

Gestion des accidents des anticoagulants aux urgences

E. PAUTAS^{1,2}, N. MITHA¹, A. MONTI¹,
J. BODDAERT^{2,3}, I. GOUIN-THIBAUT^{4,5}

Points essentiels

- Les accidents iatrogènes des antivitamines K (AVK) sont très largement dominés par les hémorragies, motifs fréquents d'hospitalisation principalement par le biais des services d'urgences.
- Des recommandations récentes françaises et nord-américaines, sont disponibles et doivent être largement diffusées au sein des services d'urgence, afin d'améliorer la prise en charge des surdosages et/ou des accidents hémorragiques sous AVK.
- Dans les cas de surdosage en AVK ne s'associant pas à un syndrome hémorragique grave, l'arrêt transitoire de l'anticoagulant et/ou l'utilisation concomitante de vitamine K par voie orale et à petite dose, sont bien codifiés et permettent de limiter les complications hémorragiques.
- En cas d'hémorragie grave sous AVK, une antagonisation rapide de l'effet anticoagulant est indispensable, quelle que soit l'indication de l'AVK et quel que soit l'INR au moment de l'hémorragie.
- L'utilisation de concentré de complexe prothrombique, associée à la vitamine K, permet une antagonisation rapide, qui doit être privilégiée.

1. Unité de Gériatrie Aiguë, Hôpital Charles Foix (APHP), Ivry-sur-Seine.

2. Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, Paris 6.

3. Service de Gériatrie et Pôle urgences, Hôpital Pitié-Salpêtrière (APHP), Paris.

4. Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Charles Foix (APHP), Ivry-sur-Seine.

5. Faculté des Sciences Pharmaceutiques Paris Descartes, Paris 5.

Correspondance : Dr Éric Pautas, Unité de Gériatrie Aiguë, Hôpital Charles Foix (APHP), 7, avenue de la République 94205 Ivry-sur-Seine cedex. Tél. : 01 49 59 44 86. Fax : 01 49 59 46 96.

E-mail : eric.pautas@cfx.aphp.fr

- La gestion des complications hémorragiques des traitements par héparine et dérivés hépariniques repose sur le sulfate de protamine, mais est une problématique plus rarement rencontrée aux urgences et moins bien protocolisée.
- Une thrombopénie induite par l'héparine est une complication rare des traitements par héparine non fractionnée ou par héparine de bas poids moléculaire, mais potentiellement grave par son risque thrombotique.

1. Introduction

Les complications des traitements anticoagulants sont majoritairement représentées par les accidents hémorragiques. Bien que peu fréquents ils sont cependant un problème de santé publique, compte tenu de la très large prescription de ces médicaments dans le cadre des pathologies thrombo-emboliques veineuses et artérielles. Ainsi, les traitements par antivitamine K (AVK) concernent environ 900 000 patients par an en France où ils sont au premier rang des médicaments responsables d'hospitalisations pour accident iatrogène. Dans une enquête française de pharmacovigilance menée il y a 10 ans, les complications hémorragiques des AVK étaient responsables de 17 000 hospitalisations par an, et les AVK représentaient 12,3 % des hospitalisations pour effet indésirable dans une autre enquête de 2007 (1, 2). Un bon nombre de ces hospitalisations se font après passage dans un service d'urgences. Les médecins urgentistes doivent avoir une bonne connaissance des recommandations concernant la prise en charge des accidents sous AVK, d'autant qu'ils sont grevés d'une lourde morbi-mortalité dominée par les hémorragies intracranienues (3). Les complications des traitements par héparines ou dérivés hépariniques surviennent le plus souvent chez des patients déjà hospitalisés au moment du traitement anticoagulant et sont donc plus rarement gérés par les urgentistes. Notre objectif dans cet article est de faire une mise au point synthétique sur les données épidémiologiques et sur la prise en charge pratique des accidents des anticoagulants.

2. Risques iatrogènes des AVK

Avant de s'intéresser aux accidents hémorragiques, citons simplement l'autre effet secondaire classique mais très rare : la nécrose cutanée liée à des phénomènes thrombotiques, qui ne survient que dans les premiers jours du traitement. Elle serait secondaire à une diminution rapide d'inhibiteurs physiologiques de la coagulation, les protéines C et S, vitamine K dépendantes. Le risque paraît augmenté en cas de déficit constitutionnel en ces protéines. Par ailleurs, cet accident thrombotique est favorisé par une forte dose de charge initiale d'AVK (équivalente à plus de 10 mg de warfarine par jour), pratique actuellement obsolète à l'initiation du traitement (4).

Le risque hémorragique apparaît bien plus fréquent, même si les chiffres de son incidence annuelle varient selon le type de population intéressée et la définition de

la sévérité des hémorragies considérées. Les données sont principalement issues d'essais cliniques comparant AVK et placebo, ou d'études de suivi de cohortes de patients sous AVK au long cours pour fibrillation auriculaire (FA). Les chiffres sont assez proches dans ces deux sources, avec un taux annuel d'hémorragies majeures entre 1,3 et 3,4 % et un taux annuel d'hémorragie intracrânienne (HIC) entre 0,3 et 0,5 % (5-9). Pour ne retenir que les hémorragies qui mènent le patient aux urgences de façon quasi systématique, les plus fréquentes sont les hémorragies digestives, qui sont considérées comme majeures dans toutes les études, et les hématuries, que certains auteurs n'intègrent pas dans la définition d'hémorragie majeure quand elles n'entraînent pas de geste endoscopique ou de transfusion (10). Les accidents les plus graves sont les HIC, grevées d'un pronostic sombre. Les études évaluant le risque vital d'une HIC survenue après traumatisme crânien chez un patient sous AVK, retrouvent un taux de mortalité de 25 à 50 % (10-13). Ce risque vital est de 3 à 5 fois supérieur à celui des HIC post-traumatiques en l'absence de traitement AVK. Pour mémoire, quand ne sont pris en compte que les traumatismes crâniens mineurs, sans signe neurologique ni perte de connaissance, cette surmortalité des patients sous AVK n'est plus retrouvée (14,15).

Même si notre propos est centré sur les accidents des AVK et leur gravité potentielle, il est bon de rappeler que ce risque hémorragique ne doit jamais être considéré de façon isolée, notamment lors de l'initiation du traitement, mais qu'il convient de prendre en compte le rapport bénéfice-risque des AVK. Ce rapport a été bien évalué dans le cas de la FA où il est en faveur du traitement par AVK pour une très grande majorité de patients, y compris les plus âgés qui sont à plus haut risque hémorragique mais aussi à plus haut risque thrombotique (16). Ainsi, une métaanalyse de 6 essais randomisés, portant sur plus de 4 000 patients et comparant un traitement par AVK et un traitement par aspirine dans le cadre de la FA, conclut à un bénéfice de l'AVK qui prévient 23 accidents vasculaires cérébraux de plus en causant 9 hémorragies majeurs supplémentaires (17). Cette relative surestimation du risque par rapport au bénéfice expose à une sous-prescription injustifiée des AVK qui est notée dans tous les pays occidentaux, malgré des recommandations régulièrement réactualisées (18).

2.1. Gestion d'un surdosage en AVK

Un mauvais équilibre du traitement AVK, défini par un INR fluctuant ou insuffisamment contrôlé, est depuis longtemps considéré comme le facteur de risque hémorragique important à contrôler. Même si un accident hémorragique peut survenir chez un patient ayant un INR dans la zone thérapeutique attendue, le risque de saignement est en effet clairement lié à l'intensité de l'anticoagulation, anciennement évaluée par le taux de prothrombine et maintenant évaluée par l'INR (19). Toute la problématique d'un INR cible ou d'une zone thérapeutique pour les traitements par AVK, quelle que soit l'indication du traitement, réside dans le compromis entre une efficacité anti-thrombotique et un moindre risque hémorragique. De très nombreuses études ont cherché à définir un chiffre d'INR à partir duquel le risque hémorragique augmente de façon très significative, et qui

Tableau 1 – Mesures recommandées par l’HAS en cas de surdosage asymptomatique en AVK (3)

	INR cible 2,5 (ZT 2,0-3,0)	INR cible ≥ 3,0 (ZT 2,5-3,5 ou 3,0-4,5)
INR < 4,0	– pas de saut de prise d’AVK ni prise de vitK	
4,0 ≤ INR < 6,0	– saut d’une prise d’AVK – pas de vitK	– pas de saut de prise d’AVK ni prise de vitK
6,0 ≤ INR < 10,0	– arrêt de l’AVK – 1 à 2 mg de vitK voie orale	– saut d’une prise d’AVK – avis spécialisé cardiologique, discuter 1 à 2 mg de vitK voie orale
INR ≥ 10,0	– arrêt de l’AVK – 5 mg de vitK voie orale	– avis spécialisé urgent, hospitalisation recommandée

ZT : zone thérapeutique

AVK : antivitamine K ; VitK : vitamine K

peut donc être considéré comme une limite de surdosage justifiant une intervention. Une métaanalyse de 21 études incluant plus de 1 800 patients traités pour FA, et des grandes études de cohorte notent ainsi une augmentation nette des accidents hémorragiques pour un INR supérieur à 4,0 ou 5,0 (7, 20, 21). Les travaux qui se sont spécifiquement intéressés aux HIC retrouvent les mêmes chiffres d’INR à haut risque. L’un des auteurs propose une quantification du risque d’HIC qui est multiplié par deux à chaque point d’INR supérieur à 4,0 (11, 22, 23). Il est donc logique que les recommandations internationales considèrent que la prise en charge d’un surdosage devient une problématique importante pour un INR supérieur à 4,0 (pour les recommandations françaises) ou 5,0 (pour les recommandations nord-américaines ou australiennes) (3, 4). Nous ne reprenons ici que les recommandations françaises de 2008 issues d’un groupe de travail de l’HAS, qui sont résumées dans le **tableau 1**, et dont certains points méritent d’être discutés ou précisés (3) :

- ces recommandations concernent les surdosages asymptomatiques, c’est-à-dire ne s’accompagnant pas de syndrome hémorragique. Mais sont aussi inclus dans cette rubrique les hémorragies dites « non graves » qui sont définies comme ne remplissant aucun des critères des hémorragies « graves » (**tableau 2**) qui font l’objet d’autres recommandations de prise en charge (3) ;
- les mesures recommandées sont destinées à être applicables en ambulatoire. Cependant, l’hospitalisation, souvent *via* les urgences, est recommandée dans diverses situations : antécédent hémorragique, âge très avancé, comorbidité lourde, contexte médico-social ne permettant pas d’assurer des surveillances clinique et biologique rapprochées ;
- en cas de surdosage, un contrôle quotidien de l’INR est indispensable, et les mesures proposées dans le **tableau 1** doivent être envisagées tous les jours tant que le chiffre d’INR est suprathérapeutique. Ce message mérite d’être martelé car

Tableau 2 – Définition de la gravité des hémorragies selon les recommandations de l’HAS 2008 (3)

Au moins un de ces critères définit un accident hémorragique sous AVK comme une hémorragie grave (ou potentiellement grave) :

- 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 d’une transfusion de culots globulaires
- localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple :
 - hémorragie intracrânienne et intraspineale
 - hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire
 - hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde
 - hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge
 - hémorragie digestive aiguë
 - hémarthrose

PAS : pression artérielle systolique ; PAM : pression artérielle moyenne

l’expérience pratique montre que ce contrôle biologique est souvent oublié, même en milieu hospitalier ;

– dans la situation d’un INR entre 5,0 et 6,0 l’utilisation de la vitamine K à 1 mg peut se discuter, notamment pour les patients à haut risque hémorragique. Cette alternative est d’ailleurs proposée dans les recommandations nord-américaines (4). Cette attitude est confortée par les résultats d’essais randomisés comparant l’utilisation de vitamine K à faible dose et l’arrêt simple de l’AVK, pour la plupart en considérant des INR entre 4,5 et 10,0 : l’utilisation de 1 mg de vitamine K est plus efficace en terme de retour dans la zone thérapeutique après 24 heures et semble également être utile pour diminuer le risque hémorragique (24, 25). Doit aussi être considéré le fait que la diminution de l’INR est plus lente après le simple arrêt de l’AVK pour les patients les plus âgés (4, 26) ;

– l’utilisation de vitamine K à faible dose (1 à 2 mg), recommandée jusqu’à des INR très élevés, est facile en pratique en utilisant la forme pédiatrique en ampoule buvable de 2 mg. Cette forme doit donc être disponible dans tous les services d’urgence, même s’ils ne prennent pas habituellement en charge des enfants. Il est important d’insister sur ces faibles doses auprès des prescripteurs, car il est encore fréquent de voir utiliser la vitamine K d’emblée à des doses de 5 voire 10 mg. Or, il est bien démontré que les faibles doses suffisent à ramener l’INR rapidement et sûrement dans une zone à moindre risque hémorragique, quitte à répéter la prise en fonction de la surveillance quotidienne de l’INR. De plus, une antagonisation trop importante expose au risque de résistance transitoire à l’AVK, entraînant des difficultés de gestion du traitement pendant plusieurs jours au moment de la reprise (27) ;

– la vitamine K, lors des surdosages asymptomatiques, doit être utilisée par voie orale. La forme injectable par voie sous-cutanée doit être définitivement abandonnée, car

elle ne présente aucun avantage pratique et que son effet sur l'anticoagulation est moins prévisible et plutôt retardé par rapport à la voie orale (4, 28) ;

– même si la prise en charge immédiate aux urgences de ces surdosages en AVK est dominée par le suivi de ces mesures d'antagonisation, l'urgentiste doit d'emblée se poser la question de la cause du surdosage. Il peut en effet s'agir de la première manifestation apparente d'une pathologie aiguë. Certaines sont bien connues comme facteur de déséquilibre d'un traitement par AVK : insuffisance cardiaque décompensée, processus infectieux ou inflammatoire, insuffisance rénale aiguë, etc. (4). Le surdosage est aussi fréquemment le reflet d'une interaction médicamenteuse qui doit être recherchée précautionneusement par récupération des ordonnances récentes et par un interrogatoire recherchant notamment une automédication (29). Enfin, il peut n'y avoir aucune autre cause qu'une observance ou une surveillance douteuse, situation qui posera alors la question de la reprise ou non du traitement par AVK à l'issue de la gestion de l'épisode de surdosage.

2.2. Gestion d'une hémorragie grave sous AVK

La survenue d'une hémorragie est un accident relativement fréquent dans la population très large des patients traités par AVK. Or, les pratiques en terme de gestion de ces accidents hémorragiques sont disparates, à partir de considérations clinico-biologiques volontiers subjectives. Ce point peut s'expliquer par le fait que les publications portant sur les modalités de leur prise en charge sont peu nombreuses et hétérogènes, en dehors peut-être de celles qui concernent spécifiquement la problématique de l'HIC. Il est aussi important de considérer que la définition des hémorragies majeures ou graves varie selon les études, ce qui complique l'interprétation de leurs résultats. Un des apports les plus utiles des récentes recommandations sur ce point est d'aborder le sujet de façon très pragmatique en définissant simplement les hémorragies graves, sans sous-groupe portant à discussion, et en ne considérant pas comme discriminant le statut de l'anticoagulation, et donc le chiffre d'INR (3). Le **tableau 2** rappelle cette définition simple d'hémorragie grave, à partir de laquelle les recommandations de l'HAS 2008 doivent être appliquées. Trop souvent, seules les HIC sont considérées comme des véritables urgences, alors que les autres hémorragies graves, même si elles sont clairement moins dangereuses sur le plan du risque vital, doivent relever des mêmes modalités thérapeutiques d'antagonisation urgente du traitement anticoagulant. Pour exemple, la possibilité, même rapide, d'un geste hémostatique par endoscopie, chirurgie ou radiologie interventionnelle, ne doit pas retarder une antagonisation dans un délai le plus bref possible, habituellement définie par un INR inférieur à 1,5 en quelques minutes. Si la mesure de l'INR en urgence est évidemment recommandée, il est aussi bien stipulé de ne pas attendre le résultat plus de quelques minutes pour débiter l'antagonisation qui ne dépendra finalement que peu de ce chiffre. Cette notion d'urgence de prise en charge est vraie quelle que soit l'indication du traitement AVK et elle ne doit pas être parasitée par une crainte d'accident thrombotique aigu qui n'a été décrit dans aucune des publications portant sur l'antagonisation de l'anticoagulation en urgence.

Le produit de référence pour antagoniser rapidement l'effet anticoagulant des AVK est le concentré de complexe prothrombique (CCP) également appelé PPSB. Les données de la littérature sont relativement pauvres, études observationnelles prospectives ou séries rétrospectives, mais leurs résultats sont concordants malgré le caractère hétérogène des populations de patients et des spécialités utilisées (3). La diminution de l'INR jusqu'à des zones souhaitées d'antagonisation est très rapide, de l'ordre de quelques minutes (30, 31). Il est d'ailleurs recommandé de contrôler un INR dès 30 minutes après administration de CCP, afin de refaire une administration si nécessaire, pour atteindre un INR inférieur à 1,5. L'efficacité du CCP est comparable selon les études, avec les limites méthodologiques déjà soulignées : 100 % d'INRs inférieurs à 2,0 et de l'ordre de 80 % d'INRs inférieurs à 1,5 après une administration (30-35). En pratique, la posologie de CCP à utiliser en l'absence d'INR est de 25 UI/kg équivalent facteur IX (soit 1 mL/kg pour les produits utilisés très majoritairement en France), en rappelant l'importance de ne pas attendre le résultat de l'INR pour prendre en charge l'hémorragie majeure. Si l'INR est connu, la posologie est adaptée au chiffre en suivant le RCP du produit utilisé, mais est de l'ordre de 20 à 50 UI/kg équivalent facteur IX (3, 35). La durée d'administration varie suivant les études ; les RCP des CCP préconisent généralement une vitesse de perfusion de 4 mL/min, mais certains ont utilisé des perfusions plus rapides de 3 minutes, avec des résultats similaires (30). Dans tous les cas, quel que soit le chiffre d'INR initial, il est nécessaire d'administrer de façon concomitante une dose de 10 mg de vitamine K qui prendra le « relais » du CCP en terme d'antagonisation de l'effet anticoagulant après quelques heures (31, 35). Dans ce cas, la voie d'administration conseillée pour la vitamine K est la voie intraveineuse, mais une administration orale est possible si le patient est capable de prendre des médicaments par cette voie. Le risque, faible, de la voie intraveineuse pour la vitamine K est une réaction anaphylactique (36).

Les autres médicaments capables d'antagoniser rapidement l'effet anticoagulant des AVK ne sont pas recommandés par l'HAS : plasma frais congelé (PFC) et facteur VII recombinant. Pour le PFC, le volume et le temps de perfusion nécessaires à la correction de l'INR sont trop importants (3, 35). Pour le facteur VII recombinant, il est cité comme une alternative possible au CCP dans les recommandations nord-américaines, mais la validation de son utilisation repose sur des études encore moins nombreuses que pour le CCP et avec des modalités pratiques moins consensuelles (3, 4).

3. Risques iatrogènes des héparines et dérivés hépariniques

Sont concernés par ce paragraphe les traitements par héparine non fractionnée (HNF), par héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ou par fondaparinux.

Comme pour la partie concernant les AVK, nous débutons par une complication non hémorragique qui peut amener à une consultation aux urgences : la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) secondaire à un traitement par HNF ou

HBPM, que ce soit à dose curative ou à dose prophylactique. Une TIH résulte d'un processus immuno-allergique, lié à la production d'anticorps dirigés contre différentes cibles parmi lesquelles un complexe formé entre l'héparine et le facteur 4 plaquettaire (PF4). Il s'en suit une activation des plaquettes, de la coagulation et de l'endothélium vasculaire, conduisant à la génération de thrombine et favorisant la survenue de thrombus dans les territoires artériels et/ou veineux. La TIH survient très majoritairement entre les 5^e et le 15^e jours de traitement. Elle doit être suspectée en cas d'apparition d'un phénomène thrombotique veineux ou artériel, ou dès qu'il existe une diminution relative des plaquettes de 50 % par rapport à la numération plaquettaire, obligatoire avant tout traitement héparinique, et en prenant en compte d'autres situations ou médicaments pouvant expliquer une thrombopénie (37). Le risque de survenue d'une TIH dépend du type de traitement héparinique et des conditions de son utilisation. On distingue ainsi des situations à haut risque (> 1 % : HNF en postchirurgie), à risque intermédiaire (0,1 à 1 % : HNF en milieu médical ou obstétrical et HBPM en postchirurgie) ou à risque faible (< 0,1 % : HBPM en milieu médical ou obstétrical) (37). Ces différents risques expliquent les recommandations de surveillance ou non de la numération plaquettaire, qui est seulement indiquée dans les situations à risque élevé ou intermédiaire (38). En cas de TIH, le traitement héparinique doit être interrompu et relayé par une des deux molécules anti-thrombotiques qui ont l'AMM en France pour ce relais : le danaparoiïde et la lépirudine. Leur maniement et leur surveillance biologique (mesure de l'activité anti-Xa pour le danaparoiïde, mesure du temps d'écarine pour la lépirudine) imposent un contact avec une équipe spécialisée. Il convient de confirmer toute TIH après arrêt du traitement héparinique, par la recherche d'anticorps plasmatiques impliqués dans les TIH qui doit associer un test ELISA (recherche d'anticorps anti-PF4-héparine) et des tests fonctionnels (agrégation plaquettaire ou test de release de la sérotonine marquée). Ces tests ne sont jamais effectués en urgence et ne conditionnent pas la prise en charge thérapeutique du patient.

Le risque hémorragique des héparines et des dérivés hépariniques a principalement été évalué dans les traitements à dose dite « curative », utilisés initialement et pour une durée autour d'une semaine, dans deux situations : les syndromes coronariens aigus (SCA) et les événements thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire) (EDEV). Pour les SCA, un traitement par HNF ou par HBPM est associé à une hémorragie majeure dans environ 0,5 à 2,5 % des cas ; le fondaparinux dans cette indication entraîne une hémorragie majeure dans environ 1 % des cas (39). Ces chiffres sont cependant très variables selon les études, surtout fonction de l'association ou non à d'autres traitements antithrombotiques (antiagrégants et/ou thrombolytique). Pour le traitement initial d'un EDEV, le risque hémorragique est comparable pour HNF et HBPM, peut-être un peu inférieur pour les HBPM selon une métaanalyse intégrant 19 études comparant les deux types d'héparine dans le traitement d'environ 3 600 patients : une hémorragie majeure survient dans 1 à 2 % des cas (39, 40). Les données sur le fondaparinux dans le traitement d'un EDEV sont plus limitées : le risque d'hémorragie majeure est de l'ordre de 1,2 % (39).

En cas d'accident hémorragique sous HNF, l'antagonisation du traitement anticoagulant repose sur la perfusion intraveineuse de sulfate de protamine qui entraîne la formation de complexes protamine-héparine neutralisant l'action de l'héparine. La dose de sulfate de protamine est de 100 unités antihéparine (1 mg) pour 100 unités d'HNF, en sachant que la dose d'HNF considérée est celle des 2 ou 3 dernières heures de perfusion quand l'HNF est utilisée IV. La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 30 mg/heure, pour limiter un risque de bradycardie ou d'hypotension. Quand l'HNF est injectée par voie sous-cutanée, son antagonisation peut nécessiter des perfusions plus longues de sulfate de protamine dont la dose est adaptée à la surveillance du TCA. L'antagonisation des HBPM repose aussi sur le sulfate de protamine mais est moins protocolisée car la neutralisation des HBPM est variable et incomplète *in vitro* ou dans les études chez l'animal ; la posologie proposée est de 100 unités antihéparine pour 100 unités anti-Xa d'HBPM, avec possibilité de poursuivre la perfusion si l'hémorragie persiste (39). En cas d'hémorragie sous fondaparinux, le sulfate de protamine est inefficace ; seule l'utilisation de facteur VII activé a été proposée.

4. Conclusion

Compte tenu de l'incidence élevée des complications hémorragiques des AVK, leur gestion est une problématique fréquente pour un urgentiste, qui peut aussi être en première ligne pour gérer des situations à risque hémorragique telles que des surdosages avant qu'ils soient symptomatiques. Il est donc très important que les recommandations récentes soient connues et diffusées, notamment dans les services d'urgence. Elles ont pour avantages d'avoir été réfléchies avec une volonté de pragmatisme et d'être applicables dans la pratique quotidienne, en acceptant le fait que certaines se basent sur des données scientifiques peu nombreuses ou de méthodologie peu solide. Les complications des héparines et dérivés hépariniques sont moins souvent gérées au niveau des services d'urgence mais l'urgentiste doit savoir dans quelles circonstances évoquer une TIH, et doit pouvoir gérer une hémorragie sous héparine.

L'arrivée très prochaine de nouveaux anticoagulants utilisables par voie orale et sans surveillance biologique, pourrait régler le problème de la gestion des surdosages biologiques survenant sous AVK. Mais les études terminées ou en cours sont très majoritairement des études de non-infériorité, et la diminution du risque hémorragique en comparaison aux AVK n'est pas certaine. Pour les patients à haut risque hémorragique, peut même se poser la question du retentissement, sur ce risque, de la « non-surveillance ». Peut aussi se poser la question de l'absence d'antidote et de possibilité d'antagonisation rapide de l'effet anticoagulant en cas d'accident hémorragique. Les urgentistes devront alors être particulièrement attentifs à ces problèmes et devront participer au plan de gestion des risques de ces nouveaux anticoagulants afin de détecter un éventuel surrisque hémorragique n'apparaissant pas dans les essais cliniques mais pouvant être détecté dans une pratique quotidienne moins contrôlée.

Références

1. Pouyanne P., Haramburu F., Imbs J.L. et al. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. *BMJ*. 2000 ; 320 : 1036.
2. agmed.sante.gouv.fr. Matinées avec la presse, AFSSaPS Septembre 2008. EMIR : effets indésirables des médicaments : incidence et risque sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux.
3. www.has-sante.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. Avril 2008.
4. Ansell J., Hirsh J., Hylek E., Jacobson A., Crowther M., Palaretti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest*. 2008 ; 133 : 160S-198S.
5. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994 ; 154 : 1449-57.
6. Go A.S., Hylek E.M., Chang Y. et al. Anticoagulant therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*. 2003 ; 290 : 2685-92.
7. Palareti G., Leali N., Coccheri S. et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet*. 1996 ; 348 : 423-8.
8. Jackson S.L., Peterson G.M., Vial J.H. et al. Outcomes in the management of atrial fibrillation: clinical trials results apply in practice. *Intern Med J*. 2001 ; 31 : 329-36.
9. Evans A., Kalra L. Are the results of randomized controlled trials on anticoagulation in patients with atrial fibrillation generalizable to clinical practice? *Arch Intern Med*. 2001 ; 161 : 1443-7.
10. Fang M.C., Go A.S., Chang Y. et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med*. 2007 ; 120 : 700-5.
11. Mina A.A., Bair H.A., Howells G.A., Bendick P.J. Complications of preinjury warfarin use in the trauma patient. *J Trauma*. 2003 ; 54 : 842-7.
12. Karni A., Holtzman R., Bas T., Zorman G., Carter L., Rodriguez L. Traumatic head injury in the anticoagulated trauma patient: a lethal combination. *Am Surg*. 2001 ; 67 : 1098-100.
13. Ferrera P.C., Bartfield J.M. Outcomes of anticoagulated trauma patients. *Am J Emerg Med*. 1999 ; 17 : 154-6.
14. Garra G., Nached A.H., Cpobianco L. Minor head trauma in anticoagulated patients. *Acad Emerg Med*. 1999 ; 6 : 121-4.
15. Wojcik R., Cipolle M.D., Sisilove E., Wasser T.E., Pasquale M.D. Preinjury warfarin does not impact outcome in trauma patients. *J Trauma*. 2001 ; 51 : 1147-52.
16. Johnson C.E., Lim W.K., Workman B.S. People aged over 75 in atrial fibrillation on warfarin: the rate of major hemorrhage and stroke in more than 500 patient-years of follow-up. *J Am Geriatr Soc*. 2005 ; 53 : 655-9.
17. van Walraven C., Hart R.G., Singer D.E. Oral anticoagulants versus aspirin in non valvular atrial fibrillation: an individual patient metaanalysis. *JAMA*. 2002 ; 288 : 2441-8.
18. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 ; 31 : 2369-429.

19. Schulman S., Beyth R.J., Kearon C., Levine M.N. Hemorrhagic complications of anti-coagulant and thrombolytic treatment. *Chest*. 2008 ; 133 : 257S-298S.
20. Reynolds M.W., Fahrenbach K., Hauch O. et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2004 ; 126 : 1938-45.
21. Hylek E.M., Go A.S., 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.
22. Hylek E.M., Singer D.E. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*. 1994 ; 120 : 897-902.
23. Fang M.C., Chang Y., Hylek E.M. 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.
24. Crowther M.A., Julian J., Mc Carty D. et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomized trial. *Lancet*. 2000 ; 356 : 1551-3.
25. 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 valves. *J Am Coll Cardiol*. 2005 ; 46 : 730-42.
26. Hylek E.M., Regan S., Go A.S. 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.
27. van Geest-Daalderop J.H., Hutten B.A., Pequeriaux N.C., de Vries-Goldschmeding H.J., Rakers E., Levi M. Invasive procedures in the outpatient setting: managing the short-acting acenocoumarol and the long-acting phenprocoumon. *Thromb Haemost*. 2007 ; 98 : 747-55.
28. Dezee K.J., Shimeall W.T., Douglas K.M. et al. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2006 ; 166 : 391-7.
29. Holbrook A.M., Pereira J.A., Labiris R. et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005 ; 165 : 1095-106.
30. Vigué B., Ract R., Tremey B. et al. Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med*. 2007 ; 33 : 721-5.
31. 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.
32. Kessler C.M. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate: where are the evidence-based data? *J Thromb Haemost*. 2006 ; 4 : 963-6.
33. Pabinger I., Brenner, Kalina U., Knaub S., Nagy A., Ostermann H. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal. *J Thromb Haemost*. 2008 ; 6 : 622-31.
34. Lankiewicz M.W., Hays J., Friedman K.D. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost*. 2006 ; 4 : 967-70.
35. Vigué B. Bench-to-beside review: optimizing emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage – from theory to practice. *Crit Care*. 2009 ; 13 : 209.
36. Lubetsky A., Yonath H., Olchovsky D., Loebstein R., Halkin H., Ezra 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.
37. Warkentin T.E., Greinacher A., Koster A., Lincoff A.M. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest*. 2008 ; 133 : 340S-380S.

38. www.afssaps.fr. Recommandations de bonne pratique. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Agence Française de sécurité Sanitaire des Produits de Santé, nov. 2009.
39. Schulman S., Beyth R.J., Kearon C., Levine M.N. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment. Chest. 2008 ; 133 : 257S-298S.
40. van Dongen C.J.J., van der Belt A.G.M., Prins M.H. et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev. 2004 ; CD001100.