, 22 % ≥ 80 ans	OR hémorragie majeure = 1,7 [1,3-2,1], $p < 0,001$
4	[Hylek, 1994]	Risk factors for intracranial hemorrhage in out-patients taking warfarin	Cas-contrôles	121 cas hémorragie intracrânienne (intracérébrale ou sous-durale) sous warfarine - 323 cas-témoins moyenne âge 69 ans pour cas, 64 ans pour contrôles ($p = 0,003$)	OR par décennie = 1,4 [1,2-1,7], $p < 0,001$ pour hémorragies intracrâniennes Pour hémorragie sous-durale, OR = 2,0 [1,3-3,1] par décennie, pour hémorragie IC, OR = 1,3 par décennie [1,0-1,6]
3	[Copland, 2001]	OA therapy and hemorrhagic complications in an elderly pop with AF	Cas-contrôles	124 patients > 75 ans vs 204 contrôles, tous FA 78,3 ans vs 64,7	Pas de différence dans l'incidence des hémorragies majeures entre les deux groupes
3	[Palareti, 2000] : sous-étude ISCOAT	OA treatment in the elderly	Cas-contrôles nichés dans cohorte	461 patients > 75 ans vs 461 < 70 ans (sujets de l'étude ISCOAT, tous les >75 ans + <i>matched controls</i>), débutant traitement par warfarine ou acénocoumarol 79 vs 61 ans en moyenne	« Tendances » à plus d'hémorragies chez plus âgés mais non significatif (RR = 1,44 [0,96-2,14], $p = 0,07$). Mais plus d'épisodes hémorragiques fatals (intracrâniens) : RR = 6,4 [1,02-40,6], $p = 0,047$
4	[Fang, 2004]	Advanced age, anticoag intensity as risk factors for IC hemorrhage	Cas-contrôles	170 patients avec hémorragies IC et 1 020 contrôles appariés sous warfarine pour FA 78 vs 75 ans ($p < 0,001$)	OR ajusté = 2,5 [1,3-4,7] pour hémorragie intracrânienne au-delà de 85 ans vs 70-74 ans (idem intracérébrale et sous-durale) Durée anticoag n'a pu être prise en compte pour ajustement ou associée au risque hémorragique dans autres études

Tableau V (suite)

Niveau de preuve	Référence	Titre court	Type d'étude	Nb patients Indication	Résultats
4	[Berwaerts, 2000]	Analysis of risk factors involved in OA-related intracranial hemorrhages	Cas-contrôles	50 patients avec hémorragie intracrânienne (31 intracérébrale) sous anticoagulant oral vs 200 contrôles (122 quand comparaison vs hémorragie IC seulement) suivis en clinique anticoagulants Âge moyen = 70 ans chez cas, 68 chez contrôles (NS)	Âge non FdR pour hémorragies intracrâniennes ou IC (même si OR semble augmenter avec différentes catégories d'âge)
4	[Hirschl, 2003]	Oral anticoagulation in older patients with vascular or cardiovascular diseases	Cohorte rétrospective et prospectiv	223 patients : 114 > 70 ans, 109 < 70 ans Même INR moyen, même durée moyenne d'anticoagulation	Pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la fréquence des complications hémorragiques majeures ou mineures
4	[Kagansky, 2004]	Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients	Cohorte rétrospective et prospective	323 patients ≥ 80 ans (53,9 % 80-84 ans, 46,1 % ≥ 85 ans) (8 936 patients-mois soit environ 745 PA)	Taux d'hémorragies majeures et mineures ne diffèrent pas significativement entre les tranches d'âge 80-89 ans et ≥ 90 ans
4	[Fihn, 1996]	The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin	Cohorte rétrospective et prospective	2 376 patients (3702 PA) Âge moyen 58,3 ans	Âge NS pour incidence complications hémorragiques sauf peut-être au-delà de 80 ans Plus de complications hémorragiques fatales ou menaçant le pronostic vital au-delà de 80 ans (RR = 4,5 [1,3-15,6] mais peu de cas [5/93])
4	[Torn, 2005]	Risk of OA therapy with increasing age	Cohorte rétrospective	4 202 patients (7 788 PA) : 842 ≤ 60 ans, 1 200 60-70 ans, 1 464 71-80 ans, 696 ≥ 80 ans	< 60 ans, RR hémorragique majeur = 1,3 [0,8-2,0] pour 60-70 ans, 1,7 [1,0-2,5] pour 70-80 ans et 2,9 [1,7-4,8] > 80 ans. En variable continue, RR = 1,02 [1,01-1,04] par an
4	[Landefeld, 1989]	Major bleeding in outpatients treated with warfarin	Cohorte rétrospective	Identification facteurs de risque sur 375 patients au hasard puis test sur 187 patients Âge moyen 61 ans	Âge > 65 ans (p < 0,01), RR = 3,2
4	[Petitti, 1989]	PTR and other factors associated with bleeding on warfarin	Cohorte rétrospective	2 029 patients Embolie pulmonaire ± thrombophlébite	Tendance à association de l'âge à légère augmentation du risque d'hémorragies majeures mais pas mineures mais NS
4	[Steffensen, 1997]	Major hemorrhagic complications during OA therapy	Cohorte rétrospective	682 patients (756 PA) commençant traitement anticoagulant oral	RR = 2,36 [0,99-5,6] pour âge > 60 ans pour hémorragies majeures
4	[Chenhsu, 2000]	Long-term treatment with warfarin in Chinese pop	Cohorte rétrospective	226 patients (248,7 PA), âge moyen 62,7 ans	Âge = seul facteur de risque hémorragique indépendant identifié : RR = 1,04 [1,01-1,08],
4	[Fang, 2006] : ATRIA	Age and the risk of warfarin-associated hémorrhage in AF	Cohorte rétrospective	13 559 patients (15 300 PA) FA Âge moyen = 71 ans, 28 % (en PA) ≥ 80 ans	Chez patients sous warfarine, RR ajusté = 1,2 [1,0-1,4] par catégorie d'âge (< 60, 60-69, 70-79, > ou = 80), chez patients sans warfarine, RR = 1,5 [1,3-1,8]. Risque hémorragique IC = 1,8 [1,1-3,1] pour ≥ 80 ans vs < 80 ans sous warfarine. Risque hémorragie extracrânienne = 2,0 [1,1-8,2] pour 70-79 vs < 60 ans puis plateau pour > 80 ans (chez patients sans warfarine, risque augmente linéairement en fonction de l'âge : à chaque catégorie, RR = 1,3 [1,1-1,7])

Tableau V (suite)

Niveau de preuve	Référence	Titre court	Type d'étude	Nb patients Indication	Résultats
4	[Beyth, 1998]	Prospective evaluation of an outpatient bleeding risk index	Cohorte rétrospective	<i>Outpatient Bleeding Risk Index</i> déterminé à partir cohorte de 556 patients [Landefeld, 1989] et validé après affinage sur cohorte prospective de 264 patients Âge moyen 61 ans	Âge > 65 ans = facteur de risque (RÊ = 2,7 ds cohorte de dérivation)
4	[Launbjerg, 1991]	Bleeding complications to OA therapy	Cohorte rétrospective	551 patients (1 010 PA) Âge moyen 63 ans	Âge > 75 ans augmente risque hémorragique de 10,5 %
4	[Fihn, 1993]	Risk factors for complications of chronic anticoagulation	Cohorte rétrospective	928 patients (1 950 PA) Âge moyen environ 60 ans	Âge non facteur de risque hémorragique
4	[Gitter, 1995]	Bleeding and thromboemb during anticoagulant therapy	Cohorte rétrospective	261 patients (221 PA) 39 % < 65 ans, 30 % 65-74 ans, 31 % > 75 ans	Âge non associé aux hémorragies majeures Limite = faible nombre d'événements (50 dont seulement 18 majeurs)
4	[Isaacs, 1994]	Age-associated risks of prophylactic anticoagulation	Cohorte rétrospective	215 patients, fracture hanche Âge moyen 78,9 ans (9,3 % 55-64 ans, 17,2 % 65-74 ans, 44,2 % 75-84 ans et 29,3 % > 84 ans)	Pas d'effet de l'âge sur l'incidence des complications hémorragiques
4	[Gurwitz, 1988]	Age-related risks of long-term OA therapy	Cohorte rétrospective	321 patients Âge moyen 59 ans (27 % > 70 ans)	Pas d'association entre âge et risque hémorragique (majeur ou mineur), Limite = faible nombre d'hémorragies (61 mineures et 14 majeures)
4	[Torn, 2001]	OA for cerebral ischemia of arterial origin	Cohorte rétrospective	356 patients (644 PA) ischémie cérébrale non cardiaque	Incidence des hémorragies varie en fonction âge (RR > 65 ans = 3,7 [1,1-12,3])
4	[Forfar, 1982]	Prediction of hemorrhage during long-term coumarin anticoagulation by excessive PTR	Cohorte rétrospective	541 patients sous warfarine ou phénindione (1 362 PA) Âge moyen 54,8 ans	Pas de relation entre âge et incidence hémorragique Communication brève = > peu détails notamment sur statistiques
4	[McMahan, 1998]	Risk of major hemorrhage for outpatients treated with warfarin	Cohorte rétrospective	565 patients, âge moyen 65,1 ans (majorité hommes blancs)	Âge ≥ 65 ans : NS
4	[Petty, 1988]	Complications of long-term anticoagulation	Cohorte rétrospective	310 patients sous warfarine, âge moyen 58,1 ans (30,1 % ≥ 70 ans)	Pas effet âge/complications hémorragiques en général du traitement à long terme par warfarine
4	[Casais, 2000]	Bleeding risk factors in chronic oral anticoagulation with acenocoumarol	Cohorte rétrospective	811 patients sous acénocoumarol	Âge non prédisposant au risque hémorragique (p = 0,715)

– *Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial ((1997) : RR = 2,5 [1,1-5,7] pour hémorragie intracérébrale au-delà de 65 ans ;*

– Douketis (2006) : HR = 1,26 [1,03-1,52], $p = 0,02$ pour âge ≥ 75 ans et hémorragie majeure ;

– DiMarco (2005) : HR = 1,05 [1,04-1,07] par année, $p < 0,0001$ pour hémorragie majeure ;

– Kearon (2003) : HR = 2,6 [1,0-6,9] pour âge ≥ 65 ans et hémorragie majeure.

Deux autres essais comparatifs randomisés ne retrouvent pas l'âge comme facteur de risque hémorragique sous AVK (Gullov, 1999, *Sixty Plus Reinfarction Study*, 1982).

Les 8 cohortes prospectives retrouvent l'âge comme facteur de risque d'hémorragie, l'une d'elles à la limite de la significativité :

– Palareti (1996) : RR = 1,69 [1,21-2,37], $p < 0,001$;

– White (1999) : RR = 1,3 [1,0-1,7] au-delà de 65 ans ;

– Wehinger (2001) : $p = 0,04$ pour les complications sérieuses, fatales ou menaçant le pronostic vital ;

– van der Meer (1993) : à partir de 40 ans, chaque décennie supplémentaire associée à 32 % [22-43] de plus d'hémorragies, 46 % [20-78] pour les hémorragies majeures ;

– van der Meer (1996) : à partir de 40 ans, chaque décennie supplémentaire associée à 57 % [23-100] de plus d'hémorragies majeures ;

– Yasaka (2001) : les patients avec des événements majeurs ischémiques ou hémorragiques sont significativement plus âgés que ceux sans complications ($p < 0,001$) ;

– Pengo (2001) : RR = 6,6 [1,2-37], $p = 0,032$ pour âge > 75 ans et hémorragie majeure ;

– Lopez-Jimenez (2006) : OR = 1,7 [1,3-2,1], $p < 0,001$ pour âge > 80 ans et hémorragie majeure.

Dans 5 études cas-témoins (Hylek 1994, Copland 2001, Palareti 2000, Fang 2004, Berwaerts 2000), l'âge ne semble pas ressortir significativement comme facteur de risque d'hémorragie majeure en général, mais plutôt comme facteur de risque d'hémorragie intracrânienne : pour Hylek (1994) : OR par décennie = 1,4 [1,2-1,7], $p < 0,001$ pour hémorragies intracrâniennes ; pour Palareti (2000) : RR = 6,4 [1,02-40,6], $p = 0,047$ pour hémorragies intracrâniennes ; pour Fang (2004) : OR ajusté = 2,5 [1,3-4,7] pour hémorragie intracrânienne au-delà de 85 ans.

Parmi les 17 cohortes rétrospectives et les 3 mixtes rétrospectives et prospectives :

• 7 retrouvent l'âge comme facteur de risque hémorragique :

– Torn (2005) : RR = 1,02 [1,01-1,04] par an ;

– Landefeld (1989) : RR = 3,2, $p < 0,01$ pour âge > 65 ans ;

– Steffensen (1997) : RR = 2,36 [0,99-5,6] pour âge > 60 ans et hémorragies majeures ;

– Chenhsu (2000) : RR = 1,04 [1,01-1,08] ;

– Beyth (1998) : RR = 2,7 pour âge > 65 ans ;

– Launbjerg (1991) : l'âge > 75 ans augmente le risque hémorragique de 10,5 % ;

– Torn (2001) : RR = 3,7 [1,1-12,3] au-delà de 65 ans.

• 13 sont négatives ou à la limite de significativité (Hirschl, 2003, Kagansky 2004, Fihn 1996, Petitti 1989, Fang 2006, Fihn 1993, Gitter 1995, Isaacs 1994, Gurwitz 1988, Forfar 1982, McMahan 1998, Petty 1988, Casais 2000), ou seulement pour les hémorragies intracérébrales ou menaçant le pronostic vital : pour Fihn (1996) : RR = 4,5 [1,3-15,6] au-delà de 80 ans pour les hémorragies fatales ou menaçant le pronostic vital ; pour Fang, (2006) : RR = 1,8 [1,1-3,1] au-delà de 80 ans pour les hémorragies intracrâniennes.

Conclusion

L'âge est un facteur de risque hémorragique controversé. Les études prennent en compte des critères différents (hémorragies de toutes gravités, hémorragies majeures mais avec des définitions variables d'une étude à l'autre, ou hémorragies intracrâniennes) et considèrent des limites d'âge différentes. Les études de niveau de preuve le plus élevé (niveau 2) sont en faveur d'une association entre l'âge et le risque hémorragique.

Caractéristiques génétiques

Génotype CYP2C9 (tableau VI)

Sept études évaluent directement le lien entre le génotype CYP2C9 et le risque hémorragique, avec des résultats controversés.

Avec la warfarine :

– une étude (Ogg, 1999) rapporte un risque accru pour les patients *3/*3 lors des 3 premiers mois de traitement mais pas pour les patients hétérozygotes, ni sur la suite du suivi ;

– deux études (Margaglione 2000, Higashi 2002) rapportent un risque accru pour les porteurs d'au moins un variant allélique *2 ou *3 sur la durée totale du suivi et/ou en phase d'initiation ;

– une méta-analyse réalisée à partir de ces 3 études (Sanderson, 2005) conclut à un lien en considérant les polymorphismes *2 ou *3 individuellement ou ensemble (2C9*2 : RR = 1,91 [1,16-3,17], 2 études ; 2C9*3 : RR = 1,77 [1,07-2,91], 3 études ; 2C9*2 ou *3 : RR = 2,26 [1,36-3,75], 2 études) ;

– une étude de cohorte rétrospective (Joffe, 2004) indique que la présence d'au moins un polymorphisme n'augmente pas le taux d'hémorragies (sauf peut-être les hémorragies avec un INR thérapeutique) ;

– une étude cas-contrôles montre indirectement un lien entre génotype CYP2C9 et risque hémorragique (Aithal, 1999) en étudiant un groupe de patients nécessitant de plus faibles doses de warfarine et présentant un plus fort risque de complications hémorragiques que la population géné-

Tableau VI. Facteurs de risque hémorragique liés au traitement : génotype CYP2C9

Niveau de preuve	Référence	Titre court	Objectif ± critères jugement	Type d'étude	Nb patients Indication	Résultats
1	[Sanderson, 2005]	CYP2C9 gene variants, drug-dose and bleeding risk in warfarin-treated patients	Variants CYP2C9, dose et risque hémorr chez patients traités par warfarine	Revue systématique et méta-analyse		Seules 3 études ([Ogg, 1999] [Margaglione, 2000] [Higashi, 2002]) rapportent un lien génotype et risque hémorragique directement = > 2C9*2 : RR = 1,91 [1,16-3,17] (2 études) ; 2C9*3 : RR = 1,77 [1,07-2,91] (3 études) ; 2C9*2 ou *3 : RR = 2,26 [1,36-3,75] (2 études)
4	[Ogg, 1999]	CYP2C9*3 allelic variants and bleeding complications		Étude rétrospective à partir de RCT	5 499 inclus, 1 392 hommes pour ADN dont 233 traités par warfarine ou warfarine + aspirine	Étude CYP2C9*3 (Ile359Leu) : porteurs mutation nécessitent dose warfarine 30 % plus faible pour atteindre INR cible ($p < 0,001$) ; individus *3/*3 (n = 2) ont risque hémorragique plus important lors des 3 premiers mois de traitement ($p < 0,0001$), pas de différence pour individus *1/*3 (n = 177) par rapport aux individus *1/*1 (n = 201). NS sur suite suivi
4	[Margaglione, 2000]	Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin	Évaluer si variants alléliques CYP2C9 affectent doses anticoagulant oral et survenue hémorragie	Cohorte rétrospective	180 patients	Fréquence des complications hémorragiques supérieure chez patients avec haplotype variant que chez patients « sauvages » (OR = 2,57, [1,16-5,73])
4	[Higashi, 2002]	Association between CYP2C9 genetic variants and anticoag-related outcomes during warfarin therapy	Déterminer si variants CYP2C9*2 et *3 associés à suranticoagulants et hémorragie sous warfarine	Cohorte rétrospective	200 patients (ni africains ni asiatiques), 185 analysables	Patients avec au moins 1 variant allélique ont risque accru d'hémorragie sérieuse ou critique durant la phase d'initiation (90 j) (RR = 3,94 [1,29-12,06]) ou en considérant la durée totale de suivi (RR = 2,39, [1,18-4,86])

Tableau VI (suite)

Niveau de preuve	Référence	Titre court	Objectif ± critères jugement	Type d'étude	Nb patients Indication	Résultats
4	[Joffe, 2004]	Warfarin dosing and CYP2C9 polymorphisms	Évaluer l'importance des polymorphismes CYP2C9 dans le besoin de faibles doses de warfarine et les hémorragies	Cohorte rétrospective	73 patients sous warfarine depuis > 1 mois, INR stable 2-3 : 17 patients à dose faible (2 mg/j ou moins), 41 à dose moyenne (4-6 mg/j) et 15 à dose forte (10 mg/j ou plus)	La présence d'au moins un polymorphisme n'augmente pas le taux d'hémorragies sauf peut-être les hémorragies avec un INR en zone thérapeutique
3	[Aithal, 1999]	Association of polymorphisms in the CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications		Cas-contrôles	Cas (faible dose warfarine, n = 36)-contrôles (1 groupe suivi dans même clinique n = 52, 1 groupe suivi en ville n = 100)	OR d'avoir 1 ou plusieurs variant(s) allélique(s) dans groupe faible dose de warfarine = 6,21 [2,48-15,6]/ population suivie en ville ; patients dans groupe faible dose ont risque accru de complications hémorragiques majeures (facteur 3,68 [1,43-9,50], p = 0,007)
2	[Voora, 2005]	Prospective dosing of warfarin based on CYP2C9 genotype	Évaluer l'intérêt d'un génotypage prospectif	Cohorte prospective	48 patients commençant traitement par warfarine	Patients avec un variant allélique atteignent anticoagulation stable et dans délais normaux mais restent avec risque accru de complications (principalement INR > 4) : RR = 3,6 [1,4-9,5]. Pas d'hémorragie majeure observée
2	[Schalekamp, 2004]	Effects of CYP2C9 polymorphisms on phenprocoumon anticoagulation status	Évaluer si association entre présence variants alléliques CYP2C9 et problèmes anticoagulants ds phase initiale traitement par phenprocoumon	Cohorte prospective	284 sujets commençant phenprocoumon	Porteurs CYP2C9*2 ont moins de chances de stabilisation sur la période de suivi (R = 0,61 [0,43-0,85], p = 0,003), porteurs CYP2C9*2 ou *3 ont plus de risque de sur-anticoagulation (INR>6) (RR = 3,09 [1,56-6,13], p = 0,001 pour *2 ; RR = 2,40 [1,03-5,57], p = 0,042 pour *3), pas de différence significative pour risque hémorragique entre patients avec au moins 1 allèle variant et patients « sauvages » (RR = 1,57, p = 0,23)/ suivi total

rale : les patients dans le groupe faible dose ont un risque accru de complications hémorragiques majeures (RR : 3,68 [1,43-9,50], $p = 0,007$). L'OR d'avoir 1 ou plusieurs variant(s) allélique(s) dans le groupe faible dose de warfarine est de 6,21 [2,48-15,6] par rapport à la population suivie en ville.

Avec l'*acénocoumarol*, une étude (Visser, 2005) retrouve un risque accru d'hémorragies majeures sur la période totale de suivi et pas pendant la phase d'initiation : HR = 1,83 [1,01-3,32]. Une étude cas-témoins rétrospective nichée dans une cohorte ne retrouve de lien ni en phase d'initiation, ni en cas d'hémorragies répétées (Tassies, 2002).

Avec la *phenprocoumone*, une étude (Schalekamp 2004) montre que la présence d'au moins un allèle CYP2C9*2 ou *3 est associée à un risque accru d'hypercoagulabilité, semblable à ce qui est rapporté avec la warfarine ou l'*acénocoumarol*.

Une seule étude (Voora, 2005) a été réalisée en génotypant les patients avant l'instauration du traitement et en adaptant la dose initiale en fonction du génotype : la difficulté d'atteindre une anticoagulation stable et dans des délais habituels est alors effacée chez les patients porteurs de variants alléliques, mais ces patients restent à risque accru d'événements indésirables, particulièrement un INR > 4 (HR = 3,6 [1,4-9,5]). Aucune hémorragie majeure n'a été observée.

Génotype VKORC1

Une seule étude évalue directement le lien entre le génotype VKORC1 et le risque hémorragique (Reitsma, 2005) : il s'agit d'une étude cas-témoins rétrospective comparant 110 hémorragies sévères *versus* 220 patients sans hémorragies, sous acénocoumarol ou phenprocoumon (niveau 4). La dose nécessaire est diminuée de 15 à 30 % chez les hétérozygotes 1173CT et de 40 % chez les homozygotes TT. Le risque hémorragique (acécoumarol et phenprocoumon confondus) pour les porteurs d'au moins un allèle T est significativement élevé dans cette étude (OR = 1,7 [1,1-2,5]). Cet effet est significativement important pour le phenprocoumon seul (OR = 2,1 [1,1-4,2]), mais pas pour l'*acénocoumarol* seul (OR = 1,4 [0,8-2,5]). Le génotype est sans effet sur la stabilité de l'INR.

Conclusion

Le nombre d'études évaluant un lien entre polymorphismes génétiques et risque hémorragique est encore limité et il est difficile de conclure. La présence de polymorphismes CYP2C9*2 ou *3, ou de l'allèle T du gène VKORC1 pourrait augmenter le risque hémorragique chez les patients traités par AVK.

Indication du traitement anticoagulant (tableau VII)

Il y a relativement peu d'études évaluant le rôle de l'indication du traitement anticoagulant dans le risque hémorragique.

Seules 3 études arrivent à des conclusions significatives - mais différentes - quant à l'indication pour pathologie artérielle :

- une étude de cohorte prospective (Palareti, 1996) et 1 étude cas-témoins issue de celle-ci (Palareti, 2000) concluent à un risque accru dans cette indication : RR = 1,72 [1,17-2,54], $p < 0,001$ dans la cohorte ; RR = 1,97 [1,02-3,77] au-delà de 75 ans, $p = 0,04$ et RR = 2,63 [1,2-5,77], $p = 0,02$ en deçà de 75 ans) dans l'étude cas-témoins ;

- une autre étude de cohorte prospective (van der Meer, 1993) retrouve au contraire que les indications autres qu'artérielles présentent un risque supérieur : RR = 1,24 [1,07-1,43] et 1,66 [1,20-2,31] pour les hémorragies majeures. Un biais de sélection des patients est possible.

Une autre étude de cohorte mixte rétrospective et prospective (White, 1996) conclut à un plus grand nombre de complications hémorragiques chez les porteurs de valve cardiaque mécanique par rapport aux autres indications, mais sans présenter d'analyse statistique. Deux autres ne retrouvent pas de différence significative (Kagansky 2004, Hirschl 2003). Enfin, 2 études de cohorte rétrospectives (Fihn 1993, Chenhsu 2000) ne retrouvent pas de lien entre complications hémorragiques et indication du traitement anticoagulant.

Conclusion

Il n'existe pas de lien établi entre l'indication du traitement et le risque hémorragique.

Risque maternel et risque fœtal pendant la grossesse

L'utilisation des AVK chez la femme enceinte est actuellement limitée à une indication : la prophylaxie antithrombotique des patientes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques.

Contrairement aux héparines, les AVK passent la barrière placentaire, sont tératogènes et responsables d'hémorragies chez le fœtus. L'utilisation des AVK est proscrite entre 6 et 12 semaines d'aménorrhée du fait du risque tératogène (environ 5 % de risque selon Hanania, 2001). Des anomalies cérébrales fœtales ont aussi été décrites après prise d'AVK quel que soit le terme de la grossesse. Les AVK sont peu recommandées en fin de grossesse du fait du délai de leur réversibilité d'action en cas d'événement obstétrical (accouchement prématuré), du fait de leur passage placentaire et de leur effet chez le fœtus et le nouveau-né (risque d'hémorragie intracrânienne néonatale notamment). En France, les AVK n'ont pas d'AMM chez les femmes allai-

Tableau VII. Facteurs de risque hémorragique liés au traitement : indication du traitement anticoagulant

Niveau de preuve	Référence	Titre court	Type d'étude	Nb patients Indication	Résultats
2	[Palareti, 1996] : ISCOAT	Bleeding complications of OA traitement	Cohorte prospective	2 745 patients (2011 PA) (64 % warfarine, 36 % acénocoumarol), 32,5 % TEV, 24,1 % pathologie cardiaque non ischémique, 14,7 % pathologie cardiaque ischémique, 10,2 % pathologie vasculaire artérielle (cérébrale, périphérique ou post-chirurgicale), 10,8 % prothèse valvulaire cardiaque, 6,7 % pathologie valvulaire cardiaque, 1,1 % autres	RR pour indication artérielle vs TEV et autres = 1,72 [1, 17-2,54], $p < 0,001$ Moins d'hémorragies/littérature ; patients suivis en clinique anticoag.
2	[van der Meer, 1993]	Bleeding complications in OA therapy	Cohorte prospective	6 814 patients (6 085 PA) : 4 614 traités pour prévention de pathologie thrombotique artérielle (IM, angor, chirurgie et pathologie artérielle périphérique, pathologie cérébrovasculaire, chirurgie cardiaque et angiographie coronaire), 2 200 autres	Patients avec indication autre que maladie thrombotique artérielle ont plus de risque de saignements : RR = 1,24 [1,07-1,43] [1,66 [1,20-2,31] pour hémorragies majeures), Peut-être biais sélection patients : maladie thrombotique artérielle nécessite traitement long terme et patients à risque élevé peuvent avoir arrêté leur traitement ; pas le cas des autres indications
4	[White, 1996]	Management and prognosis of life-threatening bleeding during warfarin therapy	Cohorte rétrospective et prospective	1 999 patients (3 865 PA) : 20,2 % traités pour valve mécanique, 23,9 % pour TEV, 16,9 % pour FA, 39 % autres	Plus de complications hémorragiques menaçant le pronostic vital chez patients valve mécanique (53 % des patients faisant 1 hémorragie) vs TEV (16 %), FA (19 %) et autres (12,5 %) Analyse statistique manquante
4	[Kagansky, 2004]	Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients	Cohorte rétrospective et prospective	323 patients ≥ 80 ans (8 936 patients-mois soit environ 745 PA) ; 83 % FA, 9,9 % TVP, 3,7 % EP, 3,4 % prothèse valve aortique	NS après ajustement pour la durée de traitement

Tableau VII (suite)

Niveau de preuve	Référence	Titre court	Type d'étude	Population	Résultats
4	[Hirschl, 2003]	Oral anticoagulation in older patients with vascular or cardiovascular diseases	Cohorte rétrospective et prospective	223 patients : 114 > 70 ans, 109 < 70 ans Même INR moyen, même durée moyenne d'anticoagulation	L'indication n'est pas associée au risque hémorragique
2	[Palareti, 2000] : sous-étude ISCOAT	OA treatment in the elderly	Étude cas-témoins nichée dans une cohorte prospective	461 patients > 75 ans vs 461 < 70 ans (sujets de l'étude ISCOAT, tous les > 75 ans + contrôles appariés pour sexe, indication et centre si possible), débutant traitement par warfarine ou acénocoumarol, 38 % TEV, 30,1 % FA, 13,2 % pathologie vasculaire artérielle, 10,4 % pathologie cardiaque ischémique, 8,2 % autres	Dans les deux populations, risque hémorragique plus élevé pour indication de pathologie vasculaire artérielle : RR = 1,97 [1,02-3,77] pour > 75 ans, $p = 0,04$ et RR = 2,63 [1,2-5,77], $p = 0,02$ pour contrôles
4	[Fihn, 1993]	Risk factors for complications of chronic anticoagulation	Cohorte rétrospective	928 patients (1 950 PA) 30 % TEV ou EP, 26 % pathologie valvulaire cardiaque ou prothèse cardiaque, 14 % FA, 21 % embolie cérébrale ou systémique, 7 % autres pathologies artérielles, 3 % autres	NS, pas de détails
4	[Chenhsu, 2000]	Long-term treatment with warfarin in Chinese pop	Cohorte rétrospective	226 patients (248,7 PA), 27,9 % pathologie cardiaque ischémique, 27 % prothèse valvulaire mécanique, 16,8 % TEV, 15,9 % pathologie cérébrovasculaire, 12,4 % autres	Indication : NS pour risque hémorragique : ischémie cardiaque RR = 0,72 [0,25-62,08], valve mécanique RR = 0,80 [0,29-2,18], TEV RR = 0,88 [0,31-2,50], pathologie cérébrovasculaire RR = 0,66 [0,22-1,99]

tantes : allaitement contre-indiqué avec la fluindione, à éviter avec l'acénocoumarol ou la warfarine. En cas d'allaitement, comme pour tout enfant nourri au sein, un apport en vitamine K1 est recommandé.

Selon les recommandations de la société européenne de cardiologie (Gohlke-Barwolf, 1995), compte tenu de l'hypercoagulabilité liée à la grossesse (Schafer 1985, Elkayam 1996), il est nécessaire de continuer le traitement anticoagulant chez la femme enceinte avec une pathologie valvulaire. Le risque fœtal est lié à l'utilisation d'une dose maternelle responsable d'une anticoagulation trop importante chez le fœtus du fait d'un foie immature et de l'impossibilité pour les facteurs procoagulants maternels de traverser le placenta. Du fait des risques thrombotiques maternels importants avec l'héparine (Hanania, 2001), l'utilisation de warfarine tout au long de la grossesse est préférée, surtout si la dose nécessaire pour atteindre l'INR cible est faible, le risque de complications fœtales étant dose-dépendant (Vitale, 1999). De faibles doses de warfarine (< 5 mg) pendant la grossesse se sont révélées sans danger chez 20 patientes ayant une prothèse valvulaire cardiaque mécanique (Cotrufo, 1991). Le contrôle de l'INR est capital pendant la grossesse ; le but est d'obtenir un INR le plus bas possible compatible avec le type et la position de la valve. Aucune situation n'est parfaite et le choix final revient au praticien après information de la patiente sur les risques liés aux différentes alternatives.

Aucun essai clinique randomisé ne permet une comparaison précise des différents régimes anticoagulants pendant la grossesse mais une revue de la littérature (Hanania, 2001) a rapporté 1 234 grossesses chez 96 femmes porteuses de prothèses valvulaires mécaniques. La fréquence des complications fœtales et maternelles est résumée dans le *tableau VIII* ci-dessous (d'après Chan, 2000).

Conclusion

Pendant la grossesse, le risque hémorragique pour la mère est redouté lors de l'accouchement, d'où les recommandations de remplacer les AVK par l'héparine au cours du dernier mois. Pour le fœtus, en dehors de la période allant de la 6^e et la 12^e semaine, où il existe un risque tératogène lié aux AVK,

le risque hémorragique est faible si l'INR-cible maternel est le plus bas possible par rapport à l'indication.

Enfants

Les spécificités de l'hémostase chez l'enfant affectent le processus thrombotique et la réponse aux anticoagulants, par rapport à l'adulte (Bonduel 2003, Monagle 2001, Monagle 2004, Hersh 2001, Andrew 1994). Le système hémostatique évolue avec l'âge, mais les valeurs moyennes des protéines vitamine K-dépendantes demeurent plus faibles d'environ 20 % que chez l'adulte, les niveaux adultes n'étant atteints qu'en fin d'adolescence (Andrew, 1992).

De plus, chez l'enfant sous AVK, la capacité du plasma à générer de la thrombine est retardée et diminuée de 25 % par rapport au plasma de l'adulte, pour un même INR (Massicote, 1998). Ceci pourrait justifier d'abaisser l'INR-cible par rapport aux valeurs préconisées chez l'adulte. Aujourd'hui, en l'absence d'études cliniques pédiatriques, l'extrapolation est faite à partir des données recueillies pour l'adulte.

En général, les AVK sont évitées chez les nouveau-nés (dangereuses avant 1 mois, déconseillées avant 3 mois) du fait d'un déficit partiel en vitamine K, de facteurs de coagulation vitamine K-dépendants physiologiquement diminués et du risque hémorragique important en cas d'anticoagulation supplémentaire (Bonduel 2003, Andrew 1994, Monagle 2004).

Conclusion

Chez l'enfant, les doses nécessaires sont extrapolées à partir d'essais réalisés chez l'adulte, ce qui peut conduire à des INR trop élevés. La formulation galénique est inadaptée à un fractionnement fiable et reproductible de la dose. Il existe de grandes variations du système hémostatique avec l'âge, l'évolution des pathologies concomitantes, de l'alimentation, les traitements associés, Enfin, certains problèmes de compliance sont spécifiques à l'enfant. Un contrôle plus fréquent de l'INR est donc nécessaire chez l'enfant.

Tableau VIII. Traitements anticoagulants pendant la grossesse (Chan, 2000)

Régime anticoagulant	Embryopathie (%)	Avortement spontané (%)	Complications thromboemboliques (%)	Mort maternelle (%)
AVK toute la grossesse*	6,4	25	3,9	1,8
Héparine toute la grossesse	0	24	33	15
Faible dose	0	20	60	40
Dose ajustée	0	25	25	6,7
Héparine 1 ^{er} trimestre, AVK ensuite*	3,4	25	9,2	4,2

* : Avec ou sans héparine avant l'accouchement.

Autres facteurs de risque (tableau IX)

Sept essais comparatifs randomisés, 5 études de cohorte prospectives, 6 études cas-témoins, 2 études de cohorte mixtes rétrospectives et prospectives et 17 études de cohorte rétrospectives étudiant les facteurs de risque hémorragique sous AVK ont été analysés. Les facteurs de risque potentiels sont multiples et rarement établis de façon certaine.

- Traitements concomitants : se référer au thésaurus des interactions médicamenteuses disponible sur le site de l'Afssaps (www.afssaps.sante.fr).

- Sexe : les résultats sont variables.

Les 2 essais comparatifs randomisés évaluant le sexe en tant que facteur de risque hémorragique ne le retrouvent pas significatif.

Deux sur les 4 études de cohorte prospectives, aucune des 2 études de cohorte mixtes et les 8 sur les 12 études de cohorte rétrospectives ne montrent pas de relation significative. Dans les études montrant une relation significative, les résultats dépassent de peu le seuil de significativité.

- Pathologies cérébrovasculaires : ce facteur de risque est controversé ; il semble surtout être un facteur de risque d'hémorragie intracrânienne. La leucoaraïose semble être un facteur de risque important d'hémorragie intracérébrale (HR = 7,5 [3,4-16]), même si elle n'est étudiée que dans une seule étude comparant le risque hémorragique après ischémie cérébrale entre des patients traités par aspirine ou AVK, l'essai SPIRIT (1997).

- Pathologies cardiaques : de nombreuses pathologies sont évaluées en tant que facteur de risque, soit individuellement, soit groupées, ce qui rend la synthèse difficile, d'autant plus que les résultats sont discordants.

- Diabète : le diabète est un facteur de risque controversé.

- Hypertension artérielle : elle n'apparaît pas comme un facteur de risque hémorragique en général, ni en ce qui concerne les hémorragies intracrâniennes.

- Autres : de nombreuses comorbidités ont également été évaluées en tant que facteur de risque hémorragique, seules, associées ou en tant que nombre de comorbidités. Les résultats sont variables ; les facteurs qui ressortent significativement le plus souvent sont les insuffisances hépatiques ou rénales, les cancers ou les antécédents d'hémorragies gastro-intestinales.

- L'alcool est un facteur de risque hémorragique controversé et les variations de régime alimentaire semblent également être un facteur de risque hémorragique.

Scores de risque hémorragique

Certains auteurs ont élaboré des index de risque hémorragique qui font intervenir le nombre de facteurs de risque et leur attribuent un poids dans le calcul du risque.

Chez les patients hospitalisés

Landefeld (Landefeld, 1987) a mené une étude rétrospective chez 617 patients hospitalisés démarrant un traitement anticoagulant (warfarine, héparine ou streptokinase) pendant plus de 10 jours. Deux tiers des patients avec hémorragie majeure, 2/3 des patients avec hémorragie mineure et 2/3 des patients sans hémorragies ont été choisis au hasard pour former le groupe permettant l'identification des facteurs de risque (n = 411) ; les patients restant (n = 406) ont été utilisés comme groupe de validation.

Facteurs de risque retenus

- le nombre de comorbidités associées : signes spécifiques 1/ d'insuffisance cardiaque (infarctus du myocarde aigu, contre-pulsion ou hypotension à l'admission), 2/ d'insuffisance hépatique (hyperbilirubinémie ou macrocytose), 3/ d'insuffisance rénale, ou 4/ altération de l'état général (cancer, anémie sévère) ($p = 0,0001$) ;

- l'utilisation d'héparine IV pour débiter le traitement chez des patients de 60 ans ou plus ($p = 0,0001$) ;

- l'intensité maximale du traitement ($p = 0,003$) ;

- l'aggravation de l'insuffisance hépatique pendant le traitement ($p = 0,0001$).

Sur la base de cette cohorte de 617 patients, et après validation sur une nouvelle cohorte prospective de 394 patients, Landefeld (1990) a établi un *Bleeding Risk Index* pour patients hospitalisés, prenant en compte ces différents facteurs avec la pondération suivante :

- nombre de comorbidités (pathologie cardiaque, infarctus du myocarde aigu, hypotension lors de l'admission [PAS < 90 mmHg] ou hypotension après admission ayant nécessité une contre-pulsion, dysfonction hépatique [hyper-bilirubinémie ou macrocytose], insuffisance rénale [créatinine sérique > 1,5 mg/dL], altération de l'état général [cancer ou anémie sévère (hématokrite < 0,30)]. Selon le nombre de comorbidités, le score va de 1 à 3 : 1 comorbidité → 1 point, 2 → 2 points, 3 ou 4 → 3 points ;

- héparine IV chez patients âgés, score : 60-79 ans → 2 points, ≥ 80 ans → 4 points ;

- ratio de temps de thromboplastine partiel, score : 2,0-2,9 → 1 point, ≥ 3 → 2 points ;

- aggravation d'une dysfonction hépatique pendant le traitement (augmentation à plus de 4 mg/dL d'une hyperbilirubinémie présente avant traitement sans preuve de cause non hépatique) : 2 points.

Un risque élevé est défini par 5 points ou plus, un risque moyen, 3-4 points, un risque faible, 2 points ou moins.

La sensibilité de cet index pour prédire une hémorragie majeure (cohorte de validation) est 73 % et sa spécificité pour prédire une hémorragie majeure (cohorte de validation) 66 %.

Tableau IX. Facteurs de risque hémorragique liés au patient : autres facteurs de risque étudiés. FDR : facteurs de risque ; ATCD : antécédents ; HTA : hypertension artérielle ; AVC : accident vasculaire cérébral ; IR : insuffisance rénale ; TVP : thrombose veineuse profonde.

Référence	Type d'étude	Nb patients Indication	Sexe : F/H	Comorbidités diverses	Pathologies cérébrovasculaires	Cœur	Diabète	HTA	Alimentation	Remarques
[1996] : SPAF II	RCT	Aspirine vs warfarine (PTR cible : 1,3-1,8 soit INR env 2,0-4,5) dans prévention thromboembolique artérielle chez patients FA non valvulaire, 1 100 patients : 555 sous warfarine, 197 > 75 ans, 358 ≤ 75 ans	Non associé au risque hémorragique majeur	ATCD hémorragie gastro-intestinale : NA au risque hémorragique majeur	ATCD AVC, attaque ischémique transitoire, embolie systémique : NA au risque hémorragique majeur	Insuffisance cardiaque congestive : non associée au risque d'hémorragie majeure	NA au risque hémorragique majeur	NA au risque hémorragique majeur		Exclusion PTR pendant 6 premières semaines de traitement (stabilisation) et PTR au moment hémorragies
[1995] : cohorte EAFT	RCT	214 patients sous anticoagulant oral (377 PA), INR cible 2,5-3,9 ; FA, âge moyen 71 ans		Complications hémorragiques et ischémiques (groupées) plus fréquentes si ratio cardio-thoracique > 50 % (cardiomégalie) : RR = 2,9 [1,4-5,9], p = 0,003		ATCD pathologie cardiaque ischémique non FdR		PAS > 160 mmHg non FdR		
[Gullov, 1999] : AFASAK 2	RCT	Warfarine mini-dose 1,25 mg/j, aspirine 300 mg/j, warfarine + aspirine, ou warfarine à dose variable pour INR = 2-3, 677 patients FA chronique non valvulaire, âge moyen environ 73 ans	Non associé	Fumeur cigarettes non FdR	ATCD AVC ou attaque ischémique transitoire non FdR	ATCD infarctus myocarde = FdR hémorragique, p = 0,001 Réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche : n'est pas un FdR	Diabète non FdR	HTA non FdR		Étude terminée prématurément : évidence inefficacité traitement anticoagulants faible dose + aspirine
[1997] : SPIRIT	RCT	1 316 patients, aspirine vs anticoagulant oral (INR 3-4,5) après ischémie cérébrale			Leukoaraiose = FdR hémorragique ; IC (RR = 7,5 [3,4-16]) Infarctus lacunaire ou cortical au scan inclusion, attaque ischémique transitoire vs événement plus long non FdR			ATCD HTA non FdR hémorragie IC		
[DiMarco, 2005] : étude rétrospective à partir RCT AFFIRM	RCT	4 060 patients FA et un FdR AVC randomisé pour stratégie de contrôle de FA : contrôle rythme sinusal ou contrôle fréquence cardiaque, (INR ou rythme), warfarine au début		Pathologie rénale ou hépatique : RR = 1,93 [1,27-2,93], p = 0,0021 Pour hémorragie majeure		ICC : RR = 1,43 [1,09-1,89], p = 0,018 ; 1 ^{er} épisode FA : RR = 1,30 [1,00-1,68], p = 0,0476 Pour hémorragie majeure	RR = 1,44 [1,07-1,93], p = 0,0152 Pour hémorragie majeure			

Tableau IX (suite)

Référence	Type d'étude	Nb patients Indication	Sexe : F/H	Comorbidités diverses	Pathologies cérébrovasculaires	Cœur	Diabète	HTA	Alimentation	Remarques
[Douketis, 2006] Pool de SPORTIF III et V	RCT	7 329 patients FANV avec au moins un FdR AVC : 3 664 sous ximélagatran, 3 665 sous warfarine		ATCD patho hépatique : R hémorragie majeure = 4,88 [1,55-15,39], $p = 0,007$, R, ATCD hémorragies génitales ou gastro-intestinales, ATCD ulcère peptique, cancer, poids, IMC : NS		Pathologie chronique cardiovasculaire, type de FA : NS				Ethnie NS, Limites : pool de 2 essais contrôlés randomisés, l'un ouvert l'autre en double-aveugle mais critères standardisés pour hémorragies majeures
[Kearon, 2003]	RCT*	Après au moins 3 mois de traitement sous intensité conventionnelle (INR 2,0-3,0), patients randomisés pour continuer (n = 369) ou pour passer à faible intensité (INR 1,5-1,9, n = 369)		HR hémorragies majeures pour chaque FdR additionnel (âge ≥ 65 ans, ATCD AVC, ATCD ulcère peptique, ATCD hémorragies gastro-intestinales, IR, anémie, thrombocytopenie, pathologie hépatique, diabète, antiagrégants, plaquettaires) = 1,7 [1,1-2,6]						
[Prandoni, 2002]	CP	842 patients : 181 avec cancer, 661 sans, traitement warfarine initié		Incidence cumulative d'hémorragies majeures à 12 mois supérieure chez patients avec cancer (HR ajusté pour l'âge : 2,2 [1,2-4,1])						
[Pengo, 2001] : sous-groupe ISCOAT	CP	433 patients commençant traitement dans différentes cliniques, FA non rhumatismale	NS	ATCD thromboemboliques NS			NS			
[Palareti, 1996] : ISCOAT	CP	2 745 patients (2 011 PA) (64 % warfarine, 36 % acénocoumarol), âge moyen environ 60 ans, 8 % > 80 ans	NS (RR = 1,21 [0,86-1,70])							Moins d'hémorragies/littérature ; patients suivis en clinique anticoagulants
[Humphries, 2001]	CP	339 femmes (F), 560 hommes (H) avec FA, différents traitements	F sous warfarine ont 3,35 fois plus de risque d'hémorragie majeure que H ; $p = 0,006$, RR ajusté pour âge/sujets même sexe non sous warfarine F = 5,49 [1,41-21,29] ; H = 0,32 [0,07-1,46]							

Tableau IX (suite)

Référence	Type d'étude	Nb patients Indication	Sexe : F/H	Comorbidités diverses	Pathologies cérébrovasculaires	Cœur	Diabète	HTA	Alimentation	Remarques
[Wehinger, 2001]	CP	360 patients, FA avec traitement anticoagulant oral (phenprocoumon) contrôlé depuis > 6 mois	F > H, $p = 0,0493$	NS pour complications (thromboembolisme + hémorragie) pour nb de FdR	AVC NS pour complications (thromboemboliques + hémorragiques)		$p = 0,0252$ pour hémorragies fatales et menaçant pronostic vital, $p = 0,0354$ pour complications graves (thrombo-emboliques + hémorragiques)	NS pour complications (thrombo-emboliques + hémorragiques)		
[Hylek, 1994]	Cas-témoins	121 cas hémorragie intracrânienne (intracérébrale ou sous-durale) sous warfarine - 323 témoins			OR pour ATCD pathologie cérébrovasculaire = 2,3 [1,4-3,7], $p < 0,001$	OR pour présence prothèse cardiaque valvulaire = 2,1 [1,2-3,8], $p = 0,01$				
[Landefeld, 1989]	Cas-témoins	étude cas-contrôles (103-117) nichée dans étude de cohorte [Landefeld, 1989]		Pas de différence d'incidence cumulée d'hémorragies majeures ou mineures à 1 et 3 mois entre patients ayant saigné à cause de « lésions remédiables » ou patients ayant saigné sans telles lésions						
[Palareti, 2000]	Cas-témoins	461 patients > 75 ans vs 461 < 70 ans (sujets de l'étude ISCOAT, tous les > 75 ans + contrôles appariés pour sexe, indication), débutant traitement par warfarine ou acénocoumarol		Dans population plus jeune, risque hémorragique plus élevé pour présence de comorbidités (HTA, diabète, cancer, IR ou pathologie rénale, pathologie pulmonaire, ulcère peptique...) ($p = 0,03$). Pas vérifié dans population plus âgée						
[Berwaerts, 2000]	Cas-témoins	50 patients avec hémorragie intracrânienne (31 intracérébrale) sous anticoag oral vs 200 contrôles (122 quand comparaison vs hémorragie IC seulement) suivis en clinique anticoagulant		Plusieurs pathologies testées et non associées à un risque hémorragique : pathologies hépatiques ou rénales (non détaillées), cancer, ATCD hémorragie, thromboembolie veineuse, hypercholestérolémie	Non associé	Cardiopathie ischémique = FdR hémorragique IC cérébrale (OR = 4,12 [1,05-16,19] mais pas intracrânienne, Prothèse valvulaire, FA, ICC : non associées à risque d'hémorragie	Non associé	OR = 2,69 [1,04-6,97] pour hémorragie intracrânienne, NS pour intracérébrale	Abus alcool non associé	
[Hylek, 1998]	Cas-témoins	93 cas (INR > 6 pour cible 2-3)- 196 contrôles (INR = 1,7-3,3)		Cancer avancé (OR = 16,4 [2,4-111], $p = 0,004$), diarrhée aiguë la semaine précédente (OR = 3,5 [1,4-8,6], $p = 0,007$) = FdR INR > 6					Alimentation diminuée = FdR INR > 6 (OR = 3,6 [1,3-9,7], $p = 0,01$), Consommation alcool non FdR	

Tableau-IX (suite)

Référence	Type d'étude	Nb patients Indication	Sexe : F/H	Comorbidités diverses	Pathologies cérébrovasculaires	Cœur	Diabète	HTA	Alimentation	Remarques
[Fang, 2004]	Cas-témoins	170 patients avec hémorragie IC et 1 020 contrôles appariés sous warfarine pour FANV			OR ajusté = 2,2 [1,4-3,4] pour hémorragie intracrânienne pour ATCD pathologie cérébrovasculaire					
[Kagansky, 2004]	CR et P	323 patients de plus de 80 ans	Femmes ont plus fort taux d'hémorragies majeures (p = 0,04) mais pas mineures	Démence, anémie NS						Statut résidentiel, mobilité, problèmes cognitifs ou fonctionnels, etc. NS, Nombre de comédications > 7, p = 0,01 pour hémorragie majeure Education/AVK, p < 0,001 pour hémorragie majeure
[Hirschl, 2003]	CR et P	223 patients, différentes indications	RR hémorragique F vs H = 3,205, p < 0,05							
[van der Meer, 1993]	CR	6 814 patients, toutes indications	RR F vs H = 1,65 [1,44-1,90] pour complications hémorragiques totales : RR = 1,16 [0,83-1,61] pour mineures mais pas plus de majeures	ATCD hémorragie gastro-intestinale, hyperlipidémie, IR, tabac : NS	AVC NS	IM NS	Serait plutôt protecteur, RR = 0,193, p < 0,05	NS		
[van der Meer, 1996]	CR	Cohorte 6 512 patients, comparée à celle de [van der Meer, 1993]	Excès de risque plus prononcé : RR = 1,46 [1,01-2,11]							
[Fihn, 1993]	CR	928 patients	Non associé : RR = 1,78 [0,94-3,37]	RR = 2,29 [1,26-4,16], p = 0,007, pour plus de 3 comorbidités chroniques ; pathologies intercurrentes non associées, ATCD hémorragique à haut risque récurrence	ATCD AVC non associé	ATCD FA non associé		Non associé	Alcoolisme NS mais tendance observée pour grands buveurs > 65 ans	Race non associée
[Landefeld, 1989]	CR	Identification facteurs de risque sur 375 patients au hasard puis test sur 187 patients		ATCD saignement gastro-intestinal (p < 0,01), comorbidité sérieuse (infarctus récent, IR ou anémie sévère) (p < 0,01), FA (p < 0,05)	ATCD AVC (p < 0,01)				Hémorragies intracrâniennes plus fréquentes chez patients HTA (RR = 3,4, p = 0,05) même si association légèrement diminuée en prenant en compte ATCD AVC	

Tableau IX (suite)

Référence	Type d'étude	Nb patients Indication	Sexe : F/H	Comorbidités diverses	Pathologies cérébrovasculaires	Cœur	Diabète	HTA	Alimentation	Remarques
[Beyth, 1998]	CR	<i>Outpatient Bleeding Risk Index</i> déterminé à partir cohorte de 556 patients [Landefeld, 1989] et validé après affinage sur cohorte prospective de 264 patients		FdR = ATCD saignements GI (RR = 2,5), présence d'une ou plusieurs comorbidités : IM récent, IR (créatinine sérique > 1,5 mg/dl), anémie sévère (hémocrite < 0,30), p < 0,01	ATCD AVC (RR = 2,6), p < 0,01		Diabète (RR = 2,2) p < 0,01			
[Gitter, 1995]	CR	261 patients	Non associé hémorragies majeures	Hémorragies majeures : p < 0,01 pour cancer ; toutes hémorragies : p < 0,001 pour cancer et p < 0,05 pour ATCD ulcère peptique, NA hémorragies majeures : ATCD hémorragie gastro-intestinale, ATCD ulcère peptique, tabagisme, et index de comorbidité de Charlson	AVC et attaque ischémique transitoire non associé hémorragies majeures	FA, cardiomyopathie, ischémie cardiaque, pathologie valvulaire ou prothèse cardiaque : non associés hémorragies majeures		HTA non associé hémorragies majeures	Alcoolisme non associé hémorragies majeures	Limites = faible nombre événements → puissance limitée pour détecter facteurs de risque
[Petitti, 1988]	CR	2 029 patients avec embolie pulmonaire ou thrombophlébite	RR = 1,6 [1, 1-2,2] pour hémorragies majeures et 1,1 [0,9-1,3] pour hémorragies mineures	ATCD psychose, ATCD ulcère peptique NS hémorragies majeures ou mineures		ICC NS hémorragies majeures mais RR = 0,6 [0,3-0,9] pour hémorragies mineures	NS hémorragies majeures ou mineures	NS hémorragies majeures ou mineures	Alcoolisme NS hémorragies majeures ou mineures	Étude mixte, une partie analyse cohorte, une partie analyse cas-contrôles
[White, 1999]	CR	21 250 patients	RR = 1,7 [1,3-2,2] pour hémorragie après hospitalisation pour TVP	FdR pour hémorragies après hospitalisation pour TVP : ATCD hospitalisation pour saignements gastro-intestinaux les 18 mois précédents (RR = 2,6 [1,6-4,1]), pathologie rénale chronique (RR = 2,4 [1,4-4,2]), cancer (RR = 1,6 [1,2-2,2]), non blanc (RR = 1,6 [1,2-2,1])					Hospitalisation pour diagnostic lié à l'alcool les 18 mois précédents (RR = 2,6 [1,4-4,8])	
[McMahan, 1998]	CR	565 patients, âge moyen 65,1 ans (majorité hommes blancs)	NS	FdR hémorragie majeure : IR chronique (RR = 2,6 [1,3-5,2], p = 0,008), ATCD hémorragies GI (RR = 2,4 [1,1-6,0], p = 0,04) Comorbidités sérieuses (tabagisme, cancer, BPCO) = NS	ATCD AVC NS	IM, ATCD FA NS	NS	NS	Abus d'alcool : RR = 2,7 [1,4-5,4], p = 0,004 pour hémorragies majeures	

Tableau IX (suite)

Référence	Type d'étude	Nb patients Indication	Sexe : F/H	Comorbidités diverses	Pathologies cérébrovasculaires	Cœur	Diabète	HTA	Alimentation	Remarques
[Steffensen, 1997]	CR	682 patients commençant traitement anticoagulant oral	NS : RR d'incidence = 1,20 [0,64-2,23]							
[Launbjerg, 1991]	CR	551 patients, âge moyen 63 ans	NS					Augmente risque hémorragique de 4,5 %		
[Cortelazzo, 1993]	CR	271 patients étude avant/après clinique, prothèse valvulaire cardiaque mécanique, warfarine	NS	ATCD hémorragique = facteur de risque pour complications hémorragiques (OR = 18,8, $p < 0,001$), ATCD hémorragiques gastro-intestinaux ou lésions organiques coexistantes NS	ATCD AVC NS			NS		
[Forfar, 1982]	CR	541 patients sous warfarine ou phénindione								Pas de relation entre incidence hémorragique et pathologies sous-jacentes sauf chez les hommes avec prothèse valvulaire aortique où 3 fois plus que dans le reste population
[Lundstrom, 1989]	CR	213 patients FA : 1 groupe avec pathologie valve mitrale, 1 groupe sans et 1 groupe avec thromboembolisme ± pathologie valve mitrale		Plus de complications hémorragiques majeures chez patients avec MTEV vs patients sans pathologie valve mitrale ($p = 0,05$)						
[Casais, 2000]	CR	811 patients sous acénocoumarol, 384 prothèses valve cardiaque mécanique, 427 autres indications	NS pour hémorragie ($p = 0,536$)		ATCD AVC $p = 0,035$ pour patients forte intensité des AVK (prothèse cardiaque)	ICC $p = 0,002$ pour patients forte intensité (prothèse cardiaque)		$p = 0,032$ pour patients forte intensité (prothèse cardiaque)		
[Chenhsu, 2000]	CR	226 patients (248,7 PA), âge moyen 62,7 ans	NS (RR = 1,51 [0,65-3,53] pour hémorragie)	Nombre de comorbidités NS (RR = 1,11 [0,92-1,34])						Poids non associé (RR = 1,01 [0,98-1,05])
[Isaacs, 1994]	CR	215 patients, fracture de hanche		États hypermétaboliques induits par fièvre ou hyperthyroïdie : catabolisme accru des facteurs de coagulation vitamine K dépendants (réf. anciennes citées par [Ansell, 2004] et [Hirsh, 2003])					ATCD alcoolisme, $p = 0,006$ Pour revue : [Holbrook, 2005]	

La sensibilité est augmentée quand l'index est associé au jugement des médecins.

Chez les patients ambulatoires

Landefeld (1989) a établi un score hémorragique à partir d'une étude de cohorte prospective sur 565 patients ambulatoires commençant un traitement au long cours par warfarine (identification des facteurs de risque sur 375 patients choisis au hasard, puis test sur 187 patients).

- Âge ≥ 65 ans : 1 point.
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral : passé OU actuel : 1 point ; passé ET actuel : 2 points.
- Antécédent d'hémorragie gastro-intestinale : 1 point.
- Comorbidité sérieuse : 1 point.
- Fibrillation auriculaire : 1 point.

L'échelle de risque est définie ainsi : 0 point : risque faible : 2 % et 2 % incidence cumulative d'hémorragie majeure à 12 et 48 mois ; 1-2 point(s) : risque modéré : 11 % et 17 % d'incidence cumulative d'hémorragie majeure à 12 et 48 mois ; 3 points ou plus : risque élevé : 16 % et 63 % d'incidence cumulative d'hémorragie majeure à 12 et 48 mois.

Chez les patients ambulatoires, le score hémorragique le plus utilisé et le plus largement validé est le *Outpatient Bleeding Risk Index* (BRI) (Beyth, 1998), déterminé à partir d'une cohorte de 556 patients (cohorte dérivation + cohorte validation de Landefeld (1989) rassemblées) puis validé sur une nouvelle cohorte prospective de validation de 264 patients commençant un traitement par warfarine.

La classification est basée sur le nombre de facteurs de risque, en affectant 1 point à chaque item :

- âge ≥ 65 ans,
- antécédent d'accident vasculaire cérébral,
- antécédent d'hémorragie gastro-intestinale,
- infarctus récent, hématokrite < 30 %, créatinine sérique $> 1,5$ mg/dL ou diabète.

Interprétation : 0 point : faible risque (risque hémorragique majeur = 2 % à 3 mois, 3 % à 1 an d'après cohorte 556 patients), 1-2 point(s) : risque intermédiaire (risque hémorragique majeur = 5 % à 3 mois, 12 % à 1 an d'après cohorte 556 patients), 3-4 points : risque élevé (risque hémorragique majeur = 23 % à 3 mois, 48 % à 1 an d'après cohorte 556 patients).

Le BRI a été validé prospectivement (Wells, 2003) chez 222 patients (342 patients-années) commençant un traitement par warfarine pour thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire (INR cible 2-3). Les taux d'hémorragies sont plus faibles que ceux attendus, mais il existe une bonne discrimination entre les groupes de faible risque et de risque modéré ($p = 0,03$).

Aspinall (2005) a validé rétrospectivement le BRI dans une population de vétérans commençant un traitement par warfarine ou déjà sous anticoagulant dans une clinique des anticoagulants (1 269 patients, 1 308 patients-années). Les taux d'hémorragies sont plus faibles que ceux attendus mais similaires à ceux de Wells, 2003). Les taux d'hémorragies majeures sont de 10,6, 2,5 et 0,8 % dans les groupes à risque élevé, intermédiaire et faible respectivement ; la différence est significative entre les groupes à risque élevé et intermédiaire ($p < 0,001$). Le BRI ne prédit pas les hémorragies mineures ($p = 0,28$). Dans le sous-groupe des patients avec ACFA (556 patients-années) également, le taux d'hémorragies majeures est significativement différent dans groupe à haut risque *versus* intermédiaire ($p < 0,001$) et le BRI ne prédit pas non plus les hémorragies mineures ($p = 0,29$).

Kuijjer (1999) a étudié 1 021 patients avec MTEV randomisés pour un traitement initial par HBPM ou HNF, puis anticoagulant oral (warfarine) pour > 3 mois, INR cible 2,0-3,0. Un *Bleeding Risk Prediction Score* a été construit à partir de données de la littérature, évalué sur 1 groupe test de 241 patients pour déterminer les seuils optimaux, puis simplifié et validé dans une cohorte indépendante de 780 patients.

- Nombre de points pour chaque item : âge : $\geq 60 = 1$ point, $< 60 = 0$; sexe M = 1, F = 0 ; cancer : oui : 1, non : 0 ; surface corporelle $\leq 2 : 1, > 2 : 0$; type de dérivé coumarinique : longue durée action : 1, courte durée action : 0.
- Formule de calcul : *Bleeding Risk Prediction Score* = 1,6 âge + 1,3 sexe + 2,2 cancer + 2,4 surface corporelle + 1,3 type dérivé coumarinique.
- *Bleeding Risk Prediction Score* simplifié = 1,6 âge + 1,3 sexe + 2,2 cancer.

Interprétation : 0 point : faible risque (4 % pour toutes complications hémorragiques, 1 % pour complications graves) ; 1-3 point(s) : risque intermédiaire ; ≥ 3 points : risque élevé (17 % pour toutes complications hémorragiques, 7 % pour complications graves).

À partir de 2 cohortes (6 814 patients en 1993 (van der Meer, 1993) et 6 512 patients 3 ans après (van der Meer, 1996) : 2 cohortes distinctes mais avec redondances) (patients sous traitement par acénocoumarol ou phenprocoumon), van der Meer a établi un calcul d'index de risque moyen :

$$\ln(\text{incidence hémorragie majeure}) = -5,64 + (0,42 \times [\text{âge}]) + (0,26 \times [\text{sexe}]) - (0,29 \times [\text{zone INR cible}]) + (0,36 \times [\text{INR atteint}]) - (0,36 \times [\text{type dérivé coumarinique}])$$

Ou simplification :
$$\ln(\text{incidence hémorragie majeure}) = -5,64 + (0,42 \times [\text{âge}]) + (0,36 \times [\text{INR atteint}])$$

- Âge = 0 pour ≤ 39 ans ; 1 pour 39 à 49 ; 2 pour 49 à 59 ; 3 pour 59 à 69 ; 4 pour > 69 ans.

-
- Sexe : 0 pour homme, 1 pour femme.
 - Zone INR cible : 0 pour cible basse, 1 pour cible intermédiaire, 3 pour cible élevée (cibles variables selon les indications et légèrement différentes entre les deux cohortes).
 - INR atteint : 0 pour < 2 ; 1 pour [2-3] ; 2 pour [3-4] ; 3 pour [4-5] ; 4 pour [5-6] et 5 pour ≥ 6 .
 - Type de dérivé coumarinique : 0 pour phenprocoumon et 1 pour acénocoumarol.

Un modèle de risque hémorragique a également été développé et validé sur 26 345 patients avec ACFA âgés de plus de 65 ans sortant de l'hôpital sous warfarine (Shireman, 2006), 8 variables ont été incluses dans le score final : âge ≥ 70 ans, sexe, hémorragie ancienne, hémorragie récente (pendant l'hospitalisation), abus de drogue ou d'alcool, diabète, anémie et utilisation d'antiagrégants plaquetaires. Les taux d'hémorragies sont de 0,9, 2,0 (1,5 et 1,0 dans les autres modèles) et 5,4 % (1,8 et 2,5 dans les autres modèles) pour les groupes à risque faible, intermédiaire et élevé respectivement.

Une revue générale récente (Dahri 2007) a évalué la méthodologie et les performances des différentes études établissant les scores prédictifs du risque hémorragique des AVK. Les conclusions des auteurs sont que les études sont toutes méthodologiquement faibles et qu'aucune ne permet de prédire à l'instauration du traitement la survenue d'un accident hémorragique, ni son absence de survenue, avec un niveau de confiance suffisant pour influencer la décision thérapeutique en pratique clinique.

Conclusion

Différents scores, établis en combinant les différents risques liés au traitement et au patient, ont été proposés pour prédire le risque hémorragique individuel à l'instauration du traitement. Certains d'entre eux ont été validés par des études prospectives, mais aucun n'a de valeur prédictive positive ou négative suffisante pour influencer la pratique clinique. ■

Surdosages asymptomatiques en antivitamines K

Claire Gozalo*, Benjamin Tremey, Gilles Pernod, Pierre Sié,
pour le groupe de travail des recommandations

* Laboratoire de pharmacologie-toxicologie, CHU de Reims, hôpital Maison Blanche, 45 rue Cognacq-Jay, 51092 Reims Cedex
<cgozalo@chu-reims.fr>

Les facteurs d'instabilité de l'INR conduisant au surdosage sont souvent les mêmes que ceux rapportés pour le risque hémorragique. La mauvaise compliance et l'insuffisance d'éducation thérapeutique peuvent être en cause. Les moyens thérapeutiques sont la suspension du traitement et l'administration de vitamine K. En cas de surdosage asymptomatique, l'arrêt simple des AVK si l'INR est supérieur à 6 ne permet pas un retour de l'INR en zone thérapeutique en moins de 24 heures (niveau 1). L'administration de la vitamine K est supérieure à l'arrêt seul des AVK pour permettre de rétablir un INR en zone thérapeutique en 24 heures dans la plupart des cas, notamment en cas d'INR > 6 (niveau 1). Compte tenu du risque anaphylactoïde et de l'équivalence d'efficacité, la voie orale doit être préférée. La voie sous-cutanée est moins efficace (niveau 1). La dose optimale n'est pas déterminée, tout comme l'intérêt d'une éventuelle majoration de cette dose en cas d'INR > 10. Les recommandations nord-américaines et australiennes tiennent compte de limites d'INR > 5 et > 9, sans justifier ces bornes. Compte tenu du risque hémorragique lorsque l'INR est > 4, une attitude spécifique est proposée, qui s'applique aux patients dont la zone thérapeutique est comprise entre 2 et 3. Pour les patients traités plus intensément, le seuil d'intervention est fixé à 6.

Définition

Le surdosage asymptomatique est défini par une valeur d'INR au-delà de la limite supérieure de la zone thérapeutique définie pour l'indication (3 pour la majorité des indications, jusqu'à 4,5 pour certaines indications cardiologiques). L'INR exprime le degré d'hypocoagulabilité par le rapport du temps de Quick du patient au temps de Quick du témoin corrigé par l'ISI (indice de sensibilité international, propre à la thromboplastine utilisée par le laboratoire).

La standardisation de la mesure de l'INR est encore imparfaite et, outre les problèmes techniques éventuels, ce test souffre de quelques limites, rares mais qu'il convient de connaître.

La littérature sur le sujet est de qualité moyenne (tableau I).

Quatre études de cohorte ont étudié la variabilité de l'INR (Johnston 1996, McKernan 1988, Le 1994, Lind 1997), une série de cas (Moll, 1997) et 6 études cas-contrôles (Della Valle 1996, Robert, 1998, Lawrie, 1997, Tripodi 2001, Rosborough 2004, Bijsterveld 2000) ont étudié l'interférence avec les anticoagulants lupiques, et 3 études cas-contrôles (Kovacs 1994, Robert 1996, Deitcher 2002) ont évalué l'INR dans l'insuffisance hépatique (IH).

– L'INR est basé sur des valeurs d'ISI dérivées de plasmas de patients sous traitement anticoagulant stable depuis plus de 6 semaines (*WHO Expert Committee on Biological Standardisation, 33rd report : technical report series N° 687 Geneva, Switzerland : WHO, 1983*). L'INR pourrait être moins fiable en début de traitement. En effet, la contribution relative des différents facteurs vitamine K-dépendants à la prolongation du TP varie du fait de leurs différences de demi-vies entre l'initiation (facteur VII essentiellement) et le traitement en période stable (facteurs II, VII et X). Cependant, il a été montré que l'INR était toujours plus fiable que le rapport des temps de Quick (PT ratio ou PTR des Anglo-Saxons), que la signification clinique de la variabilité observée en début de traitement était incertaine et qu'il était donc recommandé à la fois en phase d'initiation et de traitement stabilisé (IH).

– L'INR refléterait moins le niveau de facteur II que le niveau des facteurs VII et X. Or, le niveau de facteur II est le déterminant majeur de l'efficacité thérapeutique des traitements anticoagulants oraux.

– L'INR manque de fiabilité au-delà de 4,5 (et en deçà de 1,5), car ces valeurs sont exclues des calibrations de l'ISI. Il existe une relation logarithmique dans la définition de l'INR. Les valeurs d'INR augmentent exponentiellement par rapport aux valeurs du rapport des temps de Quick correspondantes et ne reflètent plus correctement la gravité de la situation clinique.

– Il existe vraisemblablement une interférence des pathologies hépatiques sur la mesure de l'INR. Cependant, il n'y a pas d'étude évaluant la fiabilité du suivi de traitement anticoagulant oral par l'INR chez les insuffisants hépatiques, mais seulement des études évaluant l'INR pour mesurer le degré d'insuffisance hépatique, ou des études évaluant l'intérêt de l'INR pour le suivi du traitement anticoagulant oral.

– Il existe un effet variable (souvent une surestimation de l'INR) des antiphospholipides (anticoagulants lupiques) lorsque l'INR est mesuré avec certaines thromboplastines et ceci chez certains patients seulement, traduisant l'hétérogénéité biologique de ces auto-anticorps.

Facteurs d'instabilité de l'INR conduisant à un surdosage

Les facteurs de risque hémorragique sous AVK décrits en introduction sont reconnus également comme facteurs d'instabilité du traitement.

En dehors de ceux-ci, on retient comme spécifiquement liés à un risque de surdosage le type de molécule utilisé, la compliance du patient et son degré d'éducation thérapeutique.

– Le type de molécule est controversé. Une méta-analyse réalisée d'après l'analyse de 67 études, indique que le temps passé en zone thérapeutique ne serait pas significativement différent entre groupes de patients traités par warfarine et acénocoumarol mais serait significativement plus important pour les groupes traités par d'autres molécules ($p = 0,003$) (van Walraven, 2006). Un essai comparatif randomisé inclus dans cette méta-analyse (Laporte, 2003) ne retrouve pas de différence entre warfarine et acénocoumarol pour le temps passé et la proportion d'INR en zone thérapeutique, mais retrouve une différence en ce qui concerne la variance de l'INR (σ^2) qui serait plus importante avec l'acénocoumarol ($p < 0,0004$). Une étude cas-contrôles prospective (Palareti, 2005) retrouve une plus forte proportion de patients traités par acénocoumarol dans le groupe de patients instables avec un OR d'instabilité de 2,63 [1,23-5,61] par rapport aux patients traités par warfarine. Deux études cas-contrôles rétrospectives non incluses dans la méta-analyse retrouvent, l'une, une plus forte proportion d'INR en zone thérapeutique sous phenprocoumon que sous acénocoumarol, mais uniquement après les 6 premières semaines de traitement (différence de 8,9 % [4,6-13,1] pour le pourcentage d'INR thérapeutiques et de 6,1 % [1,8-10,4] pour le temps en zone thérapeutique (Gadisseur, 2002) ; et l'autre, une plus forte proportion de patients en zone thérapeutique pour ceux traités par warfarine par rapport à ceux traités par acénocoumarol (patients traités depuis plus de 3 mois) ($p < 0,001$) (Pattacini, 1994).

– La compliance du patient semble jouer un rôle même si elle n'explique qu'une part de l'instabilité. Une difficulté est que la compliance, comme l'instabilité, peut être évaluée de différentes façons, qui ne donnent pas toujours les mêmes résultats. L'essai comparatif randomisé de Laporte (2003) a ainsi trouvé une corrélation entre compliance et instabilité du traitement uniquement chez les patients sous acénocoumarol et non chez ceux sous warfarine, la compliance n'expliquant de toute façon qu'une faible part de la variabilité ($r^2 = 0,14$, $p = 0,016$ pour le pourcentage d'INR en zone thérapeutique en fonction du pourcentage d'ouvertures correctes du pilulier). Une étude de cohorte prospective de 136 patients (Kimmel, 2007) a montré qu'une adhésion insuffisante au traitement était associée à une

Tableau I. Surdosage asymptomatique : variabilité de l'INR

Référence - Titre	Paramètre (s)	Type d'étude	Protocole	Résultats
[Johnston, 1996] Reliability of the INR for monitoring the induction phase of warfarin : comparison with the PTR	Phase induction Thromboplastines	Cohorte prospective	43 patients, mesure TP avant et jusqu'à 5 jours après début traitement par warfarine par 5 thromboplastines différentes (TP normal établi pour chaque thromboplastine avec plasma de 40 donneurs sains)	Variabilité entre thromboplastines beaucoup plus importante pour PTR que pour INR ($p < 0,0001$).
[McKernan, 1988] The reliability of INR during short-term OA treatment	Phase induction Thromboplastines	Cohorte prospective	15 patients, INR mesuré entre les 7 ^e et 40 ^e jours de traitement (moyenne = 13,1). Comparaison de différentes thromboplastines entre elles et/référence.	Divergence importante entre les différentes thromboplastines pour chaque jour de mesure. = > INR non fiable en début de traitement, probablement lié aux réponses différentes des thromboplastines à la diminution des différents facteurs vitamine K-dépendants. Plus probablement erreurs liées à la mauvaise calibration. Mais INR plus fiable que PTR.
[Le, 1994] The INR for monitoring warfarin therapy : reliability and relation to other monitoring methods	Thromboplastines	Cohorte prospective	79 patients ; comparaison des INR mesurés avec 6 thromboplastines différentes (+ corrélation avec INR obtenu par système portatif)	Thromboplastines de faible sensibilité peuvent donner des INR faussement élevés dans la zone thérapeutique haute.
[Lind, 1997] Plasma levels of factors II, VII and X and their relationship to the INR during chronic warfarin therapy	INR	Cohorte	Mesure des niveaux plasmatiques de F II, X et VII chez 50 patients sous warfarine	Différence significative. Le niveau de FII est le moins significatif dans la détermination de l'INR = > si déterminant majeur de l'efficacité thérapeutique de la warfarine, peuvent être envisagés des moyens alternatifs de surveillance du traitement qui refléteraient plus précisément le niveau de prothrombine que l'INR.
[Moll, 1997] Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulant	Anticoagulant lupique thromboplastines	Série de cas prospective	34 patients avec anticoagulants lupiques : 22 sans traitement anticoagulant (dont 5 repris sous traitement), 12 sous warfarine. + 5 personnes saines et 10 patients sans anticoagulants lupiques stabilisés sous warfarine. Mesure TP avec différentes thromboplastines.	<p>Patients avec anticoagulant lupique sans traitement anticoagulant oral : + TP anormaux ($p < 0,001$), variation en fonction des thromboplastines plus importante que pour donneurs normaux, un certain nombre INR > 2.</p> <p>Patients avec anticoagulant lupique sous traitement par warfarine : + grande variabilité de l'INR mesuré par les différentes thromboplastines pour un même patient/patients sous warfarine sans anticoagulant lupique ($p < 0,001$). Pour un certain nombre de patients, variabilité INR faible, comparable à celle de patients sans anticoagulant lupique.</p> <p>= > TP fréquemment prolongé chez patients avec anticoagulant lupique ; thromboplastines plus ou moins sensibles à l'effet de ces anticoagulants mais aucune insensible pour l'ensemble des patients. INR ne standardise pas la réponse à la warfarine par rapport à la variabilité de sensibilité des thromboplastines chez patients avec anticoagulant lupique : INR peut être sub, supra ou thérapeutique pour même échantillon en fonction du réactif ; INR surévalue fréquemment le degré d'anticoagulation chez ces patients.</p> <p>= > INR ne peut être utilisé pour surveiller traitement anticoagulant chez de nombreux patients avec anticoagulants lupiques.</p>

Tableau I (suite)

Référence - Titre	Paramètre (s)	Type d'étude	Protocole	Résultats
[Della Valle, 1996] Potential failure of the INR system in the monitoring of OA in patients with LA	Anticoagulant lupique	Cas-contrôles	Surveillance du traitement par acénocoumarol de 10 patients avec anticoagulants lupiques en comparant 2 thromboplastines. Comparaison avec 110 patients sans anticoagulant lupique avec traitement stabilisé.	Chez les patients avec anticoagulant lupique, la valeur de l'INR dépend de la thromboplastine utilisée = > validité ???
[Robert, 1998] Control of OA in patients with the APS : influence of the LA on INR	Anticoag. lupique Thromboplastines Détermination INR	Cas-contrôles	47 plasmas sans anticoagulant lupique, 43 avec (tous patients sous traitement anticoagulant oral) INR déterminé en utilisant 8 thromboplastines différentes. Mesure FX chromogénique.	→ INR calc. avec ISI indiquées par fabricant : grande variabilité en fonction réactif ($p < 0,0001$) qu'il y ait ou non anticoagulants lupiques. → INR calc. après calibration avec plasmas de référence : variabilité réduite dans les deux groupes, NS. Comparaison avec niveaux facteur X chromogénique (non perturbé par anticoagulants lupiques) dans 2 groupes : INRc estime correctement le niveau d'anticoagulant dans groupe avec anticoagulant lupique. 1 des thromboplastines entraîne plus fréquemment surestimation de l'INR sur sous-groupe de patients avec anticoagulant lupique (6/43). Interférence potentielle des anticoagulants lupiques sur INR restreinte à sous-groupe de patients. Ne remet pas en cause surveillance du traitement anticoagulant oral par INR dans la mesure où sélection de réactifs sans interférence.
[Lawrie, 1997] Monitoring of OA therapy in LA positive patients with the APS	Anticoagulant lupique Thromboplastines	Cas-contrôles	Comparaison d'INR mesurés avec 8 thromboplastines (ISI faible = > sensibles) chez 35 patients sous traitement anticoagulant oral, 14 avec anticoagulant lupique et 21 sans. Degré anticoagulant vérifié par mesure FVII et FX.	ISI fabricant : divergence importante entre thromboplastines pour un même échantillon ($p < 0,0001$), d'autant plus qu'INR élevé. Variabilité diminuée quand utilisation ISI déterminée après calibration, et dans zone thérapeutique, pas de différence entre réactifs. Aucune thromboplastine ne manifeste de signes de sensibilité ou d'insensibilité aux anticoagulants lupiques. > si utilisé avec les thromboplastines sensibles avec ISI spécifiques de l'appareil, pas de problème pour surveillance traitement anticoagulant oral chez patients avec anticoagulant lupique.
[Tripodi, 2001] Laboratory control of OA treatment in patients with the APS and LA	Anticoagulant lupique Thromboplastines	Cas-contrôles multicentrique	58 cas avec anticoagulant lupique ; 57 contrôles avec intensité anticoagulation similaire. Tous sous traitement anticoagulant oral stabilisé. Neuf thromboplastines utilisées. Mesures INR et activité amidolytique du FX.	Variabilité entre réactifs plus importante chez cas que chez contrôles (12,4 versus 6,7 %) et INR moyen légèrement plus élevé ($2,89 \pm 0,36$ versus $2,57 \pm 0,17$) mais à cause d'une seule des thromboplastines utilisées : quand elle est exclue des analyses, CV et INR moyen entre cas et contrôles à peu près identiques (5,5 versus 5,7 % et $2,79 \pm 0,15$ versus $2,53 \pm 0,14$). Relation INR en fonction activité FX similaire entre cas et contrôles ce qui indique que l'INR moyen (avec les 9 réactifs) estime correctement le niveau d'anticoagulation dans les deux cas. L'interférence des anticoagulants lupiques sur l'INR est un problème mineur (NS) pour la majorité des thromboplastines (8/9).

Tableau I (suite)

Référence - Titre	Paramètre (s)	Type d'étude	Protocole	Résultats
[Rosborough, 2004] Unreliability of INR for monitoring warfarin therapy in patients with LA	Anticoagulant lupique	Cas-contrôles	68 patients avec anticoagulant lupique et 57 contrôles sous warfarine long terme. Mesure concomitante INR et activité FX.	Sur les patients avec activité FX thérapeutique (22-40 % N), plus de patients avec INR > 3 ou > 4 chez les cas (18/46 = 39 % et 5/46 = 11 % respectivement) que chez les contrôles (4/44 = 9 % et 0/44 respectivement) = > au moins 10 % des patients avec anticoagulant lupique recevant warfarine à long terme pourraient avoir INR faussement élevés ce qui pourrait conduire à des réductions de posologie inappropriées.
[Bijsterveld, 2000] Monitoring therapy with VKA in patients with LA	Anticoagulant lupique Thromboplastines	Cas-contrôles	11 patients avec anticoagulant lupique et 11 contrôles sous AVK. Détermination de l'INR par 7 tests différents et comparaison de la variation de ces valeurs entre les deux groupes. Mesure de l'intensité du traitement warfarine par le niveau de FX amidolytique.	Variation minimale des résultats entre les différents tests pour un patient et comparable entre les deux groupes. Variation augmentée dans les deux groupes à des niveaux d'anticoagulation supratherapeutiques ou en cas d'anticoagulation instable (mesurée par le ratio FX/FVII). Pas d'influence des anticoagulants lupiques sur la relation entre l'INR et le FX.
[Kovacs, 1994] Assessment of the validity of the INR system for patients with liver impairment	IH Thromboplastines	Cas-contrôles	Comparaison prospective de l'INR de 28 patients consécutifs avec insuffisance hépatique mesurés avec 3 thromboplastines différentes ; 31 contrôles sous traitement anticoagulant oral.	Variabilité entre INR mesurés pour chaque patient IH en fonction de la thromboplastine ($p = 0,0001$) mais pas pour contrôles sous anticoagulant oral. = > INR non valable pour comparer patients avec IH (mais pas pire que TP). Corrélation entre les réactifs = > répondent de façon cohérente.
[Robert, 1996] PT in liver failure : time, ratio, activity percentage or INR ?	IH Thromboplastines	Cas-contrôles	Mesure du TP de 27 patients avec IH chronique ou aiguë et 29 patients sous traitement anticoagulant oral comme contrôles. 7 thromboplastines différentes. Expression en temps, en ratio, en % activité et en INR et étude si standardisation ou non entre réactifs.	PT en secondes et en ratio divergents dans 2 groupes en fonction réactif mais moindre variabilité des TP dans groupe IH. INR permet standardisation dans groupe anticoagulant oral mais pas dans groupe IH. % activité standardisé pour IH mais pas pour anticoagulant oral.
[Deitcher, 2002] Interpretation of the international normalized ratio in patients with liver disease	IH	Cas-contrôles	Comparaison du degré de déficience des différents facteurs pour un INR donné chez 76 patients avec pathologie hépatique sans anticoagulant oral et chez 23 contrôles sous anticoagulant oral sans problème hépatique	INR en cas de pathologie hépatique ne reflète pas les mêmes niveaux de déficience des différents facteurs que chez patients sous anticoagulant oral. Relations entre log activité des facteurs et log INR linéaires dans 2 situations, pentes comparables pour FII mais plus importantes pour FV et FVII dans groupe hépatique = > INR pourrait être utilisé pour comparer patients IH mais interprétation différente/INR dans anticoagulant oral.

anticoagulation insuffisante ($p < 0,001$) et non à une anticoagulation excessive. Trois autres études retrouvent un lien entre compliance et stabilité du traitement, mais la différence entre patients stables et instables est faible et la mauvaise compliance ne semble pas être une cause majeure d'instabilité en début de traitement :

- absence de différence de compliance entre patients stables et instables dans la partie cas-témoins. La compliance semble meilleure quand les patients sont plus compliants dans la partie randomisée mais l'effectif est faible, et il n'y a pas d'analyse statistique (van der Meer, 1997) ;
- risque d'instabilité chez les patients non compliants *versus* compliants : OR = 2,68 [0,5-14,3] pour compliance en termes de doses et de visites, OR = 2,74 [1,32-5,67] en termes d'horaires de prise (Palareti, 2005) ;
- l'entrée dans une étude cas-témoins de patients préalablement instables permet d'améliorer le contrôle de l'anticoagulation avec un changement significatif de l'INR ($p = 0,0045$), ce qui n'est pas observé chez les patients stables (Kumar, 1989).

– L'éducation du patient et sa compréhension de sa pathologie et de son traitement semblent jouer un rôle plus important. Deux essais comparatifs randomisés retrouvent une plus grande stabilité de l'INR s'il y a éducation du patient ($p < 0,001$ [Beyth, 2000] ; $p = 0,054$ [Khan, 2004]). La différence est encore plus nette si on associe éducation et autocontrôle ($p < 0,001$ au lieu de $p = 0,054$ [Khan, 2004]). Les hémorragies sont moins fréquentes ($p = 0,0498$ [Beyth, 2000]) chez les patients ayant reçu l'information. Toutefois, cet effet de l'éducation ne s'observe que pendant les 6 premiers mois de traitement et disparaît ensuite. Une étude cas-contrôles confirme que la compréhension insuffisante du traitement anticoagulant oral est un facteur de risque d'instabilité de ce traitement (Palareti, 2005). Inversement, l'essai comparatif randomisé de Laporte (2003) ne met pas en évidence de différence significative entre le groupe de patients ayant reçu l'intervention éducative et le groupe de patients contrôle, mais tous les indicateurs sont plutôt en faveur de l'éducation. Ceci est peut-être dû à un manque de puissance de l'essai (effectif faible ; $n = 86$).

Trois études ont par ailleurs établi que la vitamine K pouvait entraîner des variations de l'INR, qu'elle soit apportée par l'alimentation ou sous forme de supplément :

– une étude observationnelle ($n = 39$) associant le score de consommation de vitamine K à la sur- ou la sous-anticoagulation ($p = 0,04$) et une étude croisée prospective randomisée ($n = 12$) montrant l'association entre l'augmentation de la consommation de vitamine K et la diminution de l'INR ($p = 0,04$) et inversement ($p = 0,005$) (Franco, 2004) ;

– une étude cas-contrôles ($n = 26$ dans chaque groupe) comparant la consommation de vitamine K chez des patients stables et instables : la consommation de vitamine K est beaucoup plus faible chez les patients instables ($p < 0,001$) (Sconce, 2005) ;

– une étude dose-réponse sur 12 volontaires sains stabilisés sous acénocoumarol démontrant que la dose-seuil de vitamine K1 en supplémentation entraînant une diminution significative de l'INR est de $150 \mu\text{g/j}$ ($p < 0,05$), avec un test de l'effet de différents aliments montrant qu'un repas unique comprenant un aliment riche en vitamine K n'entraîne pas de variation cliniquement significative de l'INR (Schurgers, 2004).

Enfin, une étude de cohorte rétrospective plus ancienne sur 49 patients a montré une corrélation entre l'instabilité de l'anticoagulation et le nombre de changements dans les médicaments associés ($p < 0,001$) (Wickramasinghe, 1988).

L'enquête à réaliser pour identifier l'origine d'un surdosage doit donc s'intéresser plus particulièrement à ces différents facteurs, ainsi qu'à la recherche d'éventuelles interactions médicamenteuses. De même, pour éviter les récurrences, il faut agir en priorité sur ces différents facteurs.

La possibilité d'une supplémentation en vitamine K chez un patient présentant une instabilité du traitement anticoagulant oral a été étudiée : deux essais comparatifs randomisés (Sconce 2007, Rombouts 2007), une étude de cohorte prospective (Ford, 2007) et une étude de cohorte rétrospective (Reese, 2005) retrouvent une amélioration de la stabilité du traitement anticoagulant après supplémentation en vitamine K par voie orale, les doses utilisées variant de 100 à $500 \mu\text{g/j}$:

– l'apport de $150 \mu\text{g/j}$ de vitamine K pendant 6 mois diminue la variabilité de l'INR ($p < 0,001$) et augmente le temps passé en zone thérapeutique ($p < 0,01$) (Sconce, 2007) ;

– l'apport de $100 \mu\text{g/j}$ de vitamine K pendant 6 mois n'augmente pas significativement le temps passé en zone thérapeutique mais améliore les chances de stabilité maximale (RR = 1,8 [1,1-2,7]) (Rombouts, 2007) ;

– une étude de cohorte prospective montre une diminution de la variabilité de l'INR après supplémentation des patients par $500 \mu\text{g/j}$ de vitamine K (Ford, 2007). Cependant le nombre de patients est très faible et il n'y a pas d'analyse statistique ;

– une petite étude de cohorte rétrospective (8 patients) trouve une diminution des variations de l'INR après supplémentation en vitamine K (Reese, 2005).

Conclusion

Les facteurs d'instabilité de l'INR conduisant au surdosage sont souvent les mêmes que ceux rapportés pour le risque hémorragique. La mauvaise compliance et l'insuffisance d'éducation thérapeutique peuvent être en cause.

Moyens médicamenteux de correction du surdosage asymptomatique

L'arrêt simple du traitement

D'après les données Afssaps 2003, la demi-vie des différentes molécules commercialisées en France est de 35-45 heures pour la warfarine, 31 heures pour la fluindione et 8 heures pour l'acénocoumarol.

La demi-vie des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K va de quelques heures (facteur VII : 4-6 heures ; protéine C : 9 heures) à quelques jours (facteur II : 42-72 heures ; facteur IX : 18-30 heures ; facteur X : 27-48 heures ; protéine S : 60 heures) (Stirling 1995, Wittkowsky 2003).

Chez les patients anticoagulés stabilisés, les facteurs II et X sont plus diminués (19 % [9-54 %] et 18 % [9-45 %] respectivement) que les facteurs VII (33 % [16-57 %]) et IX (48 % [26-94 %]) (Kumar, 1990).

La durée de l'action anticoagulante après l'arrêt du traitement est différente en fonction de la molécule : 4 jours pour la warfarine, 3-4 jours pour la fluindione, 2-3 jours pour l'acénocoumarol. Elle peut être augmentée si l'INR est élevé (3-3,5) ou chez la personne âgée (Ickx, 2006).

Grip (1991) a décrit 9 patients parmi 47 traités à long terme (9 jours -23 mois, médiane = 4 mois) par warfarine en prévention secondaire d'un infarctus du myocarde. Ces patients ont présenté une complication thromboembolique dans les 4 semaines suivant l'arrêt brutal (7/27) ou graduel (2/22, ns) du traitement. Pendant les 4 premiers jours suivant l'arrêt, on assiste à une augmentation des facteurs VII et IX (retour à la normale : VII = J2, II = J7 (et valeurs > N à J4), IX = J2, X = J4), plus rapide que celle des protéines C et S, suggérant un état d'hypercoagulabilité transitoire avec risque d'événements thromboemboliques.

Cette notion d'hypercoagulabilité transitoire à l'arrêt du traitement AVK est reprise par Genewein (1996). Celui-ci a mesuré chez 19 patients les taux de complexes thrombine-antithrombine (TAT) et de fibrinopeptide A (FPA), deux fois au cours du traitement AVK stabilisé et à différents temps après l'arrêt : une augmentation transitoire du niveau de TAT au-dessus des valeurs normales a été retrouvée chez 17 patients entre J3 et J11, et une élévation transitoire de FPA chez 8 patients, traduisant une augmentation transitoire de la formation de thrombine et de fibrine. Ces paramètres ont rejoint les valeurs normales un mois après l'arrêt.

Schofield (1987) a suivi 6 patients traités depuis 4-34 mois par acénocoumarol, et a mesuré les taux de VII et protéine C tous les jours de J0 (dernier jour traitement) à J4 puis, 6 semaines après l'arrêt traitement. On assiste à une remontée excessive du VII entre 64 et 88 heures par rapport au niveau

d'équilibre mesuré à 6 semaines, et une remontée plus lente de la protéine C, avec encore des niveaux subnormaux à J4.

White (1995) a mené une étude sur 22 patients (12 H/10 F ; âge moyen 55 ans [25-81 ans]) recevant une dose fixe de warfarine et chez qui l'arrêt du traitement était certain : l'INR a été mesuré 20, 65, 115 et 185 heures après la dernière prise. L'INR initial moyen est à 2,6 (tous entre 2 et 3 sauf 1 à 1,95 et 1 à 3,8). À J3 (66,5 ± 2 heures), 55 % patients ont un INR > 1,5 et seulement 9 % un INR < 1,2. À J5 (115 ± 7h), tous les patients sauf 5 (77 %) ont un INR < 1,2. À J8, tous les INR sont < 1,2 (sauf 2 : à 1,2 et 1,23). Après régression linéaire, seul l'âge est significativement ($p = 0,005$) et indépendamment relié au pourcentage de décroissance de l'INR entre J1 et J3 : - 6,8 % ± 2 % 2 jours par décennie, $r^2 = 0,34$. Toutes les autres variables testées ne sont pas associées : poids, sexe, dose de warfarine, INR initial et temps entre INR J1 et INR J3.

Une étude complémentaire a été réalisée chez 5 patients sélectionnés pour une grande variabilité du taux de décroissance, un mois après la reprise de leur traitement : l'INR a été mesuré 2 fois par jour pendant 5 jours après l'arrêt. Après transformation logarithmique, la régression linéaire INR/jour donne des coefficients de 0,93 à 0,99 ce qui suggère une décroissance exponentielle de l'INR. La demi-vie moyenne des INR est de 0,9 ± 0,2 jour. Le délai moyen entre la dernière dose de warfarine et le début de la décroissance exponentielle de l'INR est de 29 ± 5 heures.

Hylek (2001) a mené une étude de cohorte rétrospective pour identifier les paramètres prédictifs de la vitesse de normalisation de l'INR après anticoagulation excessive. L'INR est mesuré 2 jours après un INR > 6 (88 % entre 6 et 10) ayant entraîné la suspension du traitement par warfarine, chez 633 patients (36 % ≥ 75 ans, âge moyen 69 ans [25-95], 45 % H/55 % F). À J2, 37 % patients ont un INR > 4 : il s'agit plutôt de patients âgés (OR par décennie = 1,18 [1,01-1,38], $p = 0,04$), présentant un INR élevé lors du surdosage (OR par unité = 1,25 [1,14-1,37], $p < 0,001$), une insuffisance cardiaque congestive décompensée (OR = 2,79 [1,30-5,98], $p = 0,009$) ou un cancer actif (OR = 2,48 [1,11-5,57], $p = 0,03$).

Un effet indépendant sur la vitesse de décroissance de l'INR est retrouvé pour l'âge ($p < 0,001$) et la dose de warfarine à l'équilibre ($p < 0,001$), l'insuffisance cardiaque congestive et la diminution de l'alimentation ralentissant également le retour à la normale (Hylek, 2001).

Conclusion

Les moyens thérapeutiques sont la suspension du traitement et l'administration de vitamine K. En cas de surdosage asymptomatique, l'arrêt simple des AVK si l'INR est

supérieur à 6 ne permet pas un retour de l'INR en zone thérapeutique rapidement (24 heures) (niveau 1).

L'administration de vitamine K

Les publications sur ce sujet sont peu nombreuses, souvent anciennes. Plusieurs études ont été effectuées *in vitro* à partir de microsomes ou de biopsies hépatiques.

Mode d'action de la vitamine K antidote (Wallin 2004)

Pour que les facteurs de coagulation vitamine K-dépendants soient activés, ils doivent être carboxylés au niveau du foie par la gamma-glutamyl carboxylase en présence d'un cofacteur indispensable : la vitamine K réduite.

La vitamine K est une vitamine liposoluble. Il en existe deux formes principales : la phytoménadione, ou vitamine K1, qui provient principalement des légumes verts, et la ménaquinone, ou vitamine K2, qui est produite par des bactéries dans le côlon ou qui apparaît dans certains aliments à la suite d'un processus de fermentation (fromage, miso, natto, etc.). La vitamine K1 intervient plus directement dans le processus de la coagulation tandis que la vitamine K2 agit plutôt sur la calcification des tissus mous. La vitamine K3 (ménadione) est une forme synthétique de vitamine K.

La vitamine K administrée à visée de réversion de l'effet anticoagulant des AVK est de la vitamine K1. La vitamine K absorbée arrive au foie sous forme de quinone : elle doit donc être réduite pour pouvoir être utilisée. La principale voie de réduction est celle de la « vitamine K époxyde

réductase » (VKOR), cible des anticoagulants oraux et inhibée chez les patients traités.

Une deuxième voie de réduction de la vitamine K quinone a également été mise en évidence, chez le rat (Wallin, 1982, Wallin, 1986) et chez l'homme (Wallin, 1985). Cette voie ferait intervenir une ou plusieurs déshydrogénases hépatiques capables d'utiliser à la fois le NADH et le NADPH pour la réduction de la vitamine K. Il s'agit d'une voie alternative qui n'est pas neutralisée par la warfarine mais qui est activée par la vitamine K1, ce qui explique l'activité antidote de la vitamine K1 administrée en cas de surdosage par AVK (Wallin, 2004) ou lors de fortes concentrations de vitamine K au niveau hépatique (Berkner, 2005) (figure 1).

La vitamine K antidote agit en stimulant la voie déshydrogénase, non inhibée par les AVK (Wallin, 2004). Elle permet ainsi la génération de vitamine K réduite et la carboxylation des PIVKA partiellement carboxylés déjà synthétisés (figure 2).

Traitement du surdosage par l'administration de vitamine K

Données disponibles

Une méta-analyse regroupant 10 études randomisées contrôlées et 11 études prospectives, 1 étude randomisée contrôlée, 1 série de cas prospective, et 2 séries de cas rétrospectives ont été analysées (tableau II). Les principales limites de ces études tiennent aux critères d'inclusion et d'exclusion, ainsi qu'aux objectifs d'INR. Les patients inclus présentent tous un surdosage asymptomatique, sauf

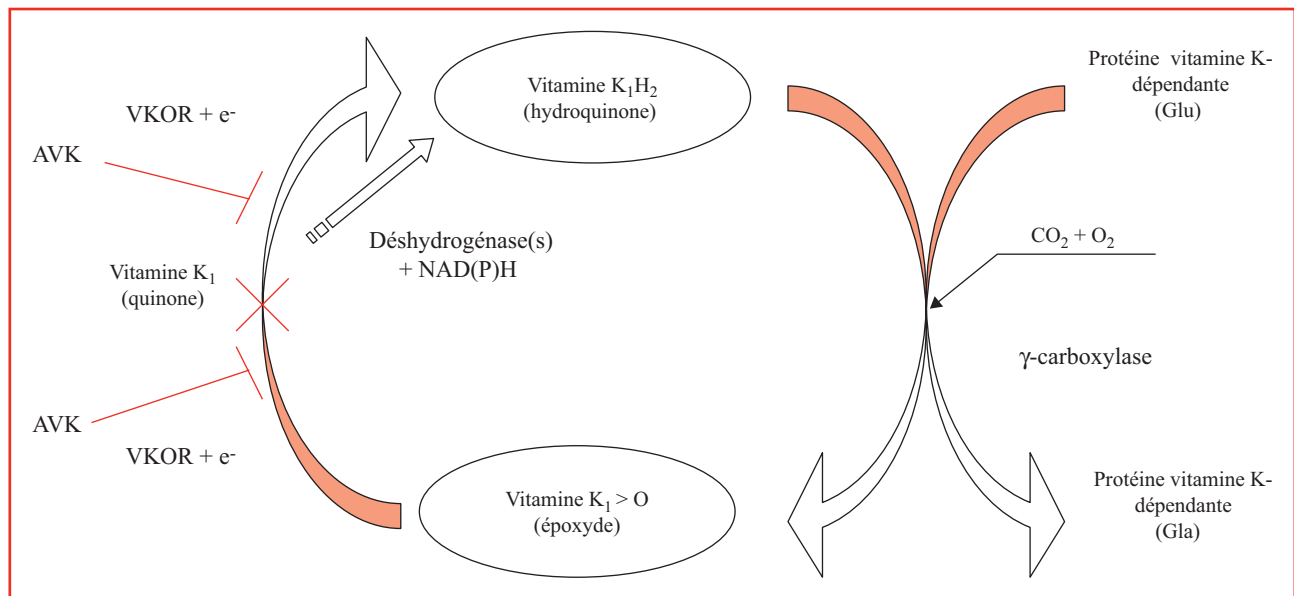


Figure 1. Cycle de la vitamine K.

VKOR : vitamine K époxyde réductase, Glu : résidu acide glutamique, Gla : acide γ -carboxyglutamique.

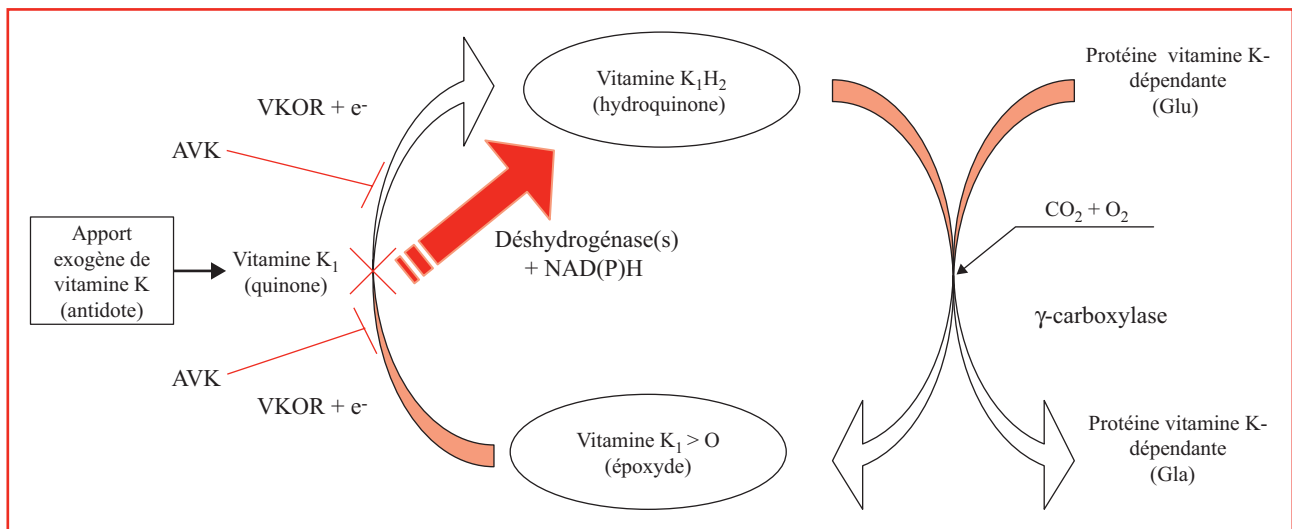


Figure 2. Action de la vitamine K antidote.

dans deux études où les saignements mineurs étaient inclus (Weibert 1997, Lubetsky 2003). Il s'agit également, non pas de restaurer une hémostasie normale, mais de ramener l'INR en zone thérapeutique.

L'application des résultats de ces études doit donc se faire en condition bien particulière : surdosage asymptomatique ou paucisymptomatique.

Résultats

Efficacité. Dans la méta-analyse de DeZee (2006), 2 études randomisées contrôlées se sont intéressées aux patients sous acénocoumarol. Il n'existe pas de différence à 24 heures entre arrêt simple du traitement et administration de 1 mg de vitamine K par voie orale dans la proportion de patients avec INR entre 1,8 et 4 (RR = 0 ; 9, IC 95% = 0,7-1,1). Il existe une différence entre arrêt simple du traitement et administration de 1 mg de vitamine K orale dans la proportion de patients avec INR infrathérapeutique (RR = 5,7, IC95 = 2,3-14).

Huit études se sont intéressées aux patients sous warfarine présentant un INR entre 4 et 10. Un INR entre 1,8 et 4 est obtenu à 24 heures dans 82 % (IC95 = 70-93 %) des cas après vitamine K orale, 77 % (IC95 = 60-95 %) des cas après vitamine K IV, 31 % (IC95, 7-55 %) des cas après vitamine K SC et 20 % (IC95, 0-47 %) des cas après placebo. Un INR inférieur à 1,5 est obtenu dans 6 % (IC95 = 0-12 %) des cas après vitamine K orale.

En réunissant les études, 105 patients présentant un INR > 10 ont pu être étudiés. L'administration de vitamine K, quelle que soit la voie d'administration, permet d'obtenir à 24 heures un INR entre 1,8 et 4 dans 52 % des cas. L'administration de vitamine K SC ne permet d'obtenir un INR entre 1,8 et 4 à 24 heures que dans 29 % des cas.

Dans l'étude randomisée contrôlée de Ageno (2005), il existe une différence significative entre vitamine K par voie

orale 1 mg et placebo dans la proportion d'INR entre 2,3 et 4,5 à 24 heures (45 % *versus* 13 %).

Dans la série de cas prospective de Weibert (1997), l'administration de vitamine K orale 2,5 mg + arrêt des AVK permet d'obtenir à 24 heures un INR < 5 dans 90 % des cas et < 2 dans 17 % des cas.

Dans la série de cas rétrospective de Lubetsky (2003), l'administration de vitamine K intraveineuse 0,5 mg associée à l'arrêt des AVK permet d'obtenir à 12 heures un INR entre 2 et 5 dans 88 % des cas, si l'INR initial était entre 6 et 10, dans 46 % des cas si l'INR initial était > 10.

Dans la série de cas rétrospective de Shieds (2001), l'administration de vitamine K IV 0,5 ou 1 mg associée à l'arrêt des AVK permet d'obtenir un INR inférieur à 1,4 en 36 heures.

L'étude prospective randomisée contrôlée de Crowther (2005) a montré que la vitamine K1 orale était plus efficace que le placebo pour corriger l'INR à 24 heures. L'INR des 15 patients ayant reçu 2,5 mg de vitamine K1 diminuait et passait en moyenne de 2,6 (0,9-6,2) à 1,3 (0,8-1,8) en 24 heures.

Effets secondaires. Dans la méta-analyse de DeZee (2006), les auteurs n'ont pas pu estimer les effets secondaires, notamment thrombotiques, ni une éventuelle résistance lors de la réintroduction des AVK.

Dans la série de cas prospective de Weibert (1997), il n'est pas noté de résistance aux AVK lors de leur réintroduction.

Mode d'administration et posologie. D'après les résultats de la méta-analyse de DeZee (2006), les voies orale et IV sont équivalentes en termes de correction (INR entre 1,8 et 4 dans 82 % et 77 % des cas), tandis que la voie sous-cutanée est moins efficace (31 %). La dose optimale n'a pu être évaluée.

Tableau II. Conduite à tenir devant un surdosage asymptomatique

Auteur, année pays	Type d'étude, population incluse, n, durée	Interventions, n	Critères de jugement principal et secondaire	Résultats et signification	Niveau de preuve
DeZee 2006 États-Unis	Méta-analyse Inclusion : INR > 4 et pas de saignement majeur Durée = 1985-2004	10 RCT 11 études prospectives Vitamine K orale = 75 Vitamine K IV = 69 Vitamine K SC = 58 Placebo = 27	Obtention d'un INR entre 1,8 et 4 à 24 heures	% INR entre 1,8 et 4 à H24 vitamine K orale = 82 % (IC 95 % 70-93 %) vitamine K IV = 77 % (IC 95 % = 60-95 %) vitamine K orale = 31 % (IC 95 % = 7-55 %)	1
Ageno 2005 Italie	RCT, monocentrique, 59 patients Inclusion : INR entre 6 et 12, prothèse valvulaire mécanique, sous warfarine Exclusion : hémorragie, nécessité d'une réversion complète INR > 12 durée = 2 ans	Arrêt des AVK 1 mg de vitamine K par voie orale = 30 arrêt des AVK seul = 29 Reprise AVK à la discrétion des praticiens	INR à J1	<i>Différence significative vitamine K versus placebo</i> % INR entre 2,3 et 4,5 = 45 % versus 13 % ; p < 0,001	1
Weibert 1997 États-Unis	Étude prospective de cohorte bicentrique, 81 patients Inclusion : INR > 5 avec ou sans saignement (n = 7, saignement mineur) sous AVK durée = 6 ans	Arrêt des AVK 2,5 mg de vitamine K par voie orale 24 heures d'arrêt des AVK = 58 48 heures d'arrêt des AVK = 23	Retour d'un INR entre 2 et 5 heures à 24 ou 48 heures Limiter l'induction d'une résistance aux AVK	% de retour à un INR < 5 = 90 % (73/81) % d'INR < 2 = 17 % (14/81) pas de résistance aux AVK	2
Lubetsky 2003 Israël	Série de cas rétrospective 76 patients Inclusion : INR > 6 Exclusion : saignement majeur	Arrêt des AVK pour tous les patients 0,5 mg vitamine K IV	% INR entre 2 -5 à H12 en fonction de l'INR de base de réadministration	<i>INR de base 6-10</i> % INR entre 2-5 = 88% % de réadministration = 8 % % INR de base > 10 % INR entre 2-5 = 46% % de réadministration = 50 %	4
Shieds 2001 États-Unis	Série de cas rétrospective 105 patients inclus Inclusion : patient ayant reçu de la vitamine K IV pour retour en zone thérapeutique, sous AVK Exclusion : saignement	Arrêt des AVK Administration de vitamine K IV, 0,5 ou 1 mg	Etudier l'innocuité et l'efficacité de la vitamine K IV Délai pour obtention d'un INR < 1,4 Incidence saignement/thrombose Délai avant reprise AVK	<i>Effet secondaire : 2/105 (1,9 %)</i> <i>Efficacité : valeur d'INR avant et après vitamine K : 4,1 ± 3 versus 1,4 ± 0,5</i> % INR < 1,4 = 43 % (45/105) <i>Délai moyen pour un INR < 1,4 = 36 heures</i> <i>Délai avant reprise : 4,1 jours (0,8-31,7 jours)</i>	4

Tableau II (suite)

Auteur, année pays	Type d'étude, population incluse, n, durée	Interventions, n	Critères de jugement principal et secondaire	Résultats et signification	Niveau de preuve
Crowther 2005 Canada	Prospective, randomisée en aveugle contre placebo n = 30, 2 < INR < 3, arrêt des AVK	T : 2,5 mg PO de vitamine K n = 15 P : placebo n = 15	INR à 24 heures de la prise INR à 48 heures	24 heures : T : 1,3 (0,8-1,8) P : 1,7 (0,9-2,5) $p < 0,02$ 48 heures : T : 1,1 (0,9-1,7) P : 1,4 (1-1,8) $p < 0,003$	2
Hylek 2000 États-Unis	Étude rétrospective de cohorte 633 patients Inclusion = patients sous warfarine avec INR > 6, pas d'administration de vit K Durée = 5 ans	Interruption du traitement par warfarine, 2 doses omises	INR après interruption du traitement Facteur de risque de non-normalisation de l'INR	% INR > 4 après arrêt du traitement 37 % (232/633) facteur de risque indépendant INR > 4 dose = OR = 0,87 (IC95 % = 0,79-0,97) âge (+ 10 ans) = OR 1,18 (IC95 % = 1,01-1,38) INR (per U) = OR 1,25 (IC95 % = 1,14-1,37) Insuffisance cardiaque = OR 2,79 (IC95 % = 1,30-5,98) Cancer = OR 2,48 (IC95 % = 1,11-5,57)	2
Banet 2003 États-Unis	RCT unicentrique 231 patients (clinique des anticoagulants) Inclusion : INR entre 3,2 et 3,4 asymptomatique (objectif à 2,5) sous warfarine Durée = 1 an	Groupe sensibilisé à l'intérêt de ne pas diminuer la dose (ACS) : 103 Groupe non sensibilisé (PCP) : 128	Intérêt d'une sensibilisation Relation diminution dose/INR	% diminution dose warfarine 47 % (PCP) versus 23 % (ACS), $p < 0,001$ INR après surdosage 2,7 (ACS) versus 2,6 (PCP) relation baisse de dose/INR INR 2,7 (pas de baisse) versus 1,7 (21 à 43 % de baisse), $p < 0,001$	1

Conclusion

L'administration de la vitamine K est supérieure à l'arrêt seul des AVK pour permettre de rétablir un INR en zone thérapeutique en 24 heures dans la plupart des cas, notamment en cas d'INR > 6 (niveau 1). Compte tenu du risque anaphylactoïde et de l'équivalence d'efficacité, la voie orale doit être préférée. La voie sous-cutanée est moins efficace (niveau 1). La dose optimale n'est pas déterminée, tout comme l'intérêt éventuel de la majoration de cette dose en cas d'INR > 10.

Conduite à tenir devant un surdosage asymptomatique

La plupart des recommandations semblent basées principalement sur l'expérience personnelle des auteurs. Très peu de littérature est disponible sur le sujet.

Aucune étude n'évalue les facteurs de risque hémorragique en cas de surdosage. Les études ont évalué soit les facteurs de risque hémorragique, soit les facteurs de risque de surdosage, qui semblent être les mêmes.

Un essai clinique randomisé de forte puissance et une série de cas rétrospective non comparative ont été retenus.

L'étude rétrospective de Hylek (2000) s'est intéressée à l'évolution de l'INR après arrêt simple (omission de 2 doses) des AVK en cas de surdosage (INR > 6) asymptomatique. Au 3^e jour, 37 % des patients présentent un INR > 4. Les facteurs de risque indépendants sont : la dose de warfarine (OR à 0,87 par 10 mg de warfarine), l'âge (OR à 1,18 par décennie), la valeur de l'INR initial (OR à 1,25 par unité), l'existence d'un cancer et ou d'une insuffisance cardiaque.

L'étude randomisée contrôlée de Banet (2003) s'est intéressée à l'impact d'une sensibilisation sur la gestion des AVK en cas de surdosage modéré (INR entre 3,2 et 3,4). Les patients inclus sont suivis dans le cadre des « cliniques des anticoagulants » et sensibilisés à l'intérêt de ne pas diminuer la dose en cas de surdosage modéré (étude anglo-saxonne). Chez les patients randomisés dans le groupe intervention, la dose d'AVK est diminuée dans 23 % des cas, contre 47 % dans le groupe sans intervention ($p < 0,001$). L'INR résultant n'est pas différent entre les deux groupes (2,6 et 2,7). Chez les patients dont la dose a été baissée de 21 à 43 %, l'INR moyen résultant est de 1,7 (tableau II).

Recommandations existantes relatives au surdosage asymptomatique

Recommandations nord-américaines

Septième conférence de l'ACCP sur les traitements antithrombotiques et thrombolytiques (Salem 2004)

– INR > zone thérapeutique mais < 5 : réduire la dose ou sauter une prise et reprendre à une dose inférieure. Si l'INR

est peu au-dessus de la limite supérieure de la zone thérapeutique, ne pas réduire la dose (grade 2C).

– INR ≥ 5 mais < 9 : sauter une ou deux prises, surveiller l'INR plus fréquemment et reprendre à dose plus faible lorsque l'INR est revenu dans la zone thérapeutique. Une alternative consiste à sauter une dose et à donner de la vitamine K1 (≤ 5 mg *per os*), particulièrement chez les sujets à risque de saignement. Si une antagonisation plus rapide est désirable, par exemple pour une chirurgie semi-urgente, la vitamine K1 peut être donnée (2 à 4 mg *per os*) dans l'intention de réduire l'INR en 24 heures. Si l'INR est encore excessif, une dose complémentaire de vitamine K1 (1 à 2 mg *per os*) peut être donnée (grade 2C).

– INR ≥ 9 : arrêter le traitement, donner de plus fortes doses de vitamine K 5 à 10 mg *per os* dans l'intention de réduire significativement l'INR en 24-48 heures. Contrôler plus fréquemment l'INR et administrer à nouveau la vitamine K si nécessaire. Reprendre à dose réduite lorsque l'INR est revenu en zone thérapeutique (grade 2C).

Recommandations australiennes

Recommandations consensuelles sur la réversion de la Warfarine reversal, Société australienne de la thrombose et de l'hémostase (Baker 2004)

– INR > zone thérapeutique mais < 5 : réduire la dose ou sauter une prise et reprendre à une dose inférieure lorsque l'INR se rapproche de la zone thérapeutique. Si l'INR est peu au-dessus de la limite supérieure de la zone thérapeutique (> 10 %), ne pas réduire la dose.

– INR ≥ 5 mais < 9 : arrêter le traitement et rechercher la cause du surdosage et évaluer le risque hémorragique du patient. Si le risque est élevé, donner la vitamine K1 (1 à 2 mg *per os* ou 0,5 à 1 mg IV). Contrôler l'INR à 24 heures et reprendre le traitement lorsque l'INR est en zone thérapeutique.

– INR ≥ 9 : si le risque hémorragique apparaît faible, arrêter le traitement, donner de la vitamine K (2,5 à 5 mg *per os* ou 1 mg IV). Mesurer l'INR à 6-12 heures et reprendre le traitement à dose réduite lorsque celui-ci est < 5.

– Si le risque est élevé, arrêter le traitement, donner 1 mg de vitamine K IV et, envisager l'administration de concentré de complexes prothrombiniques ou de plasma. Mesurer l'INR à 6-12 heures et reprendre le traitement à dose réduite lorsque celui-ci est < 5.

Recommandations européennes

Recommandations de la Société européenne de cardiologie (Vahanian 2007)

« Le risque de saignement majeur augmente considérablement lorsque l'INR excède 4,5, et exponentiellement pour

un INR > 6. De ce fait, un INR > 6 requiert une réversion. Cependant, chez les patients porteurs de valves, en dehors de syndrome hémorragique, la vitamine K intraveineuse ne doit pas être utilisée du fait du risque de thrombose de valve si l'INR chute trop rapidement. Le patient doit être admis à l'hôpital, les AVK stoppés et la correction spontanée de l'INR surveillée... Il est permis d'utiliser de la vitamine K *per os* par palier de 1 mg chez des patients utilisant des AVK de demi-vie longue comme la phenprocoumon. Si l'INR est > 10, l'utilisation de plasma frais congelé doit être considérée. En cas d'hémorragie non contrôlable, une

attitude thérapeutique plus agressive doit être envisagée, plasma frais congelé, vitamine K intraveineuse. »

Conclusion

Les recommandations nord-américaines et australiennes tiennent compte de limites d'INR > 5 et > 9, sans justifier ces bornes. Compte tenu du risque hémorragique lorsque l'INR est > 4, une attitude spécifique est proposée, qui s'applique aux patients dont la zone thérapeutique est comprise entre 2 et 3. Pour les patients traités plus intensément, le seuil d'intervention est fixé à 6.

Recommandations du groupe de travail

Mode de prise en charge

Dans le cadre de la prise en charge d'un surdosage asymptomatique, il est recommandé de privilégier une prise en charge ambulatoire, si le contexte médical et social le permet. L'hospitalisation est préférable s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel (âge, antécédent hémorragique, comorbidité).

L'absence d'hospitalisation impose de bien informer le patient et son entourage :

- de l'existence d'un risque hémorragique à court terme ;
- des signes d'alerte : la constatation d'un saignement, même minime, ou tout symptôme nouveau doit conduire à une consultation médicale dans les plus brefs délais.

Mesures thérapeutiques permettant de corriger le surdosage

Quel que soit le mode de prise en charge, les mesures du *tableau III* sont recommandées.

À faire dans tous les cas

La cause du surdosage doit être recherchée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie.

Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain.

En cas de persistance d'un INR supratherapeutique, les recommandations précédentes (cf. *tableau III*) restent valables et doivent être reconduites.

La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement¹. ■

Tableau III. Mesures recommandées par le groupe de travail en cas de surdosage

	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5-3,5 ou 3-4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> • pas de saut de prise • pas de vitamine K 	
4 ≤ INR < 6	<ul style="list-style-type: none"> • saut d'une prise • pas de vitamine K 	<ul style="list-style-type: none"> • pas de saut de prise • pas de vitamine K
6 ≤ INR < 10	<ul style="list-style-type: none"> • arrêt du traitement par AVK 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> • saut d'une prise • un avis spécialisé (par ex. cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> • arrêt du traitement par AVK • 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> • un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

¹ Voir sur le site de l' Afssaps le dossier « Les médicaments antivitaminé K » à l'adresse suivante : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/avk/sommaire.htm>

Hémorragies spontanées ou traumatiques

Benjamin Tremey*, Gilles Pernod, Pierre Sié, pour le groupe de travail des recommandations

* Département d'anesthésie, hôpital Foch, 40, rue Worth, 92150 Suresnes
<benjamin.tremey@hopital-foch.org>

Il existe différentes classifications des accidents hémorragiques, utilisant des éléments cliniques (localisation du saignement, importance, retentissement général), biologiques (chute de l'hémoglobine) voire organisationnels ou thérapeutiques (nécessité d'un geste hémostatique ou d'une transfusion sanguine). Ces classifications, dans leur description initiale, s'intéressent à toutes les hémorragies, quel que soit le statut hémostatique du patient. Certaines considérations restent très subjectives. Il semble donc nécessaire de dégager de manière pragmatique les situations permettant de définir la gravité de l'hémorragie sous AVK, qui conditionnera la prise en charge spécifique.

Il n'existe aucune donnée de la littérature concernant la conduite à tenir en cas d'hémorragies non graves, dont la prise en charge rejoint celle d'un surdosage lorsqu'il existe.

En ce qui concerne le traitement des hémorragies graves, toutes les études disponibles, malgré des diversités méthodologiques importantes, démontrent l'efficacité des concentrés de complexe prothrombinique (CCP) pour normaliser en quelques minutes l'INR. Le CCP est supérieur au plasma seul (niveau 3). La posologie idéale de CCP n'est pas clairement déterminée. L'intérêt d'une adaptation à la valeur de l'INR n'est pas établi. Néanmoins des posologies supérieures à 25 UI/kg ne semblent pas pertinentes (niveau 4). Il n'existe aucune publication datant des 20 dernières années rapportant un effet secondaire thrombotique suite à l'utilisation du CCP.

Les études démontrent le peu d'efficacité du plasma dans l'antagonisation des AVK (niveau 3). Le délai d'antagonisation est élevé, l'efficacité médiocre. La survenue d'effet secondaire liée à l'apport volumique important est fréquente. Le rFVIIa semble être efficace dans la réduction de l'INR chez les patients sous warfarine (niveau 4). Ni l'intensité de cette correction, ni sa durée, ni la dose optimale de rFVIIa ne sont connues.

Les publications portant sur les modalités de prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse des hémorragies graves sous AVK sont peu nombreuses et hétérogènes. L'événement le plus étudié est l'hémorragie intracrânienne (HIC), archétype de l'hémorragie grave. L'indication de la reprise des AVK au long cours après une HIC doit être évaluée individuellement. Il existe peu d'études sur le sujet, à l'exception de l'arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) non valvulaire pour

laquelle des critères d'arrêt des AVK sont proposés. Si les AVK doivent être repris, en cas d'HIC, la balance bénéfique/risque plaide en faveur d'un maintien d'une normocoagulation pendant au moins 7 jours.

La prise en charge globale des traumatismes sous AVK n'a été que peu étudiée. En cas de traumatisme crânien, un INR > 2 est de mauvais pronostic. La surmortalité chez les patients sous AVK est en faveur d'une prise en charge spécifique et standardisée.

Définition des symptômes hémorragiques suivant leur gravité et leur urgence

Quatre échelles sont couramment utilisées pour classer les syndromes hémorragiques.

Le Bleeding Severity Index (Landefeld 1987, Landefeld, 1989)

Hémorragie majeure :

- fatale ;
- menaçant le pronostic vital : entraîne une intervention chirurgicale ou endovasculaire pour hémostase, ou des lésions irréversibles comme infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, cécité ;
- potentiellement menaçante pour le pronostic vital : aiguë (< 3 jours) ou subaiguë (3-7 jours) et qui entraîne au moins 2 des 3 conséquences suivantes : perte sanguine sévère, hypotension (PAS : < 90 mmHg et chute \geq 20 %), anémie critique (avec hémocrite \leq 20 % et chute de 20 % ou plus) ;
- aiguë ou subaiguë et entraînant une réintervention ou une perte sanguine sévère (\geq 4 unités de sang si chirurgie, et \geq 3 unités sinon) ou modérée (3 à 3,9 unités si chirurgie, 2 à 2,9 sinon).

Hémorragie mineure :

- autres hémorragies internes évidentes (incluant : saignements gastro-intestinaux, hémoptysie, hématurie macroscopique et excluant : hématomes, saignement hémorroïdaire et hématurie microscopique) non associées à une perte sanguine significative ;
- perte sanguine modérée ou sévère se manifestant sans site d'hémorragie interne, si elle est associée à :
 - soit : transfusion \geq 2 unités de sang et perte \geq 1 unité par semaine ou chute de l'hématocrite \geq 20 %,
 - soit : hémocrite < 0,30 et perte sanguine \geq 1 unité par semaine et chute de l'hématocrite > 20 %.

La classification de Fihn (1993)

Hémorragie mineure : sans coût ou conséquence médicale (ex : saignements de nez légers, bleus, saignements hémorroïdaires légers, hématurie microscopique).

Hémorragie sérieuse : nécessite un traitement ou une évaluation médicale (ex. : hémorragie gastro-intestinale évidente, hémorragie gastro-intestinale occulte [radio ou endoscopie], hématurie ayant entraîné une cystoscopie ou une urographie IV ou ayant duré > 2 jours, hémoptysie) ou une transfusion sanguine \leq 2 unités.

Hémorragie menaçant le pronostic vital : entraînant un arrêt cardio-respiratoire, une intervention chirurgicale ou endovasculaire, ou des séquelles irréversibles (telles que : infarctus myocardique, déficit neurologique consécutif à une hémorragie intracérébrale ou hémothorax massif) ou hémorragie entraînant au moins 2 des conséquences suivantes : perte d'au moins 3 unités de sang, PAS < 90 mmHg ou anémie critique (hémocrite \leq 20 %).

Hémorragie fatale : entraînant directement le décès.

Classification de la Fédération Italienne des Cliniques des Anticoagulants (Palareti, 2000, Pengo, 2001)

Hémorragie majeure : fatale ; intracrânienne (documentée par imagerie) ; oculaire (avec cécité) ; articulaire ; rétro-péritonéale ; si intervention chirurgicale ou endovasculaire nécessaire pour l'arrêter ; baisse de l'hémoglobine \geq 2 g/dl et/ou nécessité d'une transfusion sanguine \geq 2 unités.

Hémorragie mineure : toutes les hémorragies non majeures. Ne sont pas pris en compte les contusions légères et ecchymoses, les épistaxis s'arrêtant spontanément sans visite aux urgences ni nécessité d'un tamponnement, les saignements hémorroïdaires occasionnels, l'hématurie microscopique.

Classification du sous-comité « Contrôle de l'anticoagulation » de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) (Schulman, 2005)

Hémorragie majeure :

- hémorragie fatale ;
- hémorragie symptomatique dans une zone ou un organe critique, telle que : intracrânienne, intraspinal, intraocu-

laire, rétropéritonéale, intra-articulaire, péricardique, ou intramusculaire avec syndrome de compartiment ;

– hémorragie entraînant chute de l'hémoglobine ≥ 2 g/dL ou conduisant à transfuser ≥ 2 unités de sang total ou de concentrés érythrocytaires.

Hémorragie mineure : toutes les hémorragies non majeures.

D'autres publications (Makris, 2001, van Latum 1995, van der Meer 1993, van der Meer 1996, Schulman 2003, Beyth 1998, Kuijer 1999, Copland 2001, Prandoni 2002) ont cherché à préciser ces notions de gravité des hémorragies :

– Les hémorragies fatales y sont, ou non, séparées des hémorragies majeures.

– Les hémorragies majeures y sont caractérisées :

- par leur localisation : intracrânienne, rétropéritonéale, intraoculaire (sauf conjonctive), hématome spontané du muscle associé à un syndrome de compartiment, hémorragie des muscles et articulations, impliquant le système nerveux central ;

- par leurs conséquences : menaçant le pronostic vital, nécessitant une transfusion (parfois précisée : ≥ 4 unités de sang en moins de 48 heures, ≥ 2 unités de concentrés érythrocytaires, au moins 2 unités de sang), chirurgie ou hospitalisation, nécessitant une procédure invasive pour hémostase, saignement actif de n'importe quel orifice associé à une PAS ≤ 90 mmHg, oligurie, chute de l'hémoglobine > 2 g/dL, entraînant un handicap fonctionnel permanent quel que soit son degré, entraînant l'arrêt définitif du traitement, altérant la vue ou l'ouïe ;

- par leur volume : perte ≥ 2 unités de sang en 7 jours ou moins, associée à une diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL.

– La notion d'hémorragies intermédiaires a été utilisée pour des hémorragies notifiées séparément des questionnaires de routine, car plus manifestes que les épisodes mineurs, sans pour autant correspondre à des hémorragies majeures : hématurie macroscopique, hématomes importants, saignements de nez prolongés.

– Les hémorragies mineures sont le plus souvent définies par défaut par rapport aux hémorragies majeures. Une étude les caractérise un peu plus précisément : hématomes, épistaxis, rectorragies, urines hématiques. Une revue les décrit comme les épisodes hémorragiques sans coût ou conséquence (Schulman, 2003).

Conclusion

Dans une perspective pratique pour la prise en charge des patients sous AVK, les hémorragies ont été classées en « graves » sur la base des critères retenus dans les diverses classifications et non graves, par défaut.

Hémorragie non grave

Nous n'avons pu identifier aucune étude s'intéressant particulièrement aux événements hémorragiques mineurs. Ainsi, concernant les situations hémorragiques mineures survenant sous AVK, aucune donnée de la littérature ne permet de proposer clairement une attitude plus qu'une autre. Les diverses recommandations internationales proposent d'utiliser la vitamine K orale à la dose de 5 à 10 mg et l'arrêt des AVK. L'objectif est de ramener l'INR en zone thérapeutique sans induire de résistance secondaire aux AVK. Aucune donnée ne permet d'évaluer l'indication d'une hospitalisation systématique.

Conclusion

Il n'existe aucune donnée de la littérature concernant la conduite à tenir en cas d'hémorragies non graves, dont la prise en charge rejoint celle d'un surdosage lorsqu'il existe.

Hémorragie grave

Moyens médicamenteux en cas d'hémorragie grave

Concentré de complexe prothrombique (CCP, aussi appelé PPSB [tableau I])

Données disponibles

Les études portant sur l'effet des CCP sur l'INR des patients traités par AVK au long cours sont :

– 4 études observationnelles prospectives (Evans 2001, Preston 2002, Lubetsky 2004, Vigue 2007) et une série rétrospective (Lankiewicz, 2006) ;

– 2 études comparant différentes doses de CCP (Yasaka 2005, van Art 2006).

Résultats

Les populations de patients inclus sont hétérogènes, mélangeant surdosage en AVK et traitement équilibré.

Efficacité

Dans la série prospective de Preston (2002) (n = 42), l'administration de CCP permet d'obtenir une antagonisation complète de l'INR (INR < 2) chez tous les patients, 20 minutes après traitement (INR $< 1,3$ dans 79 % des cas).

Dans la série rétrospective de Lankiewicz (2006) concernant 58 patients traités par warfarine, l'administration de CCP permet de ramener l'INR 1 heure après traitement à des valeurs < 2 dans 97 % des cas (INR médian 1,3 [0,9-5,7] après 1 heure *versus* 3,8 [1,4-52,8] initial). Seuls 76 % des patients avaient un INR inférieur à 1,5 mais la proportion de patients non surdosés n'est pas précisée.

Tableau I. Moyens médicamenteux en cas d'hémorragie grave : CCP

Auteurs Année Pays	Population incluse	Traitement	Facteurs étudiés	Résultats	Niveau de preuve
Lankiewicz 2006 États-Unis	n = 58 Warfarine, INR > 2, saignement actif ou chirurgie urgente → population hétérogène avec et sans surdosage	25-50 UI/kg Proplex-T® (Baxter) + vit. K, iv ou sc	INR t0 avant traitement INR t1 après traitement (< 1 h) Taux de correction INR < 2 Taux de correction INR < 1,5	t0 : moy 11,7 méd 3,8 (1,4-52,8) t1 : moy 1,4 méd 1,3 (0,9-5,7) < 2 : 56 patients, 97 % < 1,5 : 44 patients, 76 %	4
Vigué 2007 France	n = 18 hémorragie intracrânienne avec indication chirurgicale	CCP Kaskadil® (20 UI/kg en bolus iv en 3 min + vit. K 5 mg entérale Objectif : INR < 1,5	t0 : INR avant traitement t3 : INR à 3 min t6-12 : INR à 6-12 h	t0 : 4 ± 1,6 (moy) 50 % > 3,5 t3 : 1,2 ± 0,2 100 % < 1,5 t6-12 : 1,3 ± 0,3 28 % > 1,5 avec vit K non donnée	4
Preston 2002 Royaume-Uni	n = 42 Antagonisation nécessaire en urgence → population hétérogène, avec (n = 22) et sans (n = 20) surdosage	CCP Beriplex® (Adventis) Dose fonction de l'INR + vit. K iv	INR à t0, 20, 60, 120 min	t0 : INR 3,98 (2-27,6) t20 : < 1,3 : 79 % soit 33/42 1,3-1,9 : 21 % soit 9/42	4
Lubetsky 2004 Israël et Russie	n = 20 Grp I : saignement majeur et INR > 5, n = 10, INR = 5 ± 2,8 Grp II : chirurgie urgente et INR > 3, n = 10 INR = 7,1 ± 2,5	CCP Octaplex® (octapharma) 25-50 UI/kg ± vit K	INR à t0 et INR à 10 min Evaluation de la réponse : bonne, modérée, nulle, selon l'arrêt du saignement et la baisse de l'INR	t0 : 6,1 ± 2,8 (2,1-12,8) A 10 min : 1,5 ± 0,3 (1-2,1) Grp II : 8 bonnes, 2 modérées	4
Yasaka 2005 Japon	Prospective n = 42, hémorragie majeure ou indication chirurgicale urgente	CCP : CCP-HT Nichiyaku ± vit K -Grp I : 200 UI CCP n = 6 -Grp II : 500 UI n = 30 -Grp III : 1 000 à 1 500 UI n = 6	INR t0 t10 min	I : t0 : 3,34 (2,06-5,08) t10 min : 1,85(1,23-2,43) p < 0,05 II : t0 : 2,49 (1,54-10) t10 min : 1,19(0,87-1,55) p < 0,05 III : t0 : 2,33 (1,96-4) t10 min : 0,96(0,87-1,24) p < 0,05	2
van-Aart 2006 Hollande	Prospective randomisée contrôlée n = 93, hémorragie majeure ou indication chirurgicale urgente	Vit K 10 mg IV + CCP Cofact® (avec 2 doses) : - Grp I : dose fixe, 500 UI n = 47 - Grp II : dose selon poids, INR initial et INR cible, n = 46	Nombre de patients atteignant l'INR cible à 15 min.	I : 43 % II : 89 % p < 0,001	2

Dans la série prospective de Lubetsky (2004) portant sur 20 patients traités par AVK au long cours, l'administration de CCP permet une baisse rapide en 10 minutes de l'INR de $6,1 \pm 2$ à $1,5 \pm 0,3$. Une bonne réponse clinique est notée dans 85 % des cas (arrêt du saignement).

Dans l'étude prospective observationnelle de Vigué (2007) portant sur 18 patients traités par AVK (INR = $4 \pm 1,6$) et présentant une hémorragie intracrânienne, l'administration en bolus de concentrés de complexes prothrombiniques permet l'antagonisation totale (INR = $1,2 \pm 0,2$) des AVK en 3 minutes dans 100 % des cas.

Dans la série prospective de Yasaka (2005), l'INR est significativement réduit 10 minutes après antagonisation, que le CCP soit utilisé seul (1,36 *versus* 6,23) ou en association à la vitamine K (1,13 *versus* 2,7).

Dans la série prospective d'Evans (2001), l'INR est normalisé (1,1 *versus* > 20) 10 minutes après antagonisation, Un arrêt du saignement est noté dans 100 % des cas.

Effets secondaires

Dans la série prospective de Preston (2002), aucun accident thrombotique et aucune CIVD biologique ne sont rapportés.

Dans la série prospective de Lubetsky (2004), aucun accident thrombotique n'est rapporté.

Dans la série prospective de Vigué (2007), aucun accident thrombotique et aucune CIVD biologique ne sont rapportés.

Aucun cas de thrombopénie immunoallergique à l'héparine n'a été rapporté.

Mode d'administration et posologie

Les posologies sont exprimées en unités de facteur IX.

Dans la série prospective de Preston, les posologies vont de 25 à 50 UI/kg sans différence dans la réponse de l'INR.

Dans la série prospective de Yasaka (2005), la posologie est de 25 UI/kg.

Dans la série rétrospective de Lankiewicz (2006), la posologie va de 25 à 50 UI/kg.

Dans la série prospective prospective de Lubetsky (2004), la posologie va de 23 à 31 UI/kg.

Dans la série prospective d'Evans (2001), la posologie est de 30 UI/kg.

Dans la série prospective de Vigué (2007), la posologie est de 20 UI/kg.

Dans l'étude de rétrospective cas-témoins de Cartmill (2000), la posologie est de 50 UI/kg.

Dans toutes les études, l'administration se fait en 10 minutes, excepté dans celle de Vigué (2007), où elle se fait en 3 minutes.

Les études comparant différentes doses de CCP ont montré un effet proportionnel à la dose et un effet plus important

pour les doses adaptées au poids par comparaison aux doses fixes (Yasaka 2005, van Aart 2006). L'étude de Yasaka a testé différentes doses de CCP. Pour des doses allant de 18 à 26 UI/kg, l'INR passe de 2,33 à 0,96. Pour des doses moyennes de 8,8 UI/kg, l'INR passe de 2,49 à 1,19. Pour des doses de 3,3 UI/kg, l'INR passe de 3,24 à 1,85. Dans l'étude de van Art (2006), l'adaptation au poids permet un retour dans l'INR cible dans 89 % des cas, *versus* 43 % en cas de dose fixe.

Limites méthodologiques

Elles sont communes à toutes les études sélectionnées. Il s'agit souvent de publications de cohortes sans randomisation et sans groupe contrôle. Le nombre de patients par cohorte est faible, entre 10 et 93. Les populations sont hétérogènes (type de saignement, population médicale ou chirurgicale), et les valeurs de l'INR à la prise en charge sont variables (surdosage ou zone thérapeutique). Les produits employés sont différents dans la littérature.

Conclusion

En ce qui concerne le traitement des hémorragies graves, toutes les études disponibles, malgré des diversités méthodologiques importantes, démontrent l'efficacité des concentrés de complexe prothrombiniques (CCP) pour normaliser en quelques minutes l'INR. La posologie idéale de CCP n'est pas clairement déterminée. L'intérêt d'une adaptation à la valeur de l'INR n'est pas établi. Néanmoins des posologies supérieures à 25 UI/kg ne semblent pas pertinentes (niveau 4). Il n'existe aucune publication datant des 20 dernières années rapportant un effet secondaire thrombotique suite à l'utilisation du CCP.

Plasma frais congelé

Données disponibles (*tableau II*) : 1 étude randomisée contrôlée, 1 étude rétrospective de cohorte et 1 étude rétrospective cas-témoins ont été sélectionnées.

Résultats

Efficacité

Dans l'étude randomisée contrôlée de Yiu (2006), dans une situation de saignement mineur, l'administration de plasma est significativement supérieure à la vitamine K seule en termes de correction d'INR à la 6^e heure (2,75 *versus* 3,44). Dans l'étude rétrospective de Lee (2006), l'administration de plasma permet d'obtenir un délai de normalisation moyen de l'INR (INR < 1,2) de 30 heures.

Dans l'étude cas-témoins rétrospective d'Ivascu (2005), l'administration de plasma dans le cadre d'une procédure écrite et standardisée permet de diminuer significativement le délai d'antagonisation (1,9 heure *versus* 4,2 heures), la progression scanographique de l'hémorragie intracrâ-

Tableau II. Moyens médicamenteux en cas d'hémorragie grave : plasma frais congelé

Auteur, pays année	Type d'étude, population incluse, n, durée	Interventions, n	Critères de jugement principal et secondaire	Résultat et signification	Niveau de preuve
Lee 2006 États-Unis	Série de cas rétrospective 44 patients Inclusion : HIC sous warfarine et suivi scanographique Exclusion : hématome sous ou extradural, traumatisme, infarctus hémorragique, malformation Durée = 6 ans	Administration de plasma ± vit. K	Délai admission-début administration Délai admission-fin administration Délai admission-normalisation de l'INR (INR < 1,2) Volume de l'hématome État respiratoire	Délai admission-début administration 3 heures (1,5-4) Délai admission-fin administration 9-25 heures (5-11,5) Délai admission-normalisation de l'INR (INR < 1,2) 30 heures (11-48) Absence de corrélation entre augmentation du volume de l'hématome et délai de correction de l'INR État respiratoire 10/44 patients défaillance respiratoire	4
Yiu 2006 Chine	RCT monocentrique 102 patients Inclusion : prothèse valvulaire mécanique sous warfarine et INR entre 4 et 7 Exclusion : saignement majeur Durée = 2 ans	Vit K IV 1 mg = 57 Plasma = 45 Dans les 2 cas, diminution de la dose de warfarine de 0,25 mg	Survenue d'un saignement majeur, d'accident thrombotique ou d'effet indésirable de l'administration de vitamine K INR à H6 et 1 semaine	Aucun saignement majeur ou accident thromboembolique Différence significative INR à H6 entre vitamine K et plasma 3,44 versus 2,75, $p < 0,01$ Pas de différence significative INR à 1 semaine entre vitamine K et plasma 2,7 versus 2,56, $p = 0,41$	1
Ivascu 2005 États-Unis	Étude rétrospective et prospective cas-témoins contrôlée 82 patients Inclusion : traumatisme crânien et traitement par warfarine Durée = 1 an	Protocole spécifique de prise en charge : -TC sous warfarine -TDM en urgence -Si lésion : plasma 4 culots + vit K IV 10 mg = 19 Cohorte non spé. = 35 Cohorte historique = 22	Délai admission-réversion Progression de l'ICH Mortalité	Différence significative délai admission-réversion cohorte historique/protocole 4,2-4,3 versus 1,9, $p < 0,0001$ Différence significative progression ICH cohorte historique-protocole 40 % versus 11 %, $p < 0,001$ Différence significative mortalité cohorte historique-protocole 50 % versus 10 %, $p < 0,001$	3

nienne (11 % versus 40 %) et de réduire la mortalité (10 % versus 50 %).

Effets secondaires

Dans l'étude rétrospective de Lee (2006), 10/44 patients ont développé une défaillance respiratoire.

Mode d'administration et posologie

Les modalités d'administration et les posologies n'ont pas été définies dans les études. Dans l'étude rétrospective de Lee (2006), le délai moyen d'administration de plasma est de 9,25 heures.

Limites méthodologiques

Ces études sont peu convaincantes méthodologiquement. L'étude randomisée de Yiu (2006) n'inclut que des saignements mineurs. Les deux autres études sont rétrospectives. La quantité de plasma administrée est variable et inconsamment rapportée.

Les recommandations de bonne pratique de l'Afssaps (2002) ont précisé les indications du plasma frais congelé (PFC) :

« L'apport de PFC se limite aux situations où l'apport d'un volume liquidien est utile (choc hémorragique) ou en cas d'absence de disponibilité du concentré complexe prothrombinique. Contrairement au concentré de complexe prothrombinique qui apporte les facteurs nécessaires sous un très faible volume (< 100 mL), la correction de l'INR par le PFC nécessite de grands volumes et expose donc au risque de surcharge vasculaire, notamment chez les porteurs de prothèse valvulaire ou d'autres cardiopathies nécessitant le recours aux AVK. Un volume de 5 à 8 mL par kg est habituellement recommandé pour antagoniser l'effet des AVK, mais ce volume semble insuffisant et plusieurs études suggèrent que 30 à 40 mL par kg sont plus souvent nécessaires, ce qui renforce encore la nécessité de prudence quant au risque de surcharge vasculaire ».

Conclusion

Les études démontrent le peu d'efficacité du plasma dans l'antagonisation des AVK (niveau 3). Le délai d'antagonisation est élevé, et l'efficacité médiocre. La survenue d'effet secondaire liée à l'apport volumique important est fréquente.

Comparaison des CCP et des plasmas frais congelés

Données disponibles

Les études comparant l'efficacité des CCP et du plasma chez les patients traités par AVK au long cours en absence de surdosage sont peu nombreuses et de qualité méthodologique médiocre :

– 1 essai prospectif randomisé contrôlé (Boullis 1999) ;

– 1 étude avec témoins historiques (Cartmill 2000) ;
– 3 études de cohortes (Fredriksson 1992, Makris 1997, Huttner 2006).

Les études comparatives ne concernant que les surdosages n'ont pas été prises en compte.

Résultats (tableau III)

Efficacité

Dans l'étude randomisée contrôlée (n = 13) de Boullis (1999), l'administration de CCP associé au plasma est significativement supérieure au plasma seul en termes de vitesse de correction d'INR (0,6/heure versus 0,18/heure), de délai de correction (INR < 1,3) (2,9 heures versus 8,9 heures).

Dans l'étude de cohorte prospective de Makris (1997) l'administration de CCP est supérieure au plasma en termes de correction moyenne (INR 1,3 versus 2,3), sans qu'une significativité statistique soit évoquée.

Dans l'étude cas-témoins rétrospective de Cartmill (2000) l'administration de CCP est supérieure au plasma en termes d'intensité de correction 15 minutes après antagonisation (INR 1,32 versus 2,3), de vitesse de correction (41 minutes versus 115 minutes) sans qu'une significativité statistique soit évoquée.

Dans l'étude cas-témoins rétrospective de Fredriksson (1992), l'administration de CCP en cas d'hémorragie intracrânienne (HIC) est significativement supérieure au plasma en termes d'intensité de correction (TP 63 % versus 33 %), de vitesse de correction du TP (13 % h versus 2 % h). Des résultats similaires ont été rapportés par Huttner (2006).

Effets secondaires

Dans l'étude randomisée contrôlée de Boullis (1999), aucun accident thrombotique n'est rapporté. En revanche, 5/8 patients recevant du plasma ont développé une défaillance respiratoire, contre aucun dans le groupe recevant un CCP.

Limites méthodologiques

Ces études sont peu convaincantes méthodologiquement. La publication randomisée de Boullis (1999) n'inclut que 13 patients.

Conclusion

Chez les patients traités par AVK au long cours et en absence de surdosage, les CCP permettent une correction de l'INR plus rapide et complète que le plasma (niveau 3).

Comparaison des CCP à la vitamine K seule

Données disponibles

Les études comparant l'efficacité des concentrés de complexes prothrombiniques et de la vitamine K chez les pa-

Tableau III. Moyens médicamenteux en cas d'hémorragie grave : comparaison CCP-plasma frais congelé

Auteur Année Pays	Type d'étude	Inclusion	Intervention	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve
Makris 1997 Royaume-Uni	Étude prospective de cohorte	41 patients Inclusion : indication à une réversion immédiate de l'anticoagulation (warfarine) durée = 2 ans	Administration de CCP = 29 Administration de plasma = 12	INR moyen après antagonisation	Différence significative CCP versus plasma INR moyen, 1,3 versus 2,3	2
Boulis 1999 États-Unis	Prospective randomisée sans aveugle, monocentrique	Hémorragie intracrânienne confirmée en TDM sous AVK avec TQ > 17s	C : PFC+CCP (Konyne, Bayer) + vitamine K n = 5 P : PFC + vitamine K n = 8	- Délai de correction pour INR 1,3 - Taux de correction : delta d'INR/délai - Volume de PFC	- Délai : 2,95 ± 0,46 versus 8,9 ± 1,51 h p < 0,01 - Tx : 0,63 ± 0,18 versus 0,18 ± 0,03 p < 0,01 - Volume : 399 ± 271 versus 2712 ± 346 mL p < 0,0007	2
Cartmill 2000 Royaume-Uni	Cas-témoins monocentrique	Hémorragie intracrânienne sous AVK	C : CCP (factor Ixa-BPL Bioproduct laboratory)+ vitamine K n = 6 P : PFC+ vitamine K n = 6	- Taux de correction pour INR < 1,5 - Délai avant fin du traitement	- Tx : 6/6 versus 1/6 p < 0,001 INR 4,86 (1,32 versus 5,32) (2,3 -Délai : 41 (30-60) versus 115 (60-180)s p < 0,001	3
Fredriksson 1992 Suède	Rétrospective monocentrique	Hémorragie intracrânienne sous AVK Ayant reçu de la vitamine K IV et des CCP ou PFC	CCP : n = 10 PFC : n = 7	- INR final - Délai de correction - Taux de correction : delta du TP/délai	- INR 2,83 (2,14-4,72) (1,22 versus 2,97 (2,03-4,72) (1,74 p < 0,05 - Délai : 4,8 heures versus 7,3 heures 13 ± 6,7 versus 2,8 ± 1,4 p < 0,001	4
Hutner 2006 Allemagne	Rétrospective monocentrique	Hémorragie intracrânienne confirmée en TDM sous AVK avec INR > 1,5	I : CCP ± PFC ± vitamine K n = 31 II : PFC ± vitamine K n = 18 III : vitamine K n = 6	Secondaire : Correction d'INR < 1,5 en < 2 heures	I : 26/31 83,8 % II : 7/18 38,8 % III : 0/6 0 % p < 0,01	4

Tableau IV. Moyens médicamenteux en cas d'hémorragie grave : comparaison CCP – vitamine K

Auteur Année Pays	Type d'étude	Population étudiée	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve
Yasaka 2003 Japon	Prospective observationnelle	n = 17, hémorragie majeure : - Grp I : CCP + vitamine K n = 11 - Grp II : CCP n = 2 - Grp III : vitamine K, n = 4	Variation d'INR : à t0, à 10 min, à 24 heures	I : t0 : 2,7 (2,26- > 10) (méd) t10 min : 1,13 (0,91-1,36) p < 0,01 24 heures : 1,06 ns II : t0 : 6,23 t10 min : 1,36 24 heures : 2,07 III : t0 : 2,69 (2,03-3,31) t10 min : idem ns 24 heures : 1,28 (1,25-1,44) p = 0,07	2
Huttner 2006 Allemagne	Voir <i>tableau III</i>				4

tients traités par AVK au long cours en absence de surdosage sont :

- 1 étude prospective observationnelle (Yasaka 2003) ;
- 1 étude rétrospective de cohorte (Hunter 2006).

Résultats (tableau IV)

Yasaka (2003) a comparé l'effet sur la correction de l'INR de 3 traitements : CCP, seuls ou associés à de la vitamine K, et vitamine K seule. Le recours aux CCP permet une correction plus rapide de l'INR.

L'étude rétrospective de cohorte de Huttner (2006) a observé que la baisse de l'INR pour des valeurs < 1,5 en moins de 2 heures était possible dans 84 % des cas avec l'administration de CCP, mais n'était pas atteinte avec l'administration de vitamine K seule.

Conclusion

Chez les patients traités par AVK au long cours et en absence de surdosage, les CCP permettent une correction de l'INR plus rapide et plus importante que la vitamine K.

Facteur VII activé recombinant (Novoseven®)

Données disponibles (tableau V)

Quatre séries de cas et 1 étude expérimentale animale ont été sélectionnées.

Résultats

Efficacité

Dans l'étude de Deveras (2002), l'utilisation du rFVIIa ne permet un retour à un INR < 1,5 que dans 15 % des cas. L'utilisation de dose allant de 14 à 90 µg/kg et des INR de départ variables rendent l'interprétation de ces résultats difficile.

Dans l'étude de Lin (2003), l'utilisation du rFVIIa permet une correction complète (INR < 1,5) à la 2^e heure et permet

la réalisation d'une neurochirurgie. Tous les patients reçoivent de façon concomitante du plasma. Deux patients reçoivent une dose supplémentaire en peropératoire.

L'étude de Freeman (2004) met en évidence une réversion complète de l'antagonisation après une dose de rFVIIa associée à l'administration de plasma. Seul 1 patient sur 7 est surdosé en AVK.

Dans l'étude de Dager (2006), l'administration de 1,2 mg permet de reverser totalement l'INR (2,8 *versus* 1,07), sans effet secondaire

L'étude expérimentale animale de Dickneite (2007) est la seule étude à comparer le rFVIIa et le CCP. Ces deux produits permettent de corriger rapidement le taux de prothrombine, mais le CCP réduit le temps et le volume de saignement plus efficacement que le rFVIIa.

Limites méthodologiques

Les 4 études cliniques, sont des séries de cas sans comparaison. Aucune étude de dose n'est réalisée.

La seule étude comparative est une étude expérimentale animale utilisant un AVK non disponible en France (phéno-coumarol).

Conclusion

Le rFVIIa semble être efficace dans la réduction de l'INR chez les patients sous warfarine (niveau 4). Ni l'intensité de cette correction, ni sa durée, ni la dose optimale de rFVIIa ne sont connues.

Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave

Données disponibles

Les études portent essentiellement sur la prise en charge des hémorragies intracrâniennes (HIC) sous anticoagulants, traumatiques ou non.

Tableau V. Moyens médicamenteux en cas d'hémorragie grave : rFVIIa

Auteur, pays année	Type d'étude, population incluse, n, durée	Interventions, n	Critères de jugement principal et secondaire	Résultats et signification	Niveau de preuve
Deveras 2002 États-Unis	Série de cas 13 patients Inclusion : INR > 10 ou hémorragie sous warfarine ou nécessité d'une procédure interventionnelle durée = 2 ans	Administration de facteur VII activé en 5 min Dose de 10 à 90 µg/kg	INR avant et immédiatement après	Succès clinique % INR < 1,5 = 15 % (2/13)	4
Lin 2003 États-Unis	Série de cas 4 patients Inclusion : HIC sous AVK durée = 1 an	Administration de facteur VII activé en 5 min Dose de 16 à 22 µg/kg Administration concomitante de plasma Nouvelle coadministration en post-opératoire	INR avant et immédiatement après Effet secondaire	% INR < 1,5 à H2 = 100 % pas d'événement thrombotique	4
Freeman 2004 États-Unis	Série de cas 7 patients Inclusion : HIC sous AVK durée = 1 an	Administration de facteur VII activé en 5 min Dose de 60 µg/kg Administration de plasma	INR avant et après GOS (<i>Glasgow outcome scale</i>)	INR avant et après 2,07 versus 1,08 GOS à 6 mois GOS 1-2 = 28 % GOS 3 = 72 %	4
Dager 2006 États-Unis	Série de cas prospective 16 patients Inclusion : saignement majeur sous warfarine durée = 1 an	Administration de facteur VII activé 1,2 mg (16,3 µg/kg)	INR avant et après	Différence INR avant et après antagonisation 2,8 versus 1,07, p < 0,001	4
Dickneite 2006 Allemagne	Étude expérimentale animale, ouverte, traitement versus placebo Inclusion : modèle de rat anticoagulé (phenprocoumon)	Administration de facteur VII activé (100 µg/kg) : gpe FVII Administration de CCP (50UI/kg) : groupe CCP Administration de sérum salé : groupe placebo	TP avant et après administration	Normalisation du TP dans groupe FVII et CCP Normalisation du TP moindre dans groupe FVII que dans groupe CCP en cas d'anticoagulation préalable plus prolongée	2

La série de cas rétrospective de Yasaka (2003) met en évidence qu'un INR > 2 dans les 24 heures suivant l'apparition de l'HIC est un facteur de risque indépendant de majoration du volume de l'HIC (niveau de preuve 4).

Dans l'étude prospective de cohorte de Flibotte (2004), il n'existe pas de différence significative du volume initial de l'HIC non traumatique entre les patients sans et avec warfarine. En revanche, il existe une différence significative en termes d'expansion de l'hématome dans les heures suivant le diagnostic entre les patients sans et avec AVK (OR 6,2, 1,7-22,9).

Conclusion

Les publications portant sur les modalités de prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse des hémorragies graves sous AVK sont peu nombreuses et hétérogènes. L'événement le plus étudié est l'hémorragie intracrânienne (HIC), archétype de l'hémorragie grave. Sur la base de ces

études, le groupe de travail recommande l'utilisation des CCP associés à la vitamine K dans les délais les plus brefs suivant le diagnostic d'hémorragie grave. Cette recommandation justifie l'existence de procédures pour la prise en charge de ces patients, permettant d'accélérer l'accès aux moyens de diagnostic (ex. : imagerie), et aux techniques hémostatiques non médicamenteuses (chirurgie, embolisation, etc.), la délivrance des médicaments et la surveillance de l'INR.

Conduite à tenir chez le patient victime d'un traumatisme

Données disponibles (tableau VI)

Cinq études, une série prospective (Cohen 2006) et 4 études rétrospectives (Wojcik 2001, Karni 2001, Gittleman 2005, Ivascu 2005), ont été retenues.

Tableau VI. Conduite à tenir chez le patient victime d'un traumatisme

Auteur, pays année	Type d'étude, population incluse, n, durée	Interventions, n	Critères de jugement principal et secondaire	Résultat et signification	Niveau de preuve
Cohen 2006 États-Unis	Série de cas prospective (database) 126 patients Inclusion = traumatisme crânien sous warfarine (INR > 3) Durée = 3 ans	Trauma sévère, GCS < 8, n = 49 Trauma léger, GCS 13-15, n = 77	Lésions cérébrales Prise en charge Morbimortalité Évolution et suivi en cas de trauma léger	GCS < 8 Mortalité = 88 % GOS entre 3 et 4 pour les survivants TDM anormale = 100 % Chirurgie = 55 % GCS entre 13 et 15 Mortalité = 80 % GOS entre 2 et 4 pour les survivants TDM = 65 %, dont 35 % anormale Mortalité des patients non hospitalisés (26 %) = 89 % Mortalité des patients hospitalisés pour surveillance (74 %) = 84 %	2
Wojcik 2001 États-Unis	Étude rétrospective multicentrique cas-témoins 2 940 patients Inclusion = traumatisme sous warfarine	TC sous warfarine, n = 416 TC seul, n = 416 Pas de TC sous warfarine, n = 1 054 Pas de TC seul, n = 1 054	Données évolutives Mortalité Durée de séjour Statut fonctionnel	Mortalité, durée de séjour, statut fonctionnel : pas de différence significative entre warfarine et non-warfarine	3
Gittleman 2005 États-Unis	Série de cas rétrospective 89 patients Inclusion = traumatisme crânien sous warfarine et réalisation d'une TDM Durée = 5 ans		Corrélation GCS et HIC % GCS < 15 HIC + versus HIC - % IHC, GCS 15 versus < 15	Corrélation significative GCS et HIC $p < 0,001$ % GCS < 15, HIC + versus HIC - 100% versus 30 %, $p < 0,0001$ % IHC, GCS 15 versus < 15 0 % versus 34 %, $p < 0,0001$ si GCS < 15, RR d'IHC > 42 x	4
Ivascu 2005 États-Unis	Étude rétrospective et prospective cas-témoins contrôlée 82 patients Inclusion : traumatisme crânien et traitement par warfarine Durée = 1 an	Protocole spécifique de prise en charge : - TC sous warfarine - TDM en urgence - Si lésion : plasma 4 culots + vitamine K IV 10 mg = 19 Cohorte non spécifique = 35 Cohorte historique = 22	Délai admission-réversion Progression de l'ICH Mortalité	Différence significative délai admission-réversion cohorte historique/cohorte non spé-protoc 4,2-4,3 versus 1,9, $p < 0,0001$ Différence significative progression ICH cohorte historique-protocole : 40 % versus 11 %, $p < 0,001$ Différence significative mortalité cohorte historique-protocole 50 % versus 10 %, $p < 0,001$	3
Karni 2001 États-Unis	Étude rétrospective 273 patients Inclusion = traumatisme crânien avec ou sans AVK Durée = 2 ans	TC sans AVK = 257 TC sous AVK = 16	Critères évolutifs	GCS moyen à l'admission TC sans AVK, 13 TC sous AVK, 11 Mortalité à 30 jours TC sans AVK = 20 % TC sous AVK = 50 %	4

Résultats

La série prospective de Cohen (2006) s'intéresse aux patients (n = 126) sous warfarine présentant un traumatisme crânien. La mortalité des patients avec un score de Glasgow (GCS) < 8 est de 88 % contre 80 % si le GCS est entre 13 et 15. La tomodensitométrie (TDM) est anormale chez 100 % des patients avec GCS < 8 et chez 55 % des patients avec GCS entre 13 et 15. La mortalité des patients non hospitalisés (26 % de l'effectif) est de 89 %.

La grande étude rétrospective cas-témoins (n = 2 940) de Wojcik (2001) ne met pas évidence de différence significative dans l'évolution des patients traumatisés sous warfarine, sur le plan de la mortalité, de la durée de séjour et du statut fonctionnel, qu'il y ait traumatisme crânien ou non. La gravité du traumatisme n'est pas précisée.

La série de cas rétrospective de Gittleman (2005) s'intéresse aux patients sous warfarine présentant un traumatisme crânien avec TDM systématique (n = 89). Il existe une corrélation significative entre GCS et HIC (p < 0,001). Le risque relatif de survenue d'une HIC est de 44 si le GCS est < 15. Aucun patient présentant un GCS ≥ 15 ne présente une HIC.

Dans l'étude cas-témoins rétrospective (n = 82) d'Ivascu (2005), l'administration de plasma dans le cadre d'une procédure de soins écrite et standardisée permet de diminuer significativement le délai d'antagonisation (1,9 heure versus 4,2 heures), la progression scanographique de l'HIC (11 % versus 40 %) et la mortalité (10 % versus 50 %) en cas de traumatisme crânien.

Dans l'étude rétrospective cas-témoins de Karni (2001) portant sur 273 traumatismes crâniens chez des patients de plus de 65 ans, le GCS moyen est de 11 chez les patients sous AVK et de 13 chez les patients sans AVK. La mortalité est de 50 % chez les patients sous AVK et de 20 % chez les patients sans AVK.

Conclusion

La prise en charge globale des traumatismes sous AVK n'a été que peu étudiée.

Les conclusions du groupe de travail pour les patients victimes de traumatisme rejoignent celles retenues pour les hémorragies graves spontanées. L'importance de la surveillance neurologique, clinique et par imagerie, est rappelée en cas de traumatisme crânien.

Réintroduction des AVK après une hémorragie grave

Données disponibles

Deux recommandations européennes, 1 étude de modélisation, 1 méta-analyse, 2 séries de cas prospectifs et 2 études

rétrospectives ont été sélectionnées. Ces études concernent des patients présentant une hémorragie intracrânienne (HIC) sous AVK. Elles portent sur l'indication de la reprise des AVK au long cours, et le délai de celle-ci.

Résultats

Les recommandations de l'ESC (*European Society of Cardiology*) concernent la prise en charge des patients après chirurgie valvulaire (Vahanian 2007). Les auteurs recommandent d'évaluer précisément le rapport bénéfice-risque du traitement anticoagulant en cas d'hémorragie grave. Ils rappellent que CCP et vitamine K augmentent le risque thrombotique. Ils recommandent un arrêt d'une semaine du traitement anticoagulant en cas d'HIC.

Les recommandations de l'EUSI (*European Stroke Initiative*) soulignent l'importance de rediscuter l'indication du traitement anticoagulant après une hémorragie intracrânienne (Steiner 2006). Les auteurs recommandent une reprise des AVK après accident thromboembolique artériel en cas de prothèse valvulaire mécanique ou d'ACFA. Le délai de reprise de l'anticoagulation recommandé est de 10 à 14 jours.

L'étude d'Eckman (2003), au travers d'une méthodologie complexe, utilise un indice de qualité de vie, le QALY, et s'intéresse aux HIC sous AVK en cas d'ACFA. En cas d'HIC lobaire, le QALY est supérieur en cas de non-reprise des AVK (5,4 versus 3,5). En cas d'HIC profonde, le QALY est légèrement supérieur en cas de non reprise des AVK (7,8 versus 7,5). Les auteurs concluent que, uniquement dans ce dernier cas, en cas de haut risque thrombotique, on peut proposer la reprise des anticoagulants à long terme.

La méta-analyse de Cannegieter (1994) s'intéresse au risque hémorragique et thrombotique des PVM. L'incidence annuelle des événements thrombotiques sans AVK est de 4 %, sous AVK de 1 %. L'incidence des saignements majeurs est de 1,4 %. L'incidence d'HIC est de 0,5 %.

Leker (1998) rapporte une série de patients présentant une HIC sous AVK. Après antagonisation par administration de plasma, l'INR et le TCA sont maintenus > 1,5 par administration d'héparine intraveineuse. L'évolution scanographique ne met pas en évidence une augmentation de volume de l'hématome.

Babikian (1998) rapporte une série de patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique (PVM) présentant une HIC sous AVK. Les modalités d'antagonisation ne sont pas mentionnées. La durée moyenne d'arrêt des AVK est de 19 jours. Aucun accident thrombotique n'est noté.

Dans l'étude rétrospective de Wijdicks (1998), la durée moyenne d'arrêt des AVK est de 8 jours avec de très larges variations (2 jours à 3 mois) chez des patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques présentant une HIC sous

AVK. Les modalités d'antagonisation ne sont pas mentionnées. Aucun accident thrombotique n'est noté.

Dans l'étude rétrospective de Butler (1998), la durée moyenne d'arrêt des AVK est de 7 jours (0 à 19 jours) chez tous les patients. Aucun accident thrombotique précoce n'est noté chez les patients porteurs de PVM.

Limites méthodologiques

La méthodologie de l'étude d'Eckman (2003) est complexe mais semble robuste. Cette étude n'inclut que des HIC sous AVK pour ACFA non valvulaire.

Les recommandations de l'ESC et de l'EUSI s'appuient sur un consensus professionnel et sur des séries de cas.

Les autres études sont disparates. Il s'agit de publications de séries non randomisées sans groupe contrôle. Les modalités d'antagonisation sont mal précisées et les délais de réintroduction de l'anticoagulation sont très variables.

Conclusion

Les conclusions du groupe de travail sont en faveur d'une réévaluation systématique de l'indication du traitement par AVK à l'occasion de la survenue d'une hémorragie grave. Si l'indication est maintenue, la reprise de l'anticoagulation sera la plus rapide possible sitôt que l'hémorragie est jugée contrôlée. Dans le cas d'HIC, le délai (1 à 2 semaines) sera discuté individuellement. ■

Recommandations du groupe de travail

Conduite à tenir en cas d'hémorragies spontanées ou traumatiques

Comment classer les hémorragies en fonction de leur gravité ?

Une hémorragie grave, ou potentiellement grave, dans le cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'*au moins un* des critères suivants :

- hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
- instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc ;
- nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
- nécessité de transfusion de culots globulaires ;
- localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple :
 - hémorragie intracrânienne et intraspinale,
 - hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire,
 - hémothorax, hémo et rétropéritoine, hémopéricarde,
 - hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge,
 - hémorragie digestive aiguë,
 - hémarthrose.

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave.

Conduite à tenir en cas d'hémorragie non grave

Une prise en charge ambulatoire par le médecin traitant est recommandée si :

- l'environnement médico-social du patient le permet ;
- le type d'hémorragie le permet (ex. épistaxis rapidement contrôlable, etc.).

La mesure de l'INR en urgence est recommandée.

En cas de surdosage, les mêmes mesures de corrections de l'INR que celles décrites précédemment (chapitre II) sont recommandées.

Dans tous les cas, la prise en charge ultérieure dépend du type d'hémorragie et de la réponse aux premières mesures hémostatiques. L'absence de contrôle de l'hémorragie (durée, reprise, etc.) par les moyens usuels peut être considérée comme un critère de gravité, et est une indication à ce titre de prise en charge hospitalière pour une antagonisation rapide. La recherche de la cause du saignement doit être réalisée.

Médicaments utilisables en cas d'hémorragie grave

La vitamine K et les concentrés de complexes prothrombiques (CCP, aussi appelés PPSB, dont les deux spécialités commercialisées en France en mars 2008 sont Kaskadil[®] et Octaplex[®]) sont les moyens médicamenteux les plus appropriés. Les posologies des CCP sont exprimées en unités de facteur IX et celles de la vitamine K en mg.

Sauf en cas d'indisponibilité d'un CCP, il est recommandé de ne pas utiliser le plasma dans le seul but d'antagonisation des effets des AVK (grade B).

Il est recommandé de ne pas utiliser le facteur VII activé recombinant (eptacog alpha NovoSeven[®]) dans le but d'antagonisation des effets des AVK (grade C).

Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave

Une hémorragie grave nécessite une prise en charge hospitalière. L'existence de procédures organisationnelles pluridisciplinaires améliore la rapidité et la qualité de prise en charge (niveau de preuve 3). La formalisation de telles procédures est recommandée.

La nécessité d'un geste hémostatique chirurgical, endoscopique ou endovasculaire, doit être rapidement discutée avec les chirurgiens et les radiologues.

A l'admission du patient, il est recommandé de mesurer l'INR en urgence. La mise en route du traitement ne doit pas attendre le résultat de l'INR, s'il ne peut pas être obtenu rapidement. Si le délai prévisible pour obtenir le résultat est important (au-delà de 30 à 60 min), la réalisation d'un INR par microméthode au lit du patient est recommandée, sous réserve du respect des bonnes pratiques et de la réglementation applicables aux actes de biologie délocalisée.

En cas d'hémorragie grave, la restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1,5) doit être réalisée dans un délai le plus bref possible (quelques minutes).

Il est recommandé :

- d'arrêter l'AVK ;
- d'administrer en urgence du CCP et de la vitamine K (grade C) ;
- d'assurer simultanément le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (correction de l'hypovolémie, transfusion de culots globulaires si besoin, etc.).

En l'absence d'un circuit d'approvisionnement rapide, il est recommandé qu'il existe, en accord avec la pharmacie et dans le respect de la traçabilité, une réserve de quelques flacons de CCP dans les services hospitaliers concernés, notamment d'urgences, de réanimation et dans certains blocs opératoires.

Les modalités thérapeutiques suivantes sont recommandées :

– administration de CCP :

- si l'INR contemporain de l'hémorragie n'est pas disponible : administrer une dose de 25 UI/kg d'équivalent facteur IX, soit 1 ml/kg dans le cas d'utilisation de concentrés dosés à 25 U/ml de facteur IX (préparations disponibles en France) (grade C),

- si l'INR contemporain de l'hémorragie est disponible, la dose suivra les recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité utilisée ;

- vitesse d'injection : la vitesse d'injection intraveineuse préconisée par les fabricants est de 4 ml/min. Toutefois, des données préliminaires indiquent qu'une administration en bolus (3 minutes) permet d'obtenir le même taux de correction (proportion d'INR < 1,5) en seulement 3 minutes (niveau de preuve 4) ;

- administration de vitamine K : administration concomitante de 10 mg de vitamine K par voie orale ou intraveineuse lente, quel que soit l'INR de départ (grade C) ;

– contrôles biologiques :

- la réalisation d'un INR 30 minutes après administration du CCP est recommandée,

- si l'INR reste > 1,5, une administration complémentaire de CCP, adaptée à la valeur de l'INR et en suivant le RCP de la spécialité utilisée, est recommandée,

- la mesure de l'INR 6 à 8 heures plus tard, puis quotidiennement pendant la période critique, est recommandée.

Conduite à tenir chez le patient victime d'un traumatisme

Il est recommandé de mesurer l'INR en urgence et d'adopter la même conduite que celle définie au chapitre des hémorragies spontanées, graves ou non graves, suivant la nature du traumatisme.

En cas de traumatisme crânien, sont recommandées :

- l'hospitalisation systématique pour surveillance pendant au moins 24 heures ;
- la réalisation d'un scanner cérébral :
- immédiatement s'il existe une symptomatologie neurologique,
- dans un délai rapide (4 à 6 heures) dans les autres cas (grade C).

Réintroduction des AVK après une hémorragie grave

Si l'indication des AVK est maintenue et lorsque le saignement est contrôlé, un traitement par héparine non fractionnée (HNF) ou héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose curative (cf. chapitre gestion périopératoire des AVK, relais postopératoire) est recommandé, en parallèle de la reprise des AVK.

Il est recommandé que la réintroduction de l'anticoagulation se déroule en milieu hospitalier, sous surveillance clinique et biologique.

Les modalités sont fonction du siège de l'hémorragie et de l'indication des AVK.

Dans le cas d'une hémorragie intracrânienne

Chez un patient porteur d'une prothèse valvulaire mécanique (PVM) :

- l'existence d'une PVM impose la reprise d'une anticoagulation au long cours (grade A) ;
- une fenêtre thérapeutique de normocoagulation d'une à deux semaines est proposée (grade C) ;
- une discussion multidisciplinaire pour fixer la durée de cette fenêtre est souhaitable¹.

Chez un patient ayant une pathologie thromboembolique artérielle (arythmie complète par fibrillation auriculaire [ACFA]) : l'arrêt définitif du traitement anticoagulant en cas d'hémorragie intracrânienne à localisation hémisphérique et d'ACFA non valvulaire est recommandé (grade A).

Chez un patient ayant une MTEV :

- une fenêtre thérapeutique de normocoagulation d'une à deux semaines est proposée (grade C) ;
- une discussion multidisciplinaire pour fixer la durée de cette fenêtre est proposée ;
- en cas de pathologie thromboembolique datant de moins d'un mois, la mise en place d'un filtre cave est discutée.

Dans les autres cas d'hémorragies graves

Une fenêtre thérapeutique de 48 à 72 heures, à moduler en fonction du risque thromboembolique, est proposée.

La reprise de l'anticoagulation est d'autant plus précoce qu'un geste hémostatique (chirurgical, endoscopique ou endoluminal) a été réalisé et garantit une faible probabilité de récurrence.

¹ Le risque thrombotique des PVM en position mitrale, des PVM de 1^{re} génération, ou lorsque le patient est porteur de 2 PVM, est supérieur au risque des PVM en position aortique, mais il n'a jamais été étudié dans un contexte d'hémorragie intracrânienne.

Chirurgies ou actes invasifs

Anne Godier*, Gilles Pernod, Pierre Sié, pour le groupe de travail des recommandations

* Service d'anesthésie-réanimation, Hôtel-Dieu, 1, place du parvis de Notre Dame, 75004 Paris
<annegodier@invivo.edu>

L'arrêt préopératoire des AVK n'est pas indispensable pour tous les actes réalisés en chirurgie. De nombreuses procédures chirurgicales ou invasives exigent cependant une correction temporaire de l'hémostase. Dans ces cas, le relais des AVK par de l'héparine non fractionnée (HNF) ou une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) permet de réduire le risque thromboembolique. Ce relais n'est pas toujours nécessaire. Il s'associe à une augmentation du risque hémorragique postopératoire et à un allongement de la durée de séjour hospitalier dans le cas de l'HNF.

Il n'existe pas de consensus sur la gestion optimale de l'anticoagulation périopératoire des patients traités par AVK. Les données de la littérature sont peu nombreuses et de qualité médiocre. La gestion périopératoire du traitement anticoagulant doit prendre en compte les risques thromboemboliques et hémorragiques de chaque situation.

– En ce qui concerne la prise en charge des patients porteurs de valves mécaniques (PVM) cardiaques, le risque thromboembolique augmente dès que le traitement est modifié, et il est conditionné par la durée d'interruption du traitement anticoagulant. L'incidence annuelle des complications thromboemboliques graves à l'arrêt des AVK peut être évaluée à 4 % par an chez les patients porteurs de valves mécaniques d'ancienne génération (niveau de preuve 4). Elle est sans doute plus faible pour les valves de nouvelle génération, sans que les données disponibles de la littérature ne puissent préciser ce risque. L'incidence n'est pas uniforme et dépend de plusieurs facteurs de risque. Elle est plus faible en cas de valve en position aortique qu'en position mitrale (niveau de preuve 4), principale situation pour laquelle des complications thromboemboliques ont été décrites. Elle est plus élevée avec les prothèses d'ancienne génération, à cage ou à disque, plutôt qu'avec les prothèses double ailette.

Les patients à haut risque thromboembolique ont comme facteurs de risque : un antécédent d'accident vasculaire cérébral constitué ou transitoire datant de moins de 6 mois, la présence d'une prothèse valvulaire mitrale, d'une double valve ou d'une prothèse valvulaire aortique de première génération (cage, disque) et l'existence d'une fibrillation auriculaire (ACFA).

Les patients à risque thromboembolique modéré semblent être les patients porteurs d'une valve aortique à ailettes sans ACFA, sans antécédent d'accident vasculaire cérébral et sans autre facteur de risque thromboembolique.

Dans tous les cas, et quel que soit le type de valve mécanique, un relais pré et postopératoire des AVK par une héparine sera effectué. S'il n'est pas possible de tirer des conclusions définitives sur la valeur des différentes stratégies notamment en raison des faiblesses méthodologiques des études disponibles, les HBPM apparaissent comme au moins aussi efficaces, plus sûres et plus économiques que l'HNF (niveau de preuve 2).

– En l'absence d'anticoagulant, les patients porteurs d'une ACFA ont un risque moyen d'embolie systémique de 4 % par an. En fonction de l'association de facteurs de risque, le risque individuel varie de 1 à 20 %. En cas d'antécédent d'AVC, le risque est évalué autour de 12 % par an. Le risque de récurrence d'embolie d'origine cardiaque est d'environ 0,5 % par jour dans le premier mois suivant le premier épisode. L'anticoagulation réduit le risque embolique de 66 % pour les patients porteurs d'ACFA. On considère comme étant à risque faible une ACFA sans antécédent thromboembolique et sans valvulopathie, avec un score de CHADS strictement inférieur à 2.

Les patients en ACFA aux antécédents d'embolie cérébrale ou systémique sont considérés à haut risque thromboembolique. Ils nécessiteront un relais pré et postopératoire des AVK par une héparine.

– Sans traitement par AVK, le risque de récurrence après un accident thromboembolique veineux est majeur pendant le premier mois et décroît progressivement au cours du premier trimestre. Les AVK diminuent ce risque de 80 % au cours des 3 premiers mois. Au-delà, le risque de récurrence à l'arrêt des AVK diminue proportionnellement à la durée du traitement.

En l'absence de données spécifiques à la période postopératoire, le risque de récurrence lié à l'arrêt des AVK prescrits en raison d'un antécédent thromboembolique veineux est estimé à partir des données existantes en dehors de ce contexte : un mois après l'épisode de MTEV le risque de récurrence à l'arrêt des AVK est élevé, estimé entre 7 et 8,5 % contre moins de 4 % après 3 mois. Ce risque est donc à majorer par l'addition du risque thromboembolique propre à la période postopératoire.

Les patients à haut risque doivent bénéficier d'un relais pré et postopératoire des AVK par une héparine. Une étude a montré que l'adjonction d'un filtre de veine cave au traitement anticoagulant des thromboses veineuses proximales réduisait le risque d'embolie pulmonaire au 12^e jour, mais entraînait un accroissement des thromboses veineuses dans les mois suivants sans réduction de la mortalité à long terme. Les contre-indications au traitement anticoagulant apparaissent de façon consensuelle comme une indication à la pose endovasculaire d'un filtre de

veine cave. Mais la définition périopératoire de ces contre-indications reste à préciser.

En situation d'urgence et de risque hémorragique non programmé, la prise en charge d'un patient traité par AVK s'apparente à celle des situations hémorragiques, détaillée précédemment. En situation d'urgence chez les patients traités au long cours par AVK, l'administration de CCP permet une correction plus rapide de la coagulation que le plasma (niveau 3). En cas de mise en jeu du pronostic vital, leur administration en bolus permet une normalisation de la coagulation en 3 minutes. Les doses adaptées au poids du patient donnent de meilleurs résultats (niveau 2). Une dose unique est généralement suffisante. Elle doit être associée à l'administration de vitamine K. En préopératoire d'une chirurgie urgente, le plasma n'a pas de place pour la seule antagonisation des AVK.

Risque hémorragique des chirurgies et actes invasifs sous AVK

Le risque hémorragique lors d'un traitement par AVK augmente rapidement quand l'INR est > 4. Pour l'INR, la valeur de 1,5 est souvent retenue comme seuil en dessous duquel il n'y a pas de majoration des complications hémorragiques (Kearon & Hirsh 1997, White 1995, Hewitt 1997). Le seuil de 1,3 est aussi proposé. Pour la neurochirurgie, la valeur de 1 est préférée.

Le risque hémorragique per et postopératoire dépend du type de chirurgie.

Certaines chirurgies ou procédures invasives, responsables de saignements peu fréquents, de faible intensité ou aisément contrôlés, peuvent ainsi être réalisées chez des patients anticoagulés à taux thérapeutiques. Le traitement par AVK peut alors être poursuivi.

Les procédures à risque hémorragique modéré ou élevé nécessitent l'arrêt des AVK.

Douketis (2002) a proposé une classification des procédures suivant leur risque hémorragique (tableau I).

En ce qui concerne l'anesthésie loco-régionale, la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, en collaboration

avec la Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique et la Société Française de Médecine Physique et de Réadaptation a émis des recommandations, dont nous présentons les conclusions plutôt que d'exposer une revue exhaustive de la littérature :

- la réalisation d'une anesthésie péridurale ou d'une rachianesthésie chez un patient traité par AVK expose à un risque d'hématome périmédullaire et n'est pas recommandée ;
- en ce qui concerne les blocs périphériques des membres chez l'adulte les recommandations établies en mars 2003 sont les suivantes (question 10) :

« En cas de traitement anticoagulant et/ou antithrombotique, la survenue d'un hématome chez un patient sous traitement interférant avec l'hémostase après un bloc périphérique, quel qu'il soit, est exceptionnelle (D). L'imputabilité n'est pas toujours certaine. Dans les rares cas rapportés, l'évolution est le plus souvent favorable. L'hématome comporte trois risques : la reprise chirurgicale pour évacuation, la transfusion et la compression nerveuse. Le risque pourrait intuitivement être plus important en présence d'une anticoagulation efficace ou d'une association anticoagulant/antiagrégant et pour les blocs

Tableau I. Classification des procédures selon le risque hémorragique (Douketis 2002)

Haut risque	Risque modéré	Risque faible
Neurochirurgie	Chirurgie abdominale majeure	Chirurgie cutanée
Chirurgie cardiaque	Chirurgie thoracique majeure	Chirurgie de la cataracte
Chirurgie vasculaire majeure	Chirurgie orthopédique majeure	Cholécystectomie
Chirurgie carcinologique majeure	Chirurgie vitréenne et du globe oculaire	Cure de hernie
Prostatectomie, chirurgie vésicale	Mise en place d'un stimulateur cardiaque	Angiographie
Biopsie rénale		
Polypectomie endoscopique		

profonds comparativement aux blocs plus superficiels (consensus professionnel). La surveillance neurologique postopératoire doit tenir compte de la potentielle survenue d'une complication à type d'hématome (D). La mise en place d'un cathéter doit pouvoir être argumentée (D). » (Dans ce document, la gradation (D) correspond à un niveau de preuve 3).

Procédures chirurgicales ou invasives réalisables sans interruption des AVK

Certaines chirurgies ou procédures invasives, responsables de saignements peu fréquents, de faible intensité ou aisément contrôlés, peuvent être réalisées chez des patients anticoagulés à taux thérapeutiques. Le traitement par AVK peut donc être poursuivi.

Chirurgie cutanée

Données disponibles

Trois études de cohortes (Alcalay & Alcalay 2004, Ah-Weng 2003, Kargi 2002, Billingsley & Maloney 1997, Otley 1996) et 1 série de cas.

Résultats

Les résultats des analyses de cohortes sont présentés dans le tableau II.

L'analyse prospective d'une cohorte de 322 patients bénéficiant d'une chirurgie micrographique selon Mohs a observé que parmi les 12 patients ayant pris des AVK dans les

deux jours précédant la chirurgie, 5 (42 %) ont présenté un saignement peropératoire excessif, et 1 (8 %) a nécessité une reprise opératoire, versus 4 et 0,5 % dans le groupe contrôle respectivement (Billingsley & Maloney 1997).

Otley (1996) a réalisé une étude rétrospective de 653 patients bénéficiant d'une chirurgie cutanée. 127 recevaient un traitement par warfarine. En ce qui concerne la chirurgie micrographique selon Mohs, des complications modérées ou sévères du site opératoire ont été observées chez 2 (3 %) des 61 patients ayant interrompu l'anticoagulation et 2 (1 %) des 165 patients contrôles, mais chez aucun des patients ayant poursuivi le traitement par AVK. Parmi les patients ayant bénéficié d'une exérèse cutanée, des complications modérées ou sévères du site opératoire ont été notées chez 4 (33 %) des 12 patients ayant poursuivi les AVK en périopératoire, 1 (2 %) des 40 patients ayant interrompu les AVK et aucun des 102 patients contrôles.

Kovich & Otley (2003), à partir de l'analyse des 168 réponses à un questionnaire adressé à 504 membres du collège américain de chirurgie cutanée, ont étudié les complications thromboemboliques liées à l'arrêt des AVK en périopératoire de chirurgie cutanée. Ils ont recensé 25 complications et a estimé l'incidence à 1/6 219 procédures.

Conclusion

Les complications hémorragiques associées à la poursuite des AVK en périopératoire de chirurgie cutanée sont rares et ne nécessitent qu'exceptionnellement une prise en charge spécifique.

Tableau II. Procédure chirurgicale réalisée sans interruption des AVK : chirurgie cutanée

Auteur Année Pays	Type d'étude	Inclusion Effectif	Saignement postopératoire Effectif sous AVK versus contrôles Comparaison AVK sans AVK	Niveau de preuve
Alcalay 2004 Israël	Cohorte rétrospective	Chirurgie de Mohs AVK n = 68 (2,4 %) Total n = 2 790	0 -	4
Ah-Weng 2003 Royaume- Uni	Cohorte rétrospective	Chirurgie cutanée AVK n = 68 (1,84 %), 85 actes Total n = 3 696	0 -	4
Kargi 2001 Turquie	Cohorte prospective	Chirurgie cutanée mineure AVK n = 21 Total n = 102	5 (23,8 %) saignement majeur versus 0 p = 0,02	2
Alcalay 2001 Israël	Cohorte rétrospective	Chirurgie cutanée mineure AVK n = 16 (1,5 %) Total n = 1 090	0 -	4
Billingsley 1997 États-Unis	Cohorte prospective	Chirurgie de Mohs AVK n = 12 Total n = 322	5 sous AVK/4 contrôles ns	2
Otley 1996 États-Unis	Cohorte rétrospective	Chirurgie cutanée AVK n = 127 Total n = 653	2/2 (chirurgie Mohs) ; 13/0 (exérèse)	4

Chirurgie de la cataracte

Données disponibles

– Trois études de cohorte (Gainey 1989, Carter & Miller 1998, McMahan 1988).

– Cinq séries de cas (Kumar 2006, Hall 1996, Hall 1988, Robinson & Nylander 1989, Roberts 1991).

Résultats

Les résultats de l'analyse de ces études sont présentés dans le *tableau III*. Les données de la littérature disponibles suggèrent une augmentation des saignements mineurs, dont l'hyperhémie et l'hémorragie sous-conjonctivale (niveau de preuve 2).

Le risque de saignement cliniquement significatif en périopératoire est faible chez ces patients bénéficiant d'une chirurgie de la cataracte, et n'affecte pas l'acuité visuelle à long terme (niveau de preuve 4).

Chirurgie bucco-dentaire

Les recommandations pour la prise en charge des patients sous traitement antivitamines K en chirurgie bucco-dentaire publiées en 2006 de la Société francophone de

médecine buccale et chirurgie buccale sont disponibles sur le site de la société : www.societechirbuc.com/Recommandations/Recommandations.html

Endoscopie digestive

Des recommandations pour la pratique clinique ont été établies en décembre 2006 par le Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose, le Groupe thrombose de la Société Française de Cardiologie, la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation et la Société française d'Endoscopie Digestive, intitulées « Prise en charge des patients sous anticoagulants ou sous agents antiplaquettaires avant une endoscopie digestive » (Napoléon 2006).

Nous reproduisons ici les principaux extraits :

a) Recommandations générales

Quand le traitement antithrombotique est temporaire et que les explorations endoscopiques sont à haut risque et sans caractère d'urgence le report de l'exploration endoscopique doit être proposé.

En situation d'urgence et en cas de traitement antithrombotique non interrompu et/ou devant être repris précocement, l'utilisation de techniques endoscopiques limitant les risques hémorragiques doit être privilégiée.

Tableau III. Procédure chirurgicale réalisée sans interruption des AVK : chirurgie de la cataracte

Auteur Année Pays	Nombre de patients /nombre d'yeux	Stratégie d'anticoagulation	Événements hémorragiques Nombre (%)	Commentaires	Niveau de preuve
Kumar 2006 États-Unis	65/65	Poursuite des AVK	0 hémorragie menaçante 23 (35) hémorragies sous-conjonctivales	Phacoémulsification et anesthésie sous- tenonienne pour tous	4
Hall 1996 États-Unis	69/69	Poursuite des AVK	1 hémorragie rétro-bulbaire	44 : anesthésie topique 25 : anesthésie régionale	4
Hall 1988 États-Unis	42/49	Poursuite de la warfarine	Hyphéma 3 (6)	Résolution en 14 jours	4
Robinson 1989 Royaume- Uni	10/10	Poursuite des AVK	Hyphéma 3 (30)		4
Roberts 1991 États-Unis	31/35	Poursuite des AVK ou de l'aspirine	Hémorragie rétrobulbaire 1 (3)	Pas d'analyse séparée pour les AVK Anesthésie rétrobulbaire pour tous	4
Gainey 1989 États-Unis	50/50	Poursuite des AVK n = 9 Arrêt des AVK sans relais, n = 31 Arrêt des AVK, relais HNF, n = 10	AVK : 2 (22) Arrêt AVK : 4 (13) HNF : 0 (0)	Pas de conséquence sur l'acuité visuelle	3
Carter 1998 États-Unis	25/31	Poursuite des AVK n = 9 Arrêt des AVK n = 15 Non connu n = 7	Hémorragie sous-conjonctivale 3 (10)	Résolution sans séquelle	4
Mc Mahan 1988 États-Unis	22/28	Poursuite des AVK n = 26 Arrêt des AVK relais HNF n = 2	Hyphéma 3 (12)		3

b) Adaptation des traitements suivant les situations

Procédures à faible risque :

- gastroscopie par voie buccale ± biopsies ;
- rectosigmoïdoscopie ± biopsies ;
- coloscopie sans polypectomie ± biopsies ;
- échoendoscopie diagnostique ;
- CPRE sans sphinctérotomie ± biopsies ;
- entéroscopie ± biopsies.

Aucun ajustement des thérapeutiques anticoagulantes n'est nécessaire. Sous AVK, la vérification de l'INR est recommandée. Il sera nécessaire de différer un geste non urgent si l'anticoagulation est au-delà des taux recommandés.

Procédures à haut risque

Risque élevé de saignement avec possibilité de contrôle endoscopique, ou risque faible de saignement sans possibilité de contrôle endoscopique :

- coloscopie avec polypectomie ;
- CPRE avec sphinctérotomie endoscopique ;
- macrobiopsie gastrique et polypectomie gastrique ;
- mucosectomie, ampullectomie ;
- photodestruction et photocoagulation laser ;
- traitement des varices œsophagiennes ou gastriques ;
- procédures d'hémostase sur des lésions vasculaires ;
- ponction sous échoendoscopie ;
- gastrostomie percutanée ;
- dilatation des sténoses digestives ;
- prothèses digestives métalliques sans dilatation ;
- gastroscopie par voie nasale.

En théorie, « les traitements antithrombotiques doivent être arrêtés avant la procédure pendant le temps nécessaire à leur inactivation. Pour les AVK, un contrôle du retour à la normale de l'INR devra être réalisé avant le geste ».

En pratique, la conduite à tenir sera guidée par l'indication même du traitement anticoagulant (cf. infravalves cardiaques, ACFA et maladie thromboembolique veineuse).

La conduite pratique en fonction du type de geste est donnée en annexe.

c) Relais et reprise du traitement

Un relais du traitement sera effectué en fonction du risque thromboembolique :

- chez un patient à risque majeur : pendant la période d'arrêt du traitement un traitement antithrombotique adapté sera mis en place et contrôlé ;
- chez un patient à risque moyen : pendant la période d'arrêt du traitement un traitement antithrombotique adapté sera discuté au cas par cas ;
- chez un patient à risque mineur : aucun relais n'est nécessaire.

Le traitement antithrombotique sera repris après le geste.

Du fait du risque de saignement retardé, le bénéfice d'une reprise immédiate doit être mis en balance avec la majoration du risque hémorragique. Une adaptation au cas par cas est nécessaire.

Ponctions articulaires et injections des tissus mous

Ponctions articulaires

Données disponibles

Très peu de travaux se sont intéressés à la réalisation d'arthrocentèse chez des patients traités par anticoagulants oraux. Deux séries ont été publiées, ainsi que les recommandations de la Société italienne de rhumatologie.

Résultats

Thumbo et Duffy (1998) ont réalisé l'analyse prospective de 32 ponctions articulaires réalisées chez 25 patients traités par warfarine au long cours. Les sites incluaient le poignet, l'épaule, le genou, la hanche, la bourse sous-acromiale et celle du grand trochanter. Aucune complication hémorragique n'était observée dans les 4 semaines suivant la procédure.

L'étude italienne de Salvati (2003) a évalué le risque hémorragique associé à la réalisation d'une arthrocentèse réalisée chez 15 patients traités par anticoagulants oraux et dont les INR étaient < 5. Deux patients ont présenté une hémarthrose : l'une était de faible abondance, l'autre était plus marquée. Les auteurs concluaient que l'anticoagulation orale ne représentait pas de contre-indication absolue à la réalisation d'une arthrocentèse.

La Société italienne de rhumatologie (Punzi 2007) a établi des recommandations concernant les arthrocentèses. Une anticoagulation à des taux supratherapeutiques, une administration concomitante d'héparine, ou une comorbidité associée augmentant le risque hémorragique sont des contre-indications formelles à la ponction articulaire. Une anticoagulation à taux thérapeutique n'est pas une contre-indication absolue à une arthrocentèse.

Il faut noter cependant que ces recommandations découlent des deux études sus-citées, de faible puissance, et qu'il n'est pas fait de distinction en fonction du type d'articulation (hanche, genou).

La Société française de rhumatologie a établi un classement des risques hémorragiques des actes invasifs en rhumatologie comme suit : haut risque, risque modéré, risque faible (*tableau IV*).

En accord avec cette société, il n'est pas jugé nécessaire d'interrompre le traitement AVK, sous réserve d'un contrôle de l'INR, dans les situations à risque faible. Les situations à risque modéré ou élevé nécessitent un arrêt

Tableau IV. Classification des actes invasifs en rhumatologie selon le risque hémorragique

Faible risque	Risque modéré	Risque élevé
Infiltration périarticulaire	Ponction/Infiltration simple des articulations coxo-fémorales	Ponction/infiltration rachidienne cervicale ou lombaire, épidurale ou intradurale
Ponction/infiltration simple d'articulation périphérique hors coxo-fémorales	Infiltration canalaire profonde (cf. Alcock)	Ponction/infiltration rachidienne cervicale, foraminale
Infiltration canalaire superficielle	Ténotomie percutanée	Ponction-biopsie discale
Biopsie des glandes salivaires accessoires	Ponction/infiltration rachidienne des articulaires postérieures	Cimentoplastie
	Ponction/infiltration rachidienne dorsale costovertébrale	
	Ponction/infiltration rachidienne lombaire, foraminale	
	Lavage articulaire d'une articulation périphérique	
	Ponction trituration de l'épaule	
	Infiltration sacro-iliaque	
	Ponction kyste poplité	
	Capsulodistension	
	Biopsie synoviale	
	Biopsie osseuse	
	Ponction/infiltration sternoclaviculaire	
	Ponction/infiltration par le hiatus sacrococcygien	

préopératoire des AVK, avec ou sans relais suivant le risque thromboembolique.

Injections périmédullaires

La Société française d'anesthésie et de réanimation a établi en 2006 des recommandations pour la pratique clinique concernant les blocs périmédullaires chez l'adulte, précisant notamment « les contre-indications générales à une anesthésie/analgésie périmédullaire ». Suivant celles-ci, l'antagonisation ou l'arrêt des AVK est nécessaire de manière à obtenir un INR $\leq 1,5$ avant l'acte (consensus professionnel).

Tissus mous

Les injections sous-cutanées ne nécessitent pas l'arrêt des AVK.

Les injections intramusculaires sont contre-indiquées lors d'un traitement par AVK.

Cathétérisme cardiaque/angiographie

Une étude cas-témoins ancienne (Radegran & Jyrala 1979) a comparé l'incidence des saignements lors d'un cathétérisme cardiaque chez 50 patients porteurs de valves mécaniques dont l'anticoagulation a été poursuivie et chez 50 patients contrôles ne recevant pas d'anticoagulant. Parmi les patients sous AVK, 3 (6 %) ont développé un hématome nécessitant une intervention chirurgicale *versus* aucun dans le groupe contrôle (niveau de preuve 4).

Les recommandations récentes établies par l'ACC/AHA (Bonow 2006) précisent que, si en urgence ou semi-urgence un cathétérisme cardiaque peut être réalisé chez un patient traité par AVK, il est préférable d'interrompre les AVK jusqu'à obtenir un INR $< 1,5$. En cas de ponction transseptale, l'INR sera $< 1,2$.

Pose de pacemaker et défibrillateur implantable

Données disponibles

- 2 séries prospectives ;
- 1 étude prospective de cohorte ;
- 2 études prospectives comparatives.

Résultats

Al Khadra *et al.* (2003) ont publié une série prospective de 47 patients bénéficiant de la pose d'un *pacemaker* (n = 42) ou d'un défibrillateur (n = 5). La warfarine était poursuivie après avoir vérifié que l'INR était inférieur à 3,5. Aucun patient n'a présenté d'hémorragie majeure ni d'hématome nécessitant évacuation. Un hématome superficiel a été rapporté. À 6 semaines, la cicatrisation était satisfaisante. L'auteur concluait que les patients traités par anticoagulants oraux pouvaient bénéficier de l'implantation de *pacemaker* ou de défibrillateur sans arrêt des AVK.

Goldstein (1998) ont rapporté leur expérience de la pose des *pacemakers* à travers une série de 150 procédures réalisées en ambulatoire. Trente-sept patients avaient poursuivi les AVK lors de la procédure. Deux patients parmi

ceux-ci (5,4 %) et 2 parmi ceux ne prenant pas d'AVK (1,8 %) ont présenté un saignement du site opératoire. Néanmoins, ni hématome de loge ni recours à la transfusion n'ont été rapportés.

Wiegand (2004) a réalisé l'analyse de 3 164 interventions pour pose de *pacemaker* (n = 2 792) ou de défibrillateur (n = 372) réalisées entre 1990 et 2002. Les 1 069 patients traités par anticoagulants oraux bénéficiaient d'un relais par héparine. L'incidence des hématomes était évaluée à 4,9 %. Ces hématomes étaient associés à une déglobulisation, à une hospitalisation prolongée pour 46 patients (moyenne 2,8 j, IC = 1,5-4,1) et à une réhospitalisation pour 17 autres. Après analyse multivariée, une héparinothérapie à forte dose était un critère prédictif d'hématome.

Dans l'étude comparative de Giudici (2004), parmi les 1 025 patients traités par anticoagulants oraux au long cours et devant bénéficier de la pose d'un défibrillateur ou d'un *pacemaker*, 470 ont poursuivi leur traitement (INR moyen = $2,6 \pm 1$ [1,5-7,5]) tandis qu'une normalisation de l'INR a été obtenue pour les autres. Le taux de complications était comparable dans les deux groupes.

Michaud (2000) a étudié la mise en route d'une anticoagulation par héparine IV après la pose de *pacemaker* ou de défibrillateurs (n = 49) chez des patients ayant interrompu pour la procédure leur traitement par AVK au long cours. Il a comparé deux délais d'initiation de l'héparine : 6 heures *versus* 24 heures après la procédure. Vingt-huit patients reprenant les AVK en post-procédure et 115 ne prenant pas d'anticoagulant servaient de groupe contrôle. Un hématome de loge était noté chez 10 (20 %) des 49 patients traités par héparine post-procédure, 1 (4 %) des patients recevant des AVK seuls et 2 des 115 patients ne recevant pas d'anticoagulants. Aucune différence de saignement n'était associée au délai de reprise de l'héparine.

Conclusion

Les études publiées ont montré la faisabilité de la pose de *pacemakers* et de défibrillateurs chez des patients anticoagulés au long cours à taux thérapeutique, sans modification du traitement (niveau de preuve 2).

Risque thrombotique lié à une interruption temporaire du traitement par AVK

Lorsque les AVK doivent être interrompus pendant la période périopératoire, la décision d'un relais par une héparine est fonction, outre le risque hémorragique de la procédure, du risque thrombotique lié à l'arrêt du traitement AVK, qui dépend de son indication.

Patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques (PVM)

Relativement peu d'études se sont intéressées à l'incidence des complications thromboemboliques à l'arrêt des AVK en périopératoire chez les patients porteurs de valves mécaniques.

Données disponibles

- 1 méta-analyse (Cannegieter 1994) ;
- 5 séries de cas (Katholi 1976, Katholi 1978, Tinker & Tarhan 1978, Carrel 1999, Ananthasubramaniam 2001) ;
- 1 revue de la littérature (Dunn & Turpie 2003).

Résultats

La méta-analyse de Cannegieter (1994) a observé les complications thromboemboliques et hémorragiques survenant chez les patients porteurs de PVM. Elle a inclus 7 études publiées entre 1977 et 1992 dans lesquelles aucun traitement antithrombotique n'était administré. Il s'agissait essentiellement de valves de Starr-Edwards en position aortique. L'incidence des complications emboliques majeures était évaluée à 4,0 % par an. Les complications thromboemboliques, détaillées dans le tableau suivant, étaient au moins 4 fois plus fréquentes en absence d'anticoagulation. La warfarine était associée à une réduction de 75 % de l'incidence des complications majeures, ramenant ainsi le risque annuel à 1 %. Des facteurs de risque thromboembolique étaient observés : position mitrale de la valve mécanique, valves à cage, âge et fibrillation auriculaire (niveau 4).

Anticoagulation	Taux d'incidence pour 100 patients/année (IC 95 %)		
	Thrombose de valve	Embolies majeures	Embolies totales
Arrêt	1,8 (0,9-3)	4 (2,9-5,2)	8,6 (7,0-10,4)
Poursuite	0,2 (0,2-0,2)	1 (1-1,1)	1,8 (1,7-1,9)

Il s'agit de la seule méta-analyse disponible et elle porte sur des valves d'ancienne génération.

La série de cas présentée par Katholi (1976) inclut 36 patients porteurs de PVM ayant bénéficié de 44 interventions chirurgicales non cardiaques (22 majeures, 22 mineures). Aucun des 25 patients porteurs de valve aortique mécanique n'a présenté d'événement thromboembolique tandis que 2 des 10 patients porteurs d'une valve mitrale mécanique ont présenté une complication embolique. Quatre des 9 patients poursuivant leur traitement anticoagulant en périopératoire ont présenté un saignement majeur.

Les mêmes investigateurs ont analysé prospectivement 39 patients bénéficiant de 45 procédures non cardiaques (Katholi 1978). Le traitement anticoagulant oral était interrompu pour tous les patients. Pour ceux qui étaient porteurs

d'une valve aortique mécanique sans autre pathologie, aucun relais n'était réalisé. Pour les patients porteurs d'une valve mitrale mécanique, la warfarine était interrompue, antagonisée par de la vitamine K parentérale 24 heures avant la chirurgie et relayée à la 12^e heure postopératoire par de l'héparine intraveineuse. Pour les porteurs de valves aortiques, aucune complication thromboembolique ni hémorragique majeure n'était enregistrée lors de 19 interventions (10 majeures, 9 mineures). Pour les patients porteurs de valves mitrales mécaniques, aucun épisode thromboembolique n'est survenu, et 1 (4 %) événement hémorragique majeur a été observé lors de 26 interventions (13 majeures) (niveau de preuve 4).

Dans l'analyse rétrospective réalisée par la Mayo Clinic de 159 patients porteurs de PVM, principalement en position aortique bénéficiant de 180 interventions chirurgicales non cardiaques, l'arrêt du traitement par AVK sans administration d'héparine (87 % des cas) n'a été suivi d'aucun événement thromboembolique observé (Tinker & Tarhan 1978). Ananthasubramaniam (2001) a publié l'analyse rétrospective monocentrique d'une série de 28 patients porteurs de PVM (position : 12 aortiques, 12 mitrales, 4 mitrales et aortiques) hospitalisés pour hémorragie majeure. La prise d'AVK était interrompue chez tous les patients. L'interruption de toute anticoagulation a été en moyenne de 15 ± 4 jours et ne s'est accompagnée d'aucune complication thromboembolique.

Dans une revue de la littérature regroupant 31 séries (Dunn & Turpie 2003), le risque d'accident thromboembolique à l'occasion d'une intervention chirurgicale ou d'une procédure invasive chez des patients ayant interrompu leur traitement anticoagulant oral au long cours sans relais était estimé à 0,6 % (6 sur 996).

Conclusion

Dans une perspective pratique pour la prise en charge périopératoire des patients sous AVK, le risque thromboembolique des PVM a été qualifié comme suit :

- modéré dans la situation d'une valve aortique à ailettes, sans facteur de risque associé et en rythme sinusal ;
- élevé dans tous les autres cas.

Patients traités par AVK pour une ACFA

Données disponibles

Les patients porteurs d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) sont exposés à un risque thromboembolique artériel.

Peu de travaux se sont intéressés à la gestion périopératoire des anticoagulants oraux et au risque de leur arrêt en périprocédure chez les patients porteurs d'une ACFA et traités au long cours par AVK. Le risque thromboembolique péri-

opératoire à l'arrêt des AVK est donc difficile à évaluer. Il peut néanmoins être estimé à partir des essais contre placebo des différentes stratégies antithrombotiques réalisées chez les patients avec ACFA (Petersen 1989, *Boston area anticoagulation trial* 1990, Connolly 1991, *Stroke prevention in atrial fibrillation study* 1991, Ezekowitz 1992).

Résultats

L'incidence annuelle moyenne des accidents vasculaires ischémiques est évaluée à travers ces 5 essais entre 2,98 et 5,2 %, mais peut atteindre 20 % dans certains sous-groupes de patients.

La revue de la Cochrane Collaboration (Aguilar & Hart 2005) des 5 essais précités a estimé à 4 % l'incidence annuelle d'accidents ischémiques du groupe contrôle avec une réduction significative du risque par les AVK (OR : 0,39 ; IC 95 % = 0,26-0,59).

Certaines comorbidités augmentent le risque de complication thromboembolique artérielle : l'âge avancé (risque relatif-RR : 1,4), l'insuffisance cardiaque (RR : 1,4), l'hypertension artérielle, (RR : 1,6), un diabète (RR : 1,7), un antécédent d'accident vasculaire cérébral constitué ou transitoire (RR : 2,5) (Fuster 2006).

Des scores cliniques aident à stratifier le risque thromboembolique en fonction des caractéristiques des patients présentant une ACFA. Ainsi, le score de CHADS (*cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke*) permet une estimation du risque embolique en fonction des pathologies associées chez les patients porteurs d'ACFA (Gage *et al.* 2001). Ce score varie de 0 à 6, selon la présence ou non de facteurs de risque. Un point est attribué en cas d'insuffisance cardiaque, d'HTA, d'âge supérieur à 75 ans, ou de diabète, tandis que deux points sont ajoutés en cas d'antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.

L'incidence annuelle d'AVC pour les patients sans traitement anticoagulant est estimée en multipliant d'un facteur d'1,5 (IC 95 % = 1,3-1,7) chaque point du score. 1,9 (IC 95 % = 1,2-3,0) pour un score de 0 ; 2,8 (IC 95 % = 2,0-3,8) pour 1 ; 4,0 (IC 95 % = 3,1-5,1) pour 2 ; 5,9 (IC 95 % = 4,6-7,3) pour 3 ; 8,5 (IC 95 % = 6,3-11,1) pour 4 ; 12,5 (IC 95 % = 8,2-17,5) pour 5 ; et 18,2 (IC 95 % = 10,5-27,4) pour 6.

Un score de 0 à 2 inclut les patients à bas risque (risque annuel < 5 %), un score de 3 à 4 inclut les patients à risque modéré (risque annuel 5-10 %) et un score de 5 ou 6 correspond aux patients à haut risque (risque annuel > 10 %). Il faut noter que d'après le score de CHADS, un antécédent d'AVC sans autre facteur de risque associé correspond à un risque faible, alors que dans la majorité des études et recommandations, cet antécédent est jugé associé

à un risque élevé. Par ailleurs, ce score n'a pas été établi spécifiquement pour la période périopératoire.

Conclusion

Devant ces limites, dans une perspective pratique pour la prise en charge périopératoire des patients sous AVK, le risque thromboembolique des patients porteurs d'une ACFA a été qualifié d'élevé en cas d'antécédent d'embolie cérébrale ou systémique, et modéré dans les autres cas.

Patients traités par AVK pour un épisode thromboembolique veineux

Chez les patients traités par AVK pour un épisode thromboembolique veineux, le risque à l'arrêt des anticoagulants doit être estimé non seulement en termes de fréquence de récurrence mais aussi en termes de gravité de la récurrence. En effet, la maladie thromboembolique veineuse récidive souvent sur le même mode : embolies pulmonaires ou thromboses veineuses sans embolie. La morbi-mortalité d'une récurrence d'embolie pulmonaire est donc plus lourde qu'en cas de récurrence d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs.

Données disponibles

La recherche bibliographique n'a retrouvé aucune étude concernant l'arrêt des AVK en périopératoire chez des patients traités pour un épisode thromboembolique veineux.

Le risque ne peut donc qu'être estimé à partir du risque thromboembolique lié à l'arrêt des AVK en dehors de la période périopératoire. À celui-ci s'ajoute l'augmentation du risque thromboembolique veineux postopératoire lié à la chirurgie.

Résultats

a) Absence de traitement anticoagulant à la phase aiguë

En absence d'anticoagulation, le risque de récurrence dans les 3 premiers mois après un épisode de thrombose veineuse est estimé à 50 % (Hull 1979). Le taux de récurrence hors traitement est réduit selon le même auteur à environ 10 % après 1 mois de traitement par AVK et tombe à 5 % après 3 mois d'AVK (Levine 1995, *Research Committee of the British Thoracic Society* 1992, Hull 1979). La méta-analyse de la Cochrane Collaboration (Cundiff 2006) a inclus les essais randomisés contrôlés comparant les anticoagulants au placebo ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens pour le traitement initial des événements thromboemboliques. L'analyse des deux essais incluant un total de 113 patients présentant un événement thromboembolique documenté a mis en évidence que 5 des 12 patients traités par placebo avaient présenté une embolie pulmo-

naire, une progression ou une récurrence de la thrombose veineuse. La puissance de l'étude était très insuffisante pour mettre en évidence une différence entre les deux groupes de traitement.

b) Arrêt des AVK après 1 mois et 3 mois de traitement

Hit (2000) a réalisé, à partir de la base de données du « Rochester Epidemiology project », l'analyse d'une série de 2 218 patients ayant présenté un premier épisode thromboembolique entre 1966 et 1990 (10 198 patients-années), et anticoagulés de façon standard. 404 patients ont présenté 588 récurrences thromboemboliques. Le pourcentage cumulé global de récurrences à 7, 30, 90 et 180 jours a été évalué respectivement à 1,6 %, 5,2 %, 8,3 % et 10,1 %. Après un épisode thromboembolique veineux, le risque de récurrence chez les patients traités diminue donc progressivement au cours des 3 premiers mois.

Kearon (2004) a comparé dans une étude contrôlée randomisée en double aveugle l'effet de deux durées de traitement (1 mois *versus* 3 mois) d'une thrombose veineuse profonde sur le risque de récurrence. L'incidence des récurrences était évaluée à 6,8 % par patient-année dans le groupe traité 1 mois et à 3,2 % dans le groupe traité 3 mois (différence de taux : -3,6 %, IC 95 % = -3,8-11) (niveau 1). Un autre essai contrôlé randomisé comparant 1 mois à 3 mois de traitement dans la thrombose veineuse profonde proximale a donné des résultats proches : après 4 semaines de traitement par warfarine, les patients étaient randomisés en deux groupes et recevaient des AVK pour 8 semaines supplémentaires ou un placebo. Dans les 8 semaines après randomisation, 9 (8,6 %) des 105 patients du groupe placebo ont présenté une récurrence thromboembolique, tandis que seul 1 (0,9 %) des patients traités 3 mois a récidivé ($p < 0,009$) (niveau 1) (Levine 1995).

De même, l'essai multicentrique publié par le *Research Committee of the British Thoracic Society* (1992) comparant 1 à 3 mois de traitement anticoagulant pour des patients hospitalisés pour un épisode thromboembolique veineux aigu a observé un nombre de récurrences plus élevé dans le groupe traité 1 mois : 14 (4 %) *versus* 28 (7,8 %) ($p = 0,04$) (niveau 1) dans le groupe traité 3 mois.

L'étude prospective randomisée de Holmgren (1985) a évalué l'incidence mensuelle des récurrences après 1 mois de traitement à 2,66 % par mois, dans les 2 mois suivant l'interruption des AVK, chez 135 patients.

Au total, l'arrêt des AVK au cours du premier mois après un épisode aigu est associé à un risque de récurrence très élevé (40-50 %), qui devient un risque intermédiaire (10 %) lorsque l'interruption du traitement a lieu au cours du deuxième ou troisième mois.

Le risque de récurrence est estimé à 15 % par an, si le traitement anticoagulant est interrompu (Hull 1983), chez les

patients présentant des épisodes thromboemboliques multiples, ou un état d'hypercoagulabilité fort (thrombophilie ou syndrome des antiphospholipides, cancer évolutif). La réduction du risque par les AVK est estimée à 80 % dans chacune de ces situations (Kearon & Hirsh 1997).

Conclusion

Dans une perspective pratique pour la prise en charge périopératoire des patients sous AVK, le risque thromboembolique des patients ayant un antécédent de thrombose veineuse a été qualifié comme suit :

- élevé lorsqu'il existe une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse profonde proximale datant de moins de 3 mois, et/ou une maladie thromboembolique récidivante (au moins deux épisodes, dont un apparemment idiopathique) ;
- modéré dans tous les autres cas.

Modalités du relais par héparine lorsque celui-ci est nécessaire

En fonction des situations, le relais des AVK peut être réalisé par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou par héparine non fractionnée (HNF), IV ou SC.

L'HNF peut être préférée en postopératoire d'une chirurgie à haut risque hémorragique pour sa durée d'action brève et la possibilité d'antagonisation par la protamine.

Une évaluation récente de la fonction rénale est nécessaire avant l'introduction des HBPM. En effet, l'utilisation des HBPM est contre-indiquée à dose curative dans l'insuffisance rénale sévère (limite définie par la clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min).

Relais préopératoire

Comme indiqué plus haut, après arrêt du traitement AVK, l'évolution de l'INR dépend de la demi-vie de la molécule utilisée, de l'âge du patient et de l'INR initial.

Les données concernant le contrôle préopératoire de l'INR sont quasi inexistantes. Dès lors, le groupe de travail propose une mesure de l'INR 7 à 10 jours avant l'intervention (accord professionnel). Cette détermination de l'INR en ambulatoire permet d'établir au mieux les modalités du relais, en fonction de l'INR initial. La détermination de l'INR la veille de la chirurgie programmée, à l'hôpital, permet de confirmer la correction de l'INR ($< 1,5$), ou de prescrire de faibles doses de vitamine K orale aux patients dont l'INR reste supérieur à ce seuil. Pour les patients recevant de la vitamine K la veille, un contrôle de l'INR est souhaitable.

L'administration d'héparines à doses curatives vient en relais des AVK, donc lorsque l'INR devient < 2 .

L'HNF en perfusion IV à la seringue électrique nécessite une hospitalisation ; l'HNF SC (2 ou 3 injections/j) et les HBPM peuvent être administrés en ambulatoire.

Ces modalités doivent faire l'objet d'un protocole de service écrit et communiqué au médecin traitant si le relais est réalisé en ville. À titre d'exemple, nous indiquons ci-dessous un schéma possible de prise en charge :

(INR, déterminé 7 à 10 jours avant, dans la fourchette thérapeutique).

J-5 : dernière prise de fluindione/warfarine

J-4 : pas de prise d'AVK

J-3 : première dose d'HBPM curative SC ou HNF SC le soir

J-2 : HBPM $\times 2/j$ SC ou HNF SC $\times 2$ ou $3/j$

J-1 : hospitalisation systématique

HBPM à dose curative le matin de la veille de l'intervention ou HNF SC jusqu'au soir de la veille de l'intervention.

Ajustement de l'anticoagulation en fonction du bilan biologique : si INR $\geq 1,5$ la veille de l'intervention, prise de 5 mg de vitamine K PO.

J0 : chirurgie

Relais postopératoire

Crowther (1999) estime à 3 jours le délai pour que l'INR atteigne 2 à la reprise des AVK. L'étude d'une cohorte de 650 patients reprenant les AVK à la posologie habituelle préopératoire après relais périopératoire a montré que le délai pour atteindre un taux thérapeutique était de $5,1 \pm 1,1$ jours (Douketis 2004). Dans une autre étude de 224 patients reprenant les AVK après un relais périopératoire, à dose double les 2 premiers jours, le délai moyen pour atteindre un taux thérapeutique était de 4,6 jours (intervalle 0-10 jours) (Kovacs 2004).

La surveillance de l'INR permet de déterminer le moment de l'arrêt de l'héparinothérapie (obtention de 2 INR successifs en zone thérapeutique).

Prise en charge pour un acte programmé en fonction de l'indication du traitement anticoagulant

Prise en charge du patient traité par AVK pour une PVM

Données disponibles

Arrêt des AVK avec ou sans relais par une héparine

Les séries rapportées par Katholi (1976), Katholi (1978) et Tinker et Tarhan (1978) ont été présentées plus haut (Chapitre « Risque thrombotique lié à une interruption temporaire du traitement par les AVK »).

Carrel (1999) a réalisé une étude rétrospective de 235 patients porteurs de valves cardiaques mécaniques et bénéficiant d'intervention chirurgicale. La prise en charge de

l'anticoagulation périopératoire était variable : poursuite des AVK, arrêt des AVK sans relais, arrêt des AVK et relais par HNF intraveineuse ou sous-cutanée ou HBPM. Dix-huit (8 %) des 235 patients ont développé un syndrome hémorragique et 16 (7 %) ont présenté une complication thromboembolique. Aucune complication, ni hémorragique, ni thrombotique, n'a été observée chez les 22 patients ayant reçu des HBPM.

Caliendo (1999) a analysé une série de 40 patients traités par anticoagulants pour différentes indications (dont 10 porteurs de valves mécaniques) et bénéficiant de 50 interventions chirurgicales. Trente ont poursuivi leur traitement par AVK et les 20 autres ont reçu de l'héparine. Cinq complications thromboemboliques ont été observées chez les patients dont les AVK avaient été interrompus. Douze complications hémorragiques ont été notées : 8 patients parmi les 20 traités par héparine (40 %) *versus* 4 parmi les 30 patients poursuivant les AVK (13,3 %), (OR = 4,333 ; $p = 0,035$). Les délais d'interruption des AVK, d'administration de l'héparine et les niveaux d'anticoagulation atteints n'étaient pas décrits (niveau de preuve 4).

Madura (1994) a analysé la prise en charge de 21 patients traités par warfarine pour diverses indications au long cours et nécessitant une chirurgie majeure. Tous recevaient de

l'héparine en périopératoire en relais des AVK interrompus. Aucun événement thromboembolique n'était noté. Sept (33 %) patients ont présenté un syndrome hémorragique nécessitant une reprise chirurgicale.

Le *tableau V* présente 9 séries de cas prospectives dans lesquelles un relais par héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire a été réalisé à l'arrêt des AVK. Différentes modalités d'anticoagulation sont ainsi décrites. Aucun cas de thrombose de valve n'a été décrit (niveau de preuve 4).

Place des HBPM

Peu d'études se sont intéressées à la place des HBPM en périopératoire malgré leurs nombreux avantages potentiels : commodité pour un traitement ambulatoire, absence d'ajustement de posologie.

Données disponibles

Les études concernant la place des HBPM en périopératoire chez les patients porteurs de valves mécaniques sont peu nombreuses :

– 4 études comparant HBPM et HNF (*tableau VI*) :

- 1 étude randomisée (Omran 2003) (niveau 2),
- 1 étude prospective de cohorte (Spyropoulos 2006) (niveau 2),

Tableau V. Séries de cas prospectives évaluant le relais anticoagulant en périopératoire chez les patients traités au long cours par AVK (niveau de preuve : 4)

Auteur Année	Nombre de patients	Indications des AVK	Nombre de procédures	Relais anticoagulant	Complications TE	Saignement majeur
Katholi [28] 1978	39	PVM	45	HNF IV	0	1
Spandorfer 1999	20	12 PVM (10 aortiques, 2 mitrales) 4 MTEV 4 ACFA	10	Enoxaparine 1 mg/kg x 2/j	0 0 0	1
Tinmouth 2001	24	12 PVM (7 aortiques, 5 mitrales) 6 MTEV 6 ACFA	26	Daltéparine : 200 UI/kg x 1/j	1 0 0	0
Wilson 2001	48	7 PVM 26 MTEV 11 ACFA	48	Daltéparine 200 UI/kg x 1/j ou 120 UI/kg x 2/j	0 1 0	0
Ferreira 2003	82	82 PVM (43 aortiques, 39 mitrales)	82	Enoxaparine 1 mg/kg x 2/j	0	1
Douketis 2004	650	134 PVM (52 aortiques, 52 mitrales, 30 aortiques + mitrales) 416 ACFA	650	Enoxaparine 1 mg/kg x 2/j	1 3	6
Kovacs 2004	224	112 PVM 112 ACFA	224	Daltéparine 200 UI/kg x 1/j	1 1	15
Jaffer 2006	65	20 PVM 18 MTEV 27 ACFA	65	Enoxaparine 1 mg/kg x 2/j	0 0 0	2
Spyropoulos 2006	825	246 PVM 230 MTEV 349 ACFA	825	HNF et HBPM Dose thérapeutique (75 %) Dose prophylactique (25 %)	4 0 4	31

Tableau VI. Études comparant les HBPM et l'HNF en périopératoire chez les patients porteurs de valves cardiaques mécaniques et traités au long cours par AVK

Auteur Année Pays	Type d'étude	Critères d'inclusion Effectif	Traitement	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve
Omran 2003 Allemagne	Prospective randomisée monocentrique	Phenprocoumone Valves mécaniques n = 14 ou ACFA avec FDR TE n = 54 Cathétérisme cardiaque n = 68	Enoxaparine pour 0,5 < antiXa < 1 n = 32 HNF IV pour 1,5 < TCA < 2,5 n = 36	Délai jusqu'aux taux thérapeutiques % de jours en taux thérapeutiques Incidence des complications	1,1 ± 0,4 j <i>versus</i> 3,7 ± 2,5 j p < 0,0001 93,3 ± 9,5% <i>versus</i> 53,7 ± 26,2 % p < 0,0001 ns	2
Spyropoulos 2006 États-Unis/ Canada	Prospective cohorte multicentrique	Chirurgie programmée ou procédure invasive n = 901	HBPM n = 721 HNF n = 180	Événement TE+ saignement majeur + décès Effets secondaires	4,2 % <i>versus</i> 7,9 % ns 16,2 % <i>versus</i> 17,1 % ns	2
Montalescot 2000 France	Avant-après	Relais AVK en postopératoire de valve cardiaque mécanique n = 208	HBPM x 2/j SC pour 0,5 < antiXa < 1 HNF x 3/j SC pour 1,5 < TCA < 2,5	% en zone thérapeutique à J2 % en zone thérapeutique dernier jour de traitement Durée de traitement Effet indésirable	p < 0,0001 p < 0,0001 ns 1 TE (HNF), 1 hémorragie (HNF), 1 hémorragie (HBPM)	4
Fanikos 2004 États-Unis	Cas-témoins	Relais AVK en postopératoire de valve cardiaque mécanique n = 63	Enoxaparine en ambulatoire n = 29 HNF IV à l'hôpital n = 34	Durée de l'hospitalisation Coût des soins/patient Décès, TE, saignement	p < 0,0001 7,8 ± 4 j <i>versus</i> 18,1 ± 11,6 j p < 0,0001 29 141 ± 11 415 <i>versus</i> 50 569 ± 30 097 (\$) ns	3

- 2 études (une étude avant-après et une étude cas-témoins) en postopératoire de pose de valves mécaniques cardiaques (Montalescot 2000, Fanikos 2004) (niveau 3),
 - 1 étude comparative rétrospective (Carrel 1999) (niveau 4) ;
 - 8 séries de cas prospectives (*tableau V*) (Spyropoulos 2004, Spandorfer 1999, Wilson 2001, Ferreira 2003, Douketis 2004, Kovacs 2004, Jaffer 2005, Tinmouth 2001) (niveau 4).

Résultats

La seule étude randomisée, de très faible effectif (14 patients porteurs de valves mécaniques), a observé que les HBPM permettaient d'obtenir le taux attendu d'activité anti-Xa de façon plus rapide et plus stable que l'HNF intraveineuse à la seringue électrique (Omran 2003). Les mêmes résultats sont mis en évidence dans l'étude comparative de Montalescot (2000) (niveau de preuve 3).

Les données de l'étude de Carrel (1999) sont en faveur d'une supériorité du relais par HBPM par rapport à l'ensemble des autres options testées (relais par HNF, absence de relais, poursuite des AVK) : hémorragies 0 % *versus* 8,5 %

et accident thromboembolique 0 % *versus* 7,5 % (niveau de preuve 4).

Les séries de cas ont décrit l'usage des HBPM pour des patients bénéficiant aussi bien de chirurgie majeure, mineure, d'actes invasifs ou de chirurgie orale (Spyropoulos 2006, Spandorfer 1999, Ferreira 2003, Spyropoulos 2004, Wilson 2001, Douketis 2004, Kovacs 2004, Jaffer 2005, Tinmouth 2001). Les taux de complications thromboemboliques et hémorragiques étaient bas.

Ces séries de cas ont établi que les HBPM étaient une alternative à l'HNF :

- efficaces, évaluées sur l'incidence des complications thromboemboliques (Spandorfer 1999, Ferreira 2003, Kovacs 2004, Tinmouth 2001, Spyropoulos 2004, O'Neill 2005, Meurin 2006) ;
- sûres, évaluées sur l'incidence des complications hémorragiques (Ferreira 2003, Kovacs 2004, Tinmouth 2001, Spyropoulos 2004, O'Neill 2005, Meurin 2006) ;
- économiques, évaluées sur la réduction des coûts de prise en charge permise par les HBPM (Tinmouth 2001, Spyropoulos 2004), qui ont pour avantage la possibilité d'être

administrées en ambulatoire pour éviter la contrainte et le coût de l'hospitalisation ;

– satisfaisant pour les patients (Spandorfer 1999).

Elles ont aussi montré qu'elles permettaient d'atteindre des taux thérapeutiques de façon plus rapide et plus stable.

Conclusion

Le groupe recommande un relais pré et postopératoire par une héparine à dose curative chez tous les patients porteurs d'une PVM. Les HBPM (hors AMM dans cette indication) sont une alternative à l'HNF, sous réserve du respect de leurs contre-indications.

Prise en charge du patient traité par AVK pour une ACFA

Peu de travaux se sont intéressés à la gestion des anticoagulants oraux en périopératoire chez les patients ayant une ACFA et traités au long cours par AVK.

Arrêt des AVK

Très peu de données sont disponibles concernant le risque thromboembolique périopératoire à l'arrêt de toute anticoagulation.

Vink (2005) a évalué rétrospectivement le risque thromboembolique et hémorragique après une chirurgie générale dans une série de patients présentant une ACFA traitée au long cours par AVK. L'âge moyen était de 70 ± 7 ans, 50 % des patients présentaient une HTA, 13 % un diabète, 16 % des antécédents thromboemboliques artériels. Quarante-deux patients ont bénéficié de 121 interventions chirurgicales non cardiaques, après arrêt de leurs anticoagulants. Il n'a pas observé de complications thromboemboliques dans le mois suivant la procédure invasive. Les complications hémorragiques ont augmenté de 3,6 fois dans le mois postopératoire comparé à la période contrôle.

Relais des AVK par une héparine

Les 7 séries de cas prospectives totalisant 925 patients décrivant les relais par héparine (HNF ou HBPM) à l'arrêt des AVK chez des patients atteints d'ACFA sont détaillées dans le *tableau V* (Spyropoulos 2006, Spandorfer 1999, Douketis 2004, Kovacs 2004, Jaffer 2005, Timmouth 2001). La plupart des patients ayant une ACFA inclus dans ces études présentaient au moins un facteur de risque associé. Les relais ont consisté dans la très grande majorité des cas en des HPBM. Les schémas d'administration étaient variables, depuis les doses thérapeutiques en deux injections aux doses préventives. De même, plusieurs posologies ont été étudiées : daltéparine 200 UI/kg x 1/j ; daltéparine 120 UI/kg x 2/j ; enoxaparine 1 mg/kg x 2/j ; enoxaparine 1,5 mg/kg x 1/j. L'analyse de ces séries fait apparaître un

risque thromboembolique artériel (8 complications rapportées). Les principales complications sont hémorragiques, survenant en postopératoire.

Recommandations des sociétés savantes

Les recommandations de ACC/AHA/ESC 2006 (Fuster 2006) sont les suivantes :

– chez les patients porteurs d'une fibrillation auriculaire n'ayant pas de valve mécanique, il est raisonnable d'interrompre l'anticoagulation jusqu'à une semaine sans relais par héparine pour une chirurgie ou une procédure diagnostique à risque hémorragique (recommandation de classe IIa, niveau C) ;

– lorsqu'une procédure chirurgicale nécessite l'interruption du traitement anticoagulant oral pour une durée supérieure à une semaine chez des patients à haut risque, de l'héparine non fractionnée peut être administrée ou des injections sous-cutanées d'HBPM peuvent être réalisées bien que l'efficacité de ces alternatives soit incertaine dans cette situation (recommandation de classe IIb, niveau C).

Conclusion

Le groupe recommande un relais pré et postopératoire par une héparine à dose curative dans les situations à risque élevé définies précédemment. Les HBPM (hors AMM dans cette indication) sont une alternative à l'HNF, sous réserve du respect de leurs contre-indications.

Prise en charge du patient traité par AVK pour un épisode thromboembolique veineux

La gestion de l'arrêt des AVK chez les patients aux antécédents thromboemboliques récents diffère de celle concernant les patients porteurs de valves mécaniques ou d'ACFA sur plusieurs points. Le risque à l'arrêt est celui d'une récurrence ou d'une embolie pulmonaire tandis que dans les deux autres populations de patients, le risque est celui d'un accident thrombotique artériel.

Relais des AVK par une héparine

Les 5 séries de cas prospectives décrivant le relais périopératoire des AVK chez 284 patients traités pour un épisode aigu de thrombose veineuse profonde sont détaillées dans le *tableau V* (Spyropoulos 2006, Spandorfer 1999, Wilson 2001, Jaffer 2005, Timmouth 2001). Les relais ont consisté dans la très grande majorité des cas en une HPBM. Les schémas d'administration étaient variables, depuis les doses thérapeutiques en deux injections aux doses préventives. De même, plusieurs posologies ont été étudiées : daltéparine 200 UI/kg x 1/j ; daltéparine 120 UI/kg x 2/j ; enoxaparine 1 mg/kg x 2/j ; enoxaparine 1,5 mg/kg x 1/j. Un cas de récurrence a été rapporté.

Il n'y a néanmoins que peu de données disponibles concernant l'efficacité de l'HNF à faibles doses ou des HBPM à doses préventives sur le risque de récurrence thromboembolique veineuse en périopératoire.

Place des filtres cave

Aucune étude n'a comparé les effets d'un filtre cave à la poursuite d'un traitement anticoagulant en périopératoire chez les patients à haut risque de complication thromboembolique veineuse.

Peu d'études se sont intéressées aux filtres de veine cave en périopératoire chez des patients traités au long cours par AVK.

Données disponibles

- une série de cas de 12 patientes porteuses de thromboses veineuses en préopératoire ;
- une série de 30 patients bénéficiant d'un filtre dont deux en préopératoire ;
- étude PREPIC ;
- indications des filtres cave de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP).

Résultats

Hoffman (1999) a réalisé l'analyse d'une série de cas de 12 patientes devant bénéficier d'une chirurgie gynécologique carcinologique et présentant une thrombose veineuse profonde fémorale préopératoire. Trois conduites thérapeutiques étaient réalisées : héparine, pose d'un filtre cave préopératoire ou ligature peropératoire de la veine cave inférieure. Deux tentatives de pose de filtres ont échoué, conduisant à la ligature peropératoire avec décès de l'une des deux patientes. Une des poses de filtre a été suivie d'une migration d'embolies en postopératoire. Une des deux patientes traitées par anticoagulants seuls a présenté un syndrome hémorragique majeur et une thrombopénie immunoallergique préopératoire.

Imberti (2005) a réalisé l'étude d'une série de 30 patients ayant bénéficié de la pose d'un filtre cave optionnel. Les indications étaient 26 (86 %) thromboses veineuses profondes avec contre-indication aux anticoagulants, prise en charge préopératoire chez 2 (7 %) patients à très haut risque embolique et 2 (7 %) prophylaxies thromboemboliques chez des patients polytraumatisés. Après une médiane de suivi de 18,2 mois, ont été observées 3 (10 %) thromboses de filtres, 1 (3 %) migration asymptomatique du filtre et 2 (7 %) récurrences de thromboses veineuses profondes (niveau 4).

L'étude PREPIC (prévention du risque d'embolie pulmonaire par interruption cave) a été le premier essai randomisé destiné à évaluer le rapport bénéfices/risques de la mise en place d'un filtre cave définitif associé au traitement anticoagulant (Decousus 1998). Cette étude a inclus 400 patients avec thromboses veineuses profondes proximales, associées à une embolie pulmonaire dans la moitié des cas. Les patients étaient traités par anticoagulants et étaient randomisés en deux groupes : 200 patients avec filtre et 200 patients sans filtre.

Au douzième jour, 2 patients (1,1 %) dans le groupe filtre *versus* 9 (4,8 %) dans le groupe sans filtre avaient une embolie pulmonaire (OR : 0,22 ; IC95 = 0,05- 0,90). À 2 ans, 37 patients (20,8 %) du groupe filtre *versus* 21 patients (11,6 %) présentaient une récurrence de thrombose veineuse profonde (OR : 1,87 ; IC95 = 1,10-3,20) sans différence de mortalité. À 8 ans, les filtres ne modifient pas la survie (PREPIC randomized study 2005) (niveau 1).

Les indications des filtres cave retenues par l'AP-HP sont les suivantes :

- *Les interventions chirurgicales à risque thromboembolique élevé chez des patients avec antécédents de thrombose des veines profondes ou d'embolie pulmonaire si thrombose fraîche sont une indication établie (groupe I).*
- *Les interventions chirurgicales à risque thromboembolique élevé chez des patients avec antécédents de thrombose des veines profondes ou d'embolie pulmonaire sont une indication pertinente (groupe II).*

Conclusion

Le groupe recommande un relais pré-et postopératoire par une héparine à dose curative chez tous les patients traités par les AVK pour une indication de maladie thromboembolique veineuse à haut risque. La mise en place préopératoire d'un filtre cave doit être discutée individuellement.

Prise en charge d'un patient traité par AVK en situation de risque hémorragique non programmé (traumatisme, chirurgie ou acte invasif urgent)

En situation d'urgence et de risque hémorragique non programmé, la prise en charge d'un patient traité par AVK s'apparente à celle des situations hémorragiques graves, détaillée au chapitre « Hémorragies spontanées ou traumatiques ». ■

Recommandations du groupe de travail

Procédures qui peuvent être réalisées sans interrompre les AVK

Certaines chirurgies ou actes invasifs, responsables de saignements peu fréquents, de faible intensité ou aisément contrôlés, peuvent ainsi être réalisés chez des patients traités par un AVK dans la zone thérapeutique usuelle (INR compris entre 2 et 3). Le traitement par AVK peut alors être poursuivi après avoir vérifié l'absence de surdosage. Toutefois, la prise d'autres médicaments interférant avec l'hémostase, ou l'existence d'une comorbidité, augmente le risque hémorragique et peut conduire à choisir l'interruption de l'AVK.

Ces situations concernent :

- la chirurgie cutanée (grade C) ;
- la chirurgie de la cataracte (grade C) ;
- les actes de rhumatologie de faible risque hémorragique (cf. page 90) ;
- certains actes de chirurgie bucco-dentaire (se rapporter aux recommandations de la Société francophone de médecine buccale et chirurgie buccale : www.societechirbuc.com) ;
- certains actes d'endoscopie digestive (se rapporter aux recommandations de la Société française d'endoscopie digestive : www.sfed.org).

Dans les autres cas, l'arrêt des AVK ou leur antagonisation en cas d'urgence est recommandé.

La valeur de 1,5 (1,2 en neurochirurgie) peut être retenue comme seuil d'INR en dessous duquel il n'y a pas de majoration des complications hémorragiques périopératoires.

Il est rappelé que les injections sous-cutanées peuvent être réalisées sans interruption des AVK, mais que les injections intramusculaires présentent un risque hémorragique et sont déconseillées.

Situations qui imposent un relais par une héparine, si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé

Lorsque le risque thromboembolique, fonction de l'indication du traitement AVK, est élevé, un relais pré et postopératoire par une héparine à doses curatives (HNF ou HBPM sous réserve de leur contre-indication) est recommandé.

Dans les autres cas, le relais postopératoire par une héparine à dose curative est recommandé lorsque la reprise des AVK dans les 24 à 48 heures postopératoires n'est pas possible du fait de l'indisponibilité de la voie entérale.

Chez les patients porteurs de valves mécaniques cardiaques : le relais pré et postopératoire des AVK par les héparines est recommandé (grade C), quel que soit le type de PVM.

Chez les patients en ACFA :

- le relais pré et postopératoire des AVK par les héparines est recommandé chez les patients à haut risque thromboembolique, défini (niveau de preuve 2) par un antécédent d'accident ischémique cérébral, transitoire ou permanent, ou d'embolie systémique ;
- dans les autres cas, l'anticoagulation par AVK peut être interrompue sans relais préopératoire (grade C), mais l'anticoagulation est reprise dans les 24-48 heures postopératoires.

Chez les patients ayant un antécédent de MTEV :

- le relais pré et postopératoire des AVK par les héparines est recommandé (grade C) chez les patients à haut risque thromboembolique, défini par un accident (thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire) datant de moins de 3 mois, ou une maladie thromboembolique récidivante idiopathique (nombre d'épisodes ≥ 2 , au moins un accident sans facteur déclenchant) ;
- dans les autres cas, l'anticoagulation par AVK peut être interrompue sans relais préopératoire (grade C), mais l'anticoagulation est reprise dans les 24 à 48 heures postopératoires.

Modalités du relais par une héparine, si nécessaire, en cas d'acte programmé

Relais préopératoire

- Arrêt préopératoire des AVK et introduction des héparines à dose curative

Il est recommandé de mesurer l'INR 7 à 10 jours avant l'intervention :

- si l'INR est en zone thérapeutique, il est recommandé d'arrêter l'AVK 4 à 5 jours avant l'intervention et de commencer l'héparine à doses curatives 48 heures après la dernière prise de fluindione (Previscan®) ou de warfarine (Coumadine®) ou 24 heures après la dernière prise d'acénocoumarol (Sintrom®) ;

- si l'INR n'est pas en zone thérapeutique, l'avis de l'équipe médico-chirurgicale doit être pris pour moduler les modalités du relais.

Si la procédure de relais n'est pas réalisée dans un parcours de soins coordonné en ville, il est recommandé d'hospitaliser le patient, au plus tard la veille de la chirurgie, pour adapter l'anticoagulation.

La réalisation d'un INR la veille de l'intervention est recommandée. Il est suggéré que les patients ayant un INR supérieur à 1,5 la veille de l'intervention bénéficient de l'administration de 5 mg de vitamine K *per os*. Dans ce cas, un INR de contrôle est réalisé le matin de l'intervention.

• *Arrêt préopératoire de l'héparinothérapie*

Il est souhaitable que les interventions aient lieu le matin.

L'arrêt préopératoire des héparines est recommandé comme suit :

- HNF intraveineuse à la seringue électrique : arrêt 4 à 6 heures avant la chirurgie ;
- HNF sous-cutanée : arrêt 8 à 12 heures avant la chirurgie ;
- HBPM : dernière dose 24 heures avant l'intervention.

Le contrôle du TCA ou de l'activité anti-Xa le matin de la chirurgie n'est pas nécessaire.

En absence de protocole de service, il est proposé un exemple de schéma de prise en charge (cf. page 94).

Relais postopératoire

• *Reprise des héparines après l'intervention*

Les héparines doivent être administrées à doses curatives dans les 6 à 48 heures postopératoires selon le risque hémorragique et le risque thromboembolique.

Il est recommandé de ne pas reprendre les héparines à doses curatives avant la 6^e heure.

Si le traitement par héparine à doses curatives n'est pas repris dès la 6^e heure, dans les situations où elle est indiquée, la prévention postopératoire de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles.

• *Reprise des AVK et arrêt des héparines*

En l'absence de risque hémorragique majeur et persistant, il est recommandé de reprendre les AVK dans les 24 premières heures. Sinon, dès que possible après l'intervention.

Il est recommandé de reprendre les AVK aux posologies habituellement reçues par le patient sans dose de charge.

Lorsque la voie entérale n'est pas disponible pendant plus de 24 à 48 heures, et en l'absence de risque hémorragique majeur et persistant, il est recommandé de poursuivre en postopératoire l'anticoagulation par l'héparine à doses curatives, introduite dans les délais préconisés ci-avant jusqu'à ce que la reprise de l'AVK devienne possible.

Le traitement par héparines est interrompu après 2 INR successifs en zone thérapeutique à 24 heures d'intervalle.

Prise en charge pour un acte programmé en fonction de l'indication du traitement anticoagulant

Patient porteur d'une valve mécanique cardiaque

Pour les patients traités par AVK pour une PVM, dans le cadre d'une chirurgie ou d'un acte invasif programmé, et en dehors des procédures ne nécessitant pas d'arrêt systématique des antivitamines K :

- le relais des AVK par des héparines est recommandé en périopératoire (grade C) ;
- ce relais peut être effectué par HBPM (hors AMM) à doses curatives en deux injections sous-cutanées quotidiennes, par HNF intraveineuse à la seringue électrique, ou par HNF sous-cutanée (2/3 injections/j) à doses curatives. Ces trois options sont possibles (grade B). Les HBPM étudiées dans cette situation sont l'énoxaparine et la daltéparine (niveau de preuve 2) ;
- en l'absence de données dans la littérature en périopératoire, pour les procédures à risque hémorragique modéré ou élevé, l'utilisation à dose curative d'HBPM en une injection par jour ou du fondaparinux ne peut être recommandée ;
- les héparines doivent être administrées à doses curatives dans les 6 à 48 heures postopératoires, selon le risque hémorragique et le risque thromboembolique. Il est recommandé de ne pas reprendre les héparines avant la 6^e heure ;

- si le traitement par héparine à doses curatives n'est pas repris à la 6^e heure, dans les situations où elle est indiquée, la prévention postopératoire précoce de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles.

Patient traité par AVK pour une arythmie chronique par fibrillation auriculaire (ACFA)

Pour les patients traités par AVK pour une ACFA, dans le cadre d'une chirurgie ou d'un acte invasif programmé, et en dehors des procédures ne nécessitant pas d'arrêt systématique des antivitamines K, les recommandations sont les suivantes.

- ***Chez les patients à risque thromboembolique élevé***

Un relais préopératoire des AVK par HBPM ou HNF à doses curatives est recommandé (grade C), préférentiellement par des HBPM (grade C).

Les héparines doivent être administrées à doses curatives dans les 6 à 48 heures postopératoires selon le risque hémorragique et le risque thromboembolique. Il est recommandé de ne pas reprendre les héparines avant la 6^e heure.

Si le traitement par héparine à doses curatives n'est pas repris à la 6^e heure, dans les situations où elle est indiquée, la prévention postopératoire de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles.

- ***Chez les patients à risque thromboembolique faible ou modéré***

L'anticoagulation par AVK peut être interrompue sans relais préopératoire (grade C).

Lorsque la reprise des AVK n'est pas possible dans les 24 à 48 premières heures postopératoires, un relais postopératoire par HBPM ou HNF à doses curatives doit être envisagé.

Dans les situations où elle est indiquée, la prévention postopératoire précoce de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles.

Dans tous les cas, en l'absence de données de la littérature en périopératoire, pour les procédures à risque hémorragique modéré ou élevé, l'utilisation à dose curative d'HBPM en une injection par jour ou du fondaparinux ne peut être recommandée.

Patients traités par AVK pour un antécédent de MTEV

Pour les patients traités par AVK pour un épisode thromboembolique veineux, dans le cadre d'une chirurgie ou d'un acte invasif programmé, et en dehors des procédures ne nécessitant pas d'arrêt systématique des antivitamines K, les recommandations sont les suivantes.

- ***Pour les patients traités par AVK pour épisode thromboembolique veineux à haut risque de récurrence***

Il est recommandé de différer une chirurgie réglée si cela est possible, au minimum au-delà du 1^{er} mois suivant un épisode thromboembolique veineux, de préférence au-delà du 3^e mois.

Si la chirurgie a lieu dans le 1^{er} mois après un épisode thromboembolique veineux, la mise en place d'un filtre cave en préopératoire doit être discutée (grade C), ainsi que le choix éventuel d'un filtre optionnel.

Un relais préopératoire des AVK par HBPM à doses curatives ou par HNF intraveineuse à la seringue électrique ou sous-cutanée (2-3 injections/j) est recommandé (grade C).

Si en postopératoire le risque hémorragique lié à l'héparinothérapie est considéré comme inacceptable, la mise en place d'un filtre cave en préopératoire doit être discutée. Le choix d'un filtre optionnel est à discuter. La mise en place d'un filtre cave ne dispenserait pas de la reprise d'une anticoagulation à dose curative dès que celle-ci est envisageable.

- ***Pour les patients à risque de récurrence modéré***

L'anticoagulation par AVK peut être interrompue sans relais préopératoire.

Il est recommandé de reprendre les AVK dans les 24 à 48 heures postopératoires.

Lorsque la reprise des AVK n'est pas possible dans ce délai, un relais postopératoire par HBPM ou HNF à doses curatives doit être réalisé.

Dans tous les cas :

- la prévention postopératoire précoce de la MTEV doit être réalisée jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique (ou la reprise des héparines à doses curatives) ;
- en l'absence de données de la littérature en périopératoire, l'utilisation du fondaparinux à dose curative ne peut être recommandée ;
- l'utilisation d'une HBPM à dose curative en 2 injections par jour doit être privilégiée. L'utilisation d'une HBPM en une injection par jour peut être discutée au cas par cas.

Prise en charge préopératoire du patient pour une chirurgie ou un acte invasif urgent à risque hémorragique

Un acte urgent est défini par sa réalisation indispensable dans un délai qui ne permet pas d'atteindre le seuil hémostatique (objectif d'un INR < 1,5 et 1,2 pour la neurochirurgie) par la seule administration de vitamine K.

La mesure de l'INR doit être réalisée à l'admission du patient.

L'administration de CCP est recommandée (grade C) suivant les modalités indiquées au chapitre « Prise en charge des hémorragies graves ».

Il est recommandé d'associer 5 mg de vitamine K à l'administration des CCP, sauf si la correction de l'hémostase est nécessaire pendant moins de 4 heures (grade C). L'administration par voie entérale doit être privilégiée, lorsqu'elle est possible (grade A).

La réalisation d'un INR est recommandée dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP et avant la réalisation de la chirurgie ou l'acte invasif. En cas d'INR insuffisamment corrigé, il est recommandé d'administrer un complément de dose de CCP, adaptée à la valeur de l'INR suivant les RCP du médicament.

La réalisation d'un INR 6 à 8 heures après l'antagonisation est recommandée.

La prise en charge postopératoire rejoint celle des actes programmés.

Lorsque l'acte peut être réalisé dans un délai compatible avec la réversion par la seule vitamine K (6 à 24 heures suivant le niveau de l'INR) :

- l'administration de CCP n'est pas nécessaire ;
- la vitamine K est administrée à la dose de 5 à 10 mg, si possible par voie entérale ;
- la mesure de l'INR est répétée toutes les 6 à 8 heures jusqu'à l'intervention.

La prise en charge postopératoire rejoint celle des actes programmés. ■

