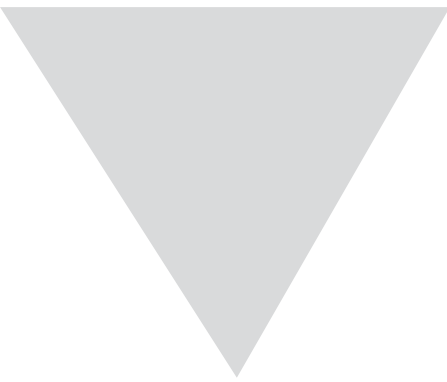




# **AVK ET FIBRILLATION AURICULAIRE, GESTION PÉRI-OPÉRATOIRE**

**Bernard Vigué**

Service d'Anesthésie Réanimation, CHU de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre cedex.

## **INTRODUCTION**

La fibrillation auriculaire (FA) sans pathologie valvulaire est la principale indication des antivitamines K (AVK) [1]. L'objectif d'INR à atteindre en cas d'indication est situé entre 2 et 3. La FA, parce qu'elle est étroitement associée au vieillissement de la population, augmente de fréquence, augmentant ainsi le nombre d'accidents hémorragiques sous AVK [2, 3]. En effet, les patients traités à vie par AVK sont estimés de 1 % à 2 % de la population des pays développés [4]. L'augmentation prévisible de ce pourcentage dans les années à venir (10 % par an [4]) et le retrait du marché de solutions alternatives (héparines per os) laisse penser que la prise en charge de l'hémostase du patient sous AVK va rester encore longtemps une préoccupation de notre spécialité.

### **1. INTÉRÊT DE L'ANTICOAGULATION, HÉMORRAGIES ET MODIFICATIONS DES RECOMMANDATIONS**

L'intérêt de l'anticoagulation efficace chez les patients en FA est reconnu [1]. Après des années où toute FA nécessitait une anticoagulation efficace rapide, une prise de conscience est apparue une sous-évaluation des risques hémorragiques. La première raison de cette sous-évaluation tient aux différences retrouvées entre population étudiée dans les études randomisées et population réelle sous AVK observée dans des études de cohorte [5]. En effet, cette dernière population est significativement plus âgée que la population des études où le risque hémorragique a été évalué. Or l'âge est un des grands facteurs de risque de l'hémorragie. La deuxième raison tient à la durée du traitement chronique. Le risque d'hémorragie est très important (jusqu'à 17 %) au cours de la première année de traitement et, évidemment, ce risque chute (pour les survivants) la deuxième année [2, 6]. Il est maintenant estimé que le risque global d'épisode hémorragique grave varie entre 4 et 10 % des patients et que ces hémorragies sous AVK représentent la première cause d'hospitalisation par effets indésirables des médicaments en France [7] et la troisième au Royaume Uni [8]. Si un

surdosage (INR > 4) est un risque supplémentaire [9], il n'explique pas tous les saignements. Il existe des études observationnelles où 68 % des patients sous AVK avec un hématome intracérébral ont un INR en zone thérapeutique [10]. Le risque hémorragique sous AVK est donc proche du risque thrombotique sans anticoagulation. Il est même parfois considéré comme supérieur, compliquant les décisions thérapeutiques.

Les sociétés savantes de cardiologie ont très vite réagi à cette révision à la hausse des risques hémorragiques et ont modifié les recommandations des patients en FA sans pathologie valvulaire [11] en rompant avec le dogme de l'anticoagulation systématique en toutes circonstances. Pour des spécialistes habitués depuis longtemps à des réflexes de traitement, il s'agit d'une vraie révolution. Par exemple, l'anticoagulation n'est pas recommandée chez les patients de moins de 60 ans sans facteurs de risque (classe III : bénéfice < risque) [11]. Pour élaborer une vraie discussion sur la balance entre risques et bénéfices du traitement, un recensement des facteurs de risques thrombotiques a été précisé [11, 12]. Un score, réunissant ces facteurs, a été décrit, c'est le CHADS<sub>2</sub>, acronyme de Cardiaque, Hypertension, Age, Diabète et Stroke x 2 [12, 13]. Son maximum est de 6, chaque item compte 1 point : insuffisance cardiaque, hypertension, âge > 75 ans, diabète et seuls les antécédents d'ischémie cérébrale, même transitoire, compte 2 points.

- Pour 0 point : pas d'AVK ni d'aspirine.
- Pour 1 point : les risques sont faibles et le traitement chronique est choisi entre AVK et aspirine même si des travaux récents retrouvent les AVK plus protecteurs et similaires en nombre d'épisodes hémorragiques à l'aspirine [14].
- Au-dessus de 2 points, où les risques thrombotiques sont soit intermédiaires soit forts (> 3), les AVK sont recommandés.

Même si la principale préoccupation des auteurs des nouvelles recommandations est de limiter les risques hémorragiques en réévaluant les risques thrombotiques, il faut comprendre que la situation n'est pas si simple puisque deux des principaux facteurs de risque d'hémorragie (âge et hypertension) sont communs avec l'augmentation du risque thrombotique.

Les indications d'AVK, mais aussi la gestion du péri-opératoire et la reprise postopératoire du traitement, dépendent de l'évaluation de l'ensemble de ces risques. Ce qu'il faut retenir de ce nouvel état d'esprit c'est que l'anticoagulation n'est plus une obligation immédiate indiscutable et qu'elle peut se discuter entre spécialiste en soupesant l'équilibre entre risques et bénéfices. Si les risques thrombotiques ont été beaucoup mieux précisés, il n'en est pas toujours de même avec les risques hémorragiques. Le rôle de notre spécialité est d'aider à mieux évaluer le risque hémorragique lié au type de chirurgie qui est au centre des décisions de reprise de l'éventuel traitement anticoagulant.

## **2. LES SITUATIONS PRÉOPÉRATOIRES OÙ LA NORMALISATION SE DOIT D'ÊTRE URGENTE**

### **2.1. LES HÉMORRAGIES AIGUES GRAVES**

Cette situation est la plus grave pour le pronostic du patient mais la plus codifiée. Les hémorragies graves sont celles qui mettent en jeu le pronostic vital du patient. Elles concernent des situations générales - nécessité de transfusion globulaire ou présence d'un état de choc quelle que soit l'origine de l'hémorragie

- et des localisations d'hémorragies particulières comme les hématomes intra-crâniens et des muscles profonds ou les hémorragies digestives et pulmonaires. Toutes ces situations, préopératoire ou non, nécessite une réversion immédiate de l'anticoagulation quelle que soit la situation cardiaque du patient en fibrillation auriculaire. Parmi les différentes alternatives théoriques possibles : plasma frais congelé (PFC), facteurs vitamine-K dépendants (PPSB en France, PCC dans les pays anglo-saxons) et/ou vitamine K), l'association PPSB + vitamine K est la plus performante et la seule recommandée dans une telle situation. Cette association est le traitement «gold standard» dans tous les pays (Tableau I). De très nombreux travaux ont mis en évidence la supériorité des PPSB sur le PFC dans ces situations [15, 16], tant en temps de réversion (décongélation des PFC) qu'en volume total perfusé (60 ml de PPSB = 3600 ml de PFC) et en risque pris (OAP,TRALI). L'administration rapide de facteurs exogènes vitamine K dépendants concentrés (PPSB) permet de corriger instantanément le déficit induit par la prise d'AVK [17-20]. L'association à la vitamine K est impérative pour que la nouvelle production hépatique de facteurs endogènes puisse relayer l'action des facteurs exogènes dont l'action est liée à la demi-vie du facteur VII qui n'est que de 4 à 6 heures [20]. A contrario, il faut bien comprendre que la vitamine K prescrite isolément laisse le patient sans hémostase efficace pendant 5 à 6 heures.

### Tableau I

Résumé des recommandations dans différents pays d'après [26]. PCC : prothrombin complex concentrate ; PPSB (=PCC) : concentrés de facteurs vitamino-K dépendants ; PFC : plasma frais congelé ; IV : intraveineux

| Recommandations                                                                                                                      | Pays           | Année     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|
| PCC 50 UI.Kg <sup>-1</sup> & Vit K 5-10 mg IV                                                                                        | Royaume-Uni    | 2006 [21] |
| PPSB 20-30 UI.Kg <sup>-1</sup> & Vit K 5-10 mg                                                                                       | France         | 2002 [22] |
| PCC : 25-50 UI.Kg <sup>-1</sup> + PFC 300 ml (PPC en Australie ne contient pas de facteur VII, justifiant le PFC) & 5-10 mg de Vit K | Australie      | 2004 [23] |
| PCC ou PFC : doses non précisées & Vit K 10 mg                                                                                       | USA (VI ACCP)  | 2001 [24] |
| PCC : doses non précisées & Vit K 10 mg                                                                                              | USA (VII ACCP) | 2004 [25] |

En pratique, une dose probabiliste de 25 UI.Kg<sup>-1</sup> d'équivalent facteur IX (soit 1 ml.kg<sup>-1</sup>) doit être injectée le plus vite possible associée à 10 mg de vitamine K [20]. L'INR avant réversion ne doit pas être attendu avant injection des 25 UI.Kg<sup>-1</sup> probabiliste permettant ainsi de gagner un temps précieux. L'action sur la coagulation étant immédiate [20], l'INR juste après injection doit être prélevé pour s'assurer que la dose de 25 UI.Kg<sup>-1</sup> est suffisante. Un INR < 1,5 est nécessaire pour assurer une coagulation efficace [25, 27]. Mais ce résultat, en l'absence de moyen délocalisé, ne doit, lui non plus, pas être attendu pour agir et le bloc opératoire doit pouvoir démarrer sans attendre. Il est fortement recommandé de rendre le PPSB facilement disponible (stock aux urgences par exemple). En urgence, il n'y a aucune raison pour que le délai opératoire d'un patient sous AVK soit supérieur au délai d'un autre patient. Après réversion, en cas d'hémorragie persistante, le PFC reprend bien sur ses indications. Il est indispensable de vérifier par un INR 6 heures après injection que le relais PPSB-vitamine K s'est fait correctement et qu'il n'y a pas de risque de récurrence hémorragique avec un INR > 1,5.

Depuis 15 ans, toutes les études d'observation des pratiques reconnaissent une très faible observance (de 15 à 30 %) de ces recommandations d'experts [7, 15, 26]. Ces études soulignent toute l'aggravation du pronostic due au retard de réversion de l'anticoagulation en cas d'hémorragie grave [7, 15, 26, 28]. L'étude des freins à la prescription de PPSB démontre que ces différences de traitement observées proviennent en grande partie d'une forte perception du risque thrombotique et d'une moins grande estimation du risque hémorragique [29]. Cette crainte de l'effet thrombotique est telle que, même quand les produits préconisés sont prescrits, les doses sont diminuées par rapport aux doses recommandées [7].

## **2.2. LES SITUATIONS PRÉOPÉRATOIRE URGENTES NON HÉMORRAGIQUES**

Ces situations (choc septique, hernie étranglée, etc...) sont des situations où le pronostic du patient est en jeu et où la rapidité d'intervention est recommandée. Elles s'apparentent donc aux situations hémorragiques où la normalisation de la coagulation du patient est le préalable pour pouvoir traiter dans de bonnes conditions.

Parce qu'il n'y a aucune raison qu'il y ait une perte de chance pour ces patients sous AVK, la réversion doit se faire immédiatement avec la même logique qu'en cas d'hémorragie. A l'image des situations hémorragiques, il n'y a donc aucune raison de retarder le bloc opératoire d'un patient en danger parce qu'il est sous AVK. Les recommandations d'urgence doivent donc s'appliquer de la même façon qu'en cas d'urgence hémorragique.

## **3. LES SITUATIONS OÙ L'URGENCE PEUT ÊTRE DIFFÉRÉE DE QUELQUES HEURES**

En l'absence d'hémorragie et avec la certitude (organisation du bloc, disponibilité des équipes chirurgicales) que l'intervention n'aura pas lieu avant 5 ou 6 heures, il n'y a aucun intérêt à perfuser des facteurs exogènes dont l'efficacité s'arrête au-delà de 5 heures (durée d'action et demi-vie du facteur VII). Seule la vitamine K est indiquée, la dose de 10 mg est la dose recommandée pour normaliser la coagulation. La voie per os est possible si le tube digestif est fonctionnel et la vésicule présente (la vitamine K a besoin de la bile pour son absorption). La disponibilité par perfusion est certaine, mais des réactions hypotensives ont été décrites. Des doses inférieures de vitamine K (1 à 2 mg) ont été décrites dans des situations de surdosage sans hémorragie où le but est de remplacer le patient en zone thérapeutique c'est-à-dire en situation anticoagulante efficace [30], ce qui ne correspond pas du tout à la situation décrite ici où la normalisation est requise en préopératoire.

## **4. LES SITUATIONS PRÉOPÉRATOIRES NON URGENTES**

### **4.1. IL FAUT ABSOLUMENT NORMALISER LA COAGULATION**

Si le risque hémorragique peropératoire implique une normalisation de la coagulation (procédures chirurgicale ou diagnostique), la marche à suivre recommandée (classe IIa : bénéfice >> risque) chez les patients en FA sans valve mécanique est d'interrompre 4 à 5 jours avant l'anticoagulation sans substitution [11].

Si le patient est à très haut risque thrombotique ( $\text{CHADS}_2 > 3$ ) ou si la procédure à entreprendre nécessite une interruption de plus d'une semaine en postopératoire chez des patients à risques intermédiaires forts, il est recommandé (classe IIb : bénéfice > risque) d'utiliser en préopératoire l'héparine non fractionnée ou, surtout, les HBPM si la clairance de la créatinine est  $> 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$  (Tableau II) [11]. Dans ce cas, l'héparinothérapie est débutée 2 jours après l'arrêt des AVK [27]. En préopératoire, l'arrêt de l'héparine s'effectue 4 à 6 heures avant le bloc pour l'héparine en intraveineuse ou en omettant la dernière injection la veille du bloc pour les héparines sous-cutanées. Des règles simples prévalent : plutôt utiliser les héparines sous-cutanées pour éviter des hospitalisations inutiles (donc dangereuses : infections nosocomiales) [27, 31], hospitaliser le patient la veille au soir pour contrôler la normalisation de l'INR (vitamine K si nécessaire), prévoir le patient en début de programme opératoire.

A l'heure actuelle, même si le patient n'a pas besoin d'un relais d'anti-coagulation préopératoire, les mêmes règles de prise en charge s'impose : hospitalisation la veille, contrôle de l'INR, position en début de programme. Le développement inévitable d'appareil de mesure délocalisé au domicile des gens pourrait remettre en cause ces pratiques mais la France, à la différence d'autres pays (Allemagne, Australie, Corée, Italie, Royaume Uni, Suisse, USA ...), n'a pas encore d'expérience en ce domaine [4].

### Tableau II

Récapitulatifs des recommandations actuelles d'un éventuel relais péri-opératoire d'héparine aux AVK à partir des références [11, 27].  $\text{CHADS}_2$  : score où chaque item présent compte 1 point : C pour insuffisance cardiaque, H pour hypertension, A pour âge  $> 75$ ans, D pour diabète et S pour accident vasculaire même transitoire (stroke) qui compte pour 2 points (indice 2) [12, 13].

| Age      | CHADS <sub>2</sub> | Risque thrombotique  | Thrombose    | AVK      | Relais     |
|----------|--------------------|----------------------|--------------|----------|------------|
| < 60 ans | 0                  | Faible               | 1,3 % par an | Non      |            |
| > 60 ans | 1                  | Intermédiaire faible | 3 % par an   | Possible | Non        |
| ≥ 75 ans | 2-3                | Intermédiaire Fort   | 5 % par an   | Oui      | Possible   |
|          | >3                 | Fort                 | 10 % par an  | Oui      | Plutôt Oui |

## 4.2. LA NORMALISATION DE LA COAGULATION SE DISCUTE

Il existe des situations chirurgicales à faible risque hémorragique où la normalisation de la coagulation a été discutée (cataracte ou dentisterie) [32, 33]. Cette attitude permet de conserver une logique ambulatoire pour ces patients pour qui une simple hospitalisation perturbe le contrôle de l'anticoagulation [34]. Elle permet aussi d'éliminer la phase dangereuse de relais préopératoire et surtout la phase de reprise de l'anticoagulation qui est une période de déséquilibre à hauts risques hémorragiques [35]. Il se peut donc, dans des situations chirurgicales à très faibles risque hémorragique, que la balance bénéfice/risque soit toujours en faveur de la prescription continue d'AVK pour les risques thrombotiques, mais même aussi en considérant les risques hémorragiques [35]. La cible thérapeutique située pour les FA entre 2 et 3 d'INR peut aussi être diminuée autour de 1,5 à 2 chez les patients âgés de plus de 75 ans dans ces situations de faible augmentation du risque hémorragique (classe IIb) [11]. Un contrôle de l'INR la veille de l'intervention est toujours nécessaire pour vérifier l'absence

d'une hypocoagulation trop forte [27]. Savoir l'antidote (PPSB + Vitamine K) rapide et efficace en quelques minutes en cas d'urgence est un argument supplémentaire qui doit aider au maintien d'une anticoagulation minimale dans certaines situations à faibles risques hémorragiques.

## **5. QUAND ET COMMENT REPRENDRE LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT ?**

La reprise obéit à la même logique que l'arrêt préopératoire : l'important est d'évaluer la balance bénéfique/risque.

Pour un risque moyen de thrombose, évalué à 4 % par patient par an (en fait le risque, très variable, se situe entre 1,3 et 10 % suivant les situations), le risque sans anticoagulant est environ de  $10^{-4}$  par jour ou  $10^{-3}$  pour 10 jours [36]. Chez un patient en FA, il n'y a jamais d'urgence absolue à reprendre l'anticoagulation efficace en postopératoire immédiat. La reprise se fait en fonction du type de chirurgie et des risques thrombotiques du patient (score CHADS<sub>2</sub>). Si les risques mesurés sont intermédiaires ou forts, une évaluation échographique trans-œsophagienne précise les risques thrombotiques immédiats (caillot auriculaire, volutes dans l'oreillette) et l'évolution de l'insuffisance cardiaque. L'anticoagulation efficace peut le plus souvent être retardé jusqu'à 8 jours si les risques hémorragiques post-chirurgicaux existent et au-delà en cas de très forts risques hémorragiques [11, 27, 36]. Evidemment, ceci ne doit pas empêcher la prévention prophylactique des thromboses veineuses [27]. En cas de décision d'une anticoagulation efficace, l'héparine non fractionnée est utilisée pour sa rapidité de réversion en cas d'hémorragie. Les HBPM peuvent s'employer à distance de la chirurgie.

Après la reprise d'une anticoagulation efficace, le deuxième problème est la période de relais entre héparine et AVK. Cette période où les deux anticoagulations se chevauchent est très propice à l'hémorragie [35]. Il n'apparaît donc pas urgent de reprendre un traitement AVK qui fait prendre des risques hémorragiques supplémentaires par sommation avec les risques postopératoire proprement dits et les risques liés à l'héparinothérapie. Ce relais sera donc conçu à distance des risques postopératoires. Si un relais héparine postopératoire n'a pas été jugé utile, il est possible de redémarrer les AVK plus rapidement.

## **CONCLUSION**

L'augmentation importante de la population sous AVK (de 1 à 2 % de la population) et son vieillissement ont obligé l'ensemble des spécialistes concernés à réviser les positions systématiques et simples qui prévalaient jusqu'à présent.

L'évaluation actuelle des risques hémorragiques démontre la sous-évaluation et l'importance des accidents hémorragiques. En cas d'urgence, la normalisation rapide de l'hémostase peut et doit être instantanée limitant ainsi la perte de chance pour le patient.

Les sociétés savantes de cardiologie se sont rapidement adaptées à ces constatations et proposent des modifications importantes de comportements thérapeutiques [11]. Les risques thrombotiques ont été mieux stratifiés grâce à une évaluation clinique qui peut être scorée : CHADS<sub>2</sub>. Cette réévaluation des risques est à l'origine de recommandations plus restrictives de l'anticoagulation : plus d'anticoagulation sans facteur de risque thrombotique, choix entre aspirine

ou AVK pour un risque faible et AVK seulement si le risque thrombotique est fort. L'attitude recommandée en pré-opératoire est d'arrêter les AVK 4 à 5 jours avant sans substitution. La reprise de l'anticoagulation efficace en postopératoire n'est jamais urgente et se raisonne en fonction des risques hémorragiques.

Après une période où l'anticoagulation était peu discutée et très respectée, de nouveaux éléments épidémiologiques nous contraignent à modifier nos habitudes et à réfléchir plus précisément à l'intérêt du patient. Les très nombreuses informations et études publiées sur le sujet nous font penser que les discussions ne sont pas terminées et que nos attitudes thérapeutiques peuvent encore varier [14, 35]. La période péri-opératoire est une période où l'équilibre entre thrombose (inflammation) et hémorragie (chirurgie) est très fortement perturbé. Notre spécialité doit s'efforcer, pour sa part, de mieux comprendre et maîtriser ces risques autour de l'acte chirurgical pour y adapter nos réponses thérapeutiques.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of oral anti-coagulation on stroke severity and mortality in arial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-26
- [2] Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleinorfer D, Alwell K, Sekar P, Moomaw CJ, Haverbusch M, Broderick JP. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007;68:116-121
- [3] Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. bleeding complications with warfarin use. A prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern med.* 2007;167(13):1414-1419.
- [4] Connock M, Stevens C, Fry-Smith A, Jowett S, Fitzmaurice D, Moore D, Song F. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy : a systematic review and economic modelling. *Health Technology Assessment* 2007 11(38) :1-63
- [5] Schulman S. Care of patients receiving long-term anticogulation therapy. *N Engl J Med* 2003;349:675-83-11.
- [6] Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:2689-2696
- [7] Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, A propos d'une enquête observationnelle auprès de 70 établissements hospitaliers français. *Urgence Pratique* 2002;54(3-5).
- [8] Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Bmj* 2004;329(7456):15-9
- [9] Koo S, Kucher N, Nguyen PL, fanikos J, Marks PW, Goldhaber SZ. The effect of excessive anticoagulation on mortality and morbidity in hospitalized patients with anticoagulant-related major hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004;164:1557-1560.
- [10] Rosand J, Ekman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome intracerebral hemorrhage. *Arch Intern med* 2004;164:880-884
- [11] Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/ASC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-Executive Summary. *Circulation* 2006;114:700-752
- [12] 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;285:2864-2870
- [13] Inoue H, Nozawa T, Hirai T, Iwasa A, Okumura K, Lee J-D, Shimizu A, Hayano M, Yano K. Accumulation of risk factors increases risk of thromboembolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circ J* 2006;70:651-656

- [14] Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, Murray E, on behalf of the BAFTA investigators\* and the Midland Research Practices Network (MidReC)\*. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503
- [15] Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992;23(7):972-7
- [16] Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000;14(5):458-61
- [17] Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, Kitchen S. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol* 2002;116(3):619-24
- [18] Yasaka M, Sukata T, Minematsu K, Naritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thrombosis Research* 2003;108:25-30
- [19] Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, Eldor A, Zvi J, Kostenko V, Brenner B. efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thrombosis Research* 2004;113:371-378
- [20] Vigué B, Ract C, Tremey B, Engrand N, Leblanc PE, Decaux A, Martin L, Benhamou D. Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Int Care Med* 2007;33:721-725
- [21] Baglin TP, Keeling DM, Watson HG for the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition - 2005 update. *Br J Haematol* 2006;32:277-85
- [22] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) : antidote au surdosage en antivitamine K : indications du plasma frais congelé et des Alternatives (vitamine K, concentré de complexe prothrombinique) in : Transfusion de plasma frais congelé : produits, indications. Août 2002;Chapitre 3:18-19.
- [23] Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS et al. Warfarin Reversal. Consensus Group Warfarin Reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thromb Haemostat. *Med J Aust* 2004;181: 492-7.
- [24] Ansell J, Hirsch J, Dalen J, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001;119:22S-38S
- [25] Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):204S-233S
- [26] Appelboom R, Owen Thomas E. The headache over warfarin in British neurosurgical intensive care units: a national survey of current practice. *ICM* 2007;33:1946-1953.
- [27] Du Breuil AL, Umland EM. Outpatient management of anticoagulation therapy. *Am fam Physician* 2007;75:1031-42
- [28] Sjoblom L, Hardemark HG, Lindgren A, Norrving B, Fahlen M, Samuelsson M, et al. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke* 2001;32(11):2567-74
- [29] Vigué B, Tremey B, Tazarourte K. Hémorragies sous antivitamines K: les freins à la prescription du PPSB, mythes et réalités. *Journal Européen des Urgences* 2007;20:S1-S9
- [30] 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
- [31] Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, Spandorfer J, Douketis J, Jacobson A, Frost FJ ; REGIMEN Investigators. 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
- [32] Dunn AS, Turpie AGG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants. A systematic Review. *Arch Intern Med*. 2003;163 :901-908.
- [33] Malden N. Dental procedures can be undertaken without alteration of oral anticoagulant regimen. *Evid Based Dent*. 2005;6(1):11.

- [34] van Walraven C, Austin PC, Oake N, Wells P, Mamdani M, Forster AJ. The effect of hospitalization on oral anticoagulation control ;a population-based study. *Thrombosis Research* 2007;117:705-714
- [35] Garcia DA, Regan S, Henault LE, Upadhyay A, Baker J, Othman M, Hylek EM. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med.* 2008;168(1):63-69
- [36] Crawley F, Bevan D, Wren D. Management of intracranial bleeding associated with anticoagulation : balancing the risk of further bleeding against thromboembolism from prothetic heart valves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:396-8