

Quand la coagulation s'affole...

4

Stéphanie Cloutier

		Vrai	Faux
Patient 1.	1. La protamine renverse partiellement l'effet des héparines de faible poids moléculaire chez un patient présentant un saignement important.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient 2.	2. Une patiente souffrant de fibrillation auriculaire et recevant une perfusion d'héparine non fractionnée peut souffrir d'une thrombose veineuse même si son temps de céphaline activée (TCA) se trouve dans la zone thérapeutique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Chez cette patiente, il est recommandé de procéder à une numération plaquettaire tous les deux à trois jours.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient 3.	4. L'administration de vitamine K accélérera le retour du RIN dans la zone thérapeutique chez un patient recevant un anticoagulant par voie orale et dont le RIN est à 8.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	5. L'administration de vitamine K est plus efficace par voie sous-cutanée que par voie orale.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Comment traiter un saignement chez un patient recevant de l'héparine non fractionnée ou de l'héparine de faible poids moléculaire ?

L'hémorragie représente la complication la plus fréquente liée à l'utilisation d'héparine non fractionnée. La fréquence des saignements importants (encadré 1) est de 2 % à 3 % chez les patients traités pour un accident thrombo-embolique aigu¹. Certains facteurs de risque ont été établis, soit la dose, la voie d'administration, l'âge avancé (> 70 ans) du patient, la présence d'affections concomitantes (thrombopénie, opération ou traumatisme récent) ainsi que les médicaments du patient (Ex. : aspirine)². Le traitement

Encadré 1

Définitions les plus fréquentes d'un saignement important

- ⊗ Saignement causant une baisse d'hémoglobine d'au moins 20 g/l
- ⊗ Saignement nécessitant la transfusion d'au moins 2 unités de culots globulaires
- ⊗ Saignement dans un emplacement critique
 - ⊕ intracrânien, intraoculaire, rétropéritonéal
- ⊗ Saignement causant le décès

d'une hémorragie dépend de son intensité et de sa localisation. Le remplacement volémique ainsi que le traitement local de la cause du saignement sont toujours prioritaires au cours de l'évaluation initiale du patient. Les saignements de moindre importance peuvent, en général, être maîtrisés par l'arrêt temporaire

La D^{re} Stéphanie Cloutier, hématologue spécialisée en thrombose et en hémostase, exerce à l'Hôpital Laval ainsi qu'au CHA – Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital Saint-Sacrement, à Québec.

Réponses : 1. vrai ; 2. vrai ; 3. vrai ; 4. vrai ; 5. faux

Tableau I**Dose de protamine permettant de renverser l'effet de l'héparine non fractionnée***

Dose d'HNF [†] reçue	Quantité résiduelle d'héparine non fractionnée			Dose de protamine nécessaire
	Fin de l'heure n° 1	Fin de l'heure n° 2	Fin de l'heure n° 3	
Bolus (5000 UI)	2500 UI	1250 UI	625 UI	6,25 mg
1 ^{re} heure de perfusion (1000 UI)	1000 UI	500 UI	250 UI	2,5 mg
2 ^e heure de perfusion (1000 UI)		1000 UI	500 UI	5 mg
3 ^e heure de perfusion (1000 UI)			1000 UI	10 mg
Total :				25 mg

* Exemple du calcul de la dose de sulfate de protamine pour renverser l'effet d'un bolus d'HNF de 5000 UI, suivi d'une perfusion de 1000 UI/h pendant trois heures

† HNF : héparine non fractionnée

Source : Colman R, Hirsh J, Marder VJ, Clowes A, Georges JN, rédacteurs. *Hemostasis and thrombosis, basic principles and clinical practice*. 4^e éd. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins ; 2000. Reproduction autorisée.

de l'héparine non fractionnée (et des autres médicaments pouvant influencer sur la coagulation) et par des mesures locales.

Par contre, les saignements importants nécessitent l'administration de sulfate de protamine. Ce polypeptide cationique, extrait du sperme de saumon, forme un complexe avec l'héparine non fractionnée et en neutralise très rapidement l'effet. La dose recommandée pour neutraliser 100 UI d'héparine non fractionnée est de 1 mg par voie intraveineuse. Le calcul de la dose totale de sulfate de protamine est fonction de la concentration circulante estimée d'héparine non fractionnée, c'est-à-dire de la dose d'héparine non fractionnée reçue au cours des quatre heures précédant le saignement, et du fait que la demi-vie de cette dernière après l'administration par voie intraveineuse est d'une heure (*tableau I*). Plusieurs effets indésirables sont à surveiller, notamment l'hypotension, les bouffées vasomotrices, la bradycardie et les réactions allergiques. Pour réduire ces effets le plus possible, la protamine doit être donnée lentement, soit à raison

de 50 mg par dix minutes tout au plus. Par ailleurs, il ne faut pas dépasser 100 mg par période de deux heures, car une dose excessive peut provoquer un effet paradoxal anticoagulant¹. Comme la demi-vie du sulfate de protamine est plus courte que celle de l'héparine non fractionnée, il peut être nécessaire de répéter la dose ou de prescrire une perfusion continue (diluer dans un soluté de NaCl à 0,9 % ou de dextrose à 5 % à raison de 5 mg/h à 10 mg/h) si le patient a reçu de grandes quantités d'héparine non fractionnée. Le suivi du temps de céphaline activée est utile pour évaluer l'efficacité du renversement.

Les patients allergiques au poisson, ayant déjà subi une vasectomie ou prenant de l'insuline contenant de la protamine (Humulin-N et Novolin ge NPH) sont plus susceptibles de fabriquer des anticorps antiprotamine et donc d'être victimes d'une réaction allergique grave. Il faut, par conséquent, songer à leur prescrire au préalable un corticostéroïde (hydrocortisone, 100 mg par voie IV) et un antihistaminique (diphénhydramine, 50 mg par voie IV).

Le calcul de la dose totale de sulfate de protamine est fonction de la concentration circulante estimée d'héparine non fractionnée, c'est-à-dire de la dose d'héparine non fractionnée reçue au cours des quatre heures précédant le saignement, et du fait que la demi-vie de cette dernière après l'administration par voie intraveineuse est d'une heure.

Repère

Les héparines de faible poids moléculaire

Le traitement des saignements associés aux héparines de faible poids moléculaire (HFPM) est semblable à celui qui est décrit précédemment pour l'héparine non fractionnée. Les précautions quant à l'utilisation de la protamine sont donc les mêmes. Toutefois, cette dernière ne renverse qu'environ 60 % de l'effet anticoagulant des HFPM¹. Si l'injection sous-cutanée a été faite moins de huit heures avant le saignement, la dose recommandée est de 1 mg pour neutraliser 100 UI de n'importe quelle HFPM (pour l'énoxaparine, 1 mg = 100 UI)³. Comme la concentration sérique maximale est atteinte seulement de 4 à 6 heures après l'injection sous-cutanée et que la demi-vie des HFPM est beaucoup plus longue (de 3 à 5 heures) que celle de l'héparine non fractionnée, une deuxième dose de 0,5 mg de protamine pour 100 UI d'HFPM peut être nécessaire si le saignement persiste³. Comme les données sur le sujet sont peu abondantes, aucune recommandation ne précise le moment où il faut donner la deuxième dose. Un délai de une à deux heures semble raisonnable. Il ne faut toutefois pas oublier la règle du maximum de 100 mg par période de deux heures. Une autre option possible, surtout si la dose totale s'avère importante (c'est-à-dire plus de 50 mg), consiste à fractionner la dose en deux, la première étant donnée sur dix minutes et la seconde en perfusion continue pendant toute la durée d'action résiduelle estimée de l'HFPM. Des doses moindres peuvent être utilisées si l'injection précède de plus de huit heures le saignement³.

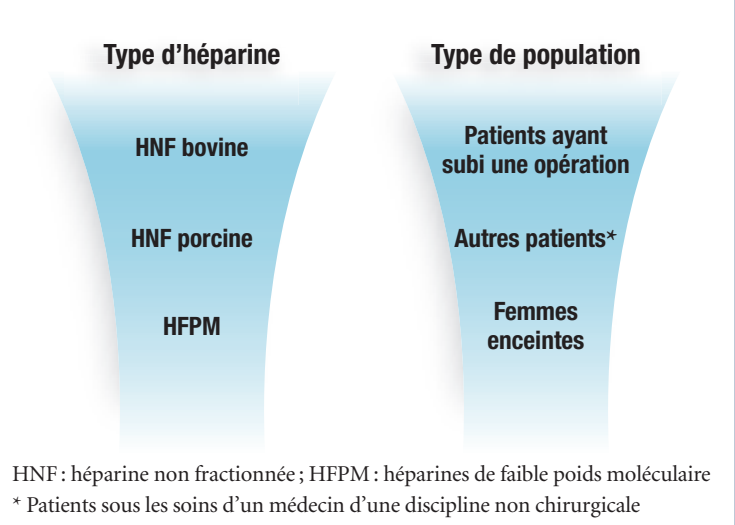
Si l'anticoagulothérapie doit être interrompue chez un patient traité pour une thrombo-embolie veineuse récente, l'insertion d'un filtre au niveau de la veine cave inférieure doit être considérée.

Quand soupçonner une thrombopénie provoquée par l'héparine ?

La thrombopénie est une complication à surveiller

Figure 1

Fréquence de la thrombopénie provoquée par l'héparine



lors de l'utilisation de l'héparine non fractionnée ou d'héparine de faible poids moléculaire. Deux entités distinctes sont importantes à différencier. La première est la thrombopénie bénigne non immune (type I), caractérisée par une légère baisse des plaquettes, rarement sous les $100 \times 10^9/l$ entre le jour 1 et le jour 4 suivant le début de l'administration de l'héparine⁴. Cette thrombopénie, qui est sans conséquence clinique, se corrige spontanément. Le traitement en cours ne doit pas être modifié.

L'entité la plus redoutée est la thrombopénie provoquée par l'héparine (TIH ou thrombopénie de type II), car ses conséquences thrombotiques sont redoutables et peuvent mener à l'amputation et au décès. Sa fréquence estimée est de 0,2 % à 5 %⁴. Elle varie en fonction de la sorte d'héparine utilisée et du contexte clinique (figure 1)⁴. Le risque n'est pas lié à la dose reçue. En effet, une thrombopénie provoquée par l'héparine peut survenir après l'utilisation d'une seule dose d'héparine non fractionnée servant à assurer la perméabilité d'un cathéter.

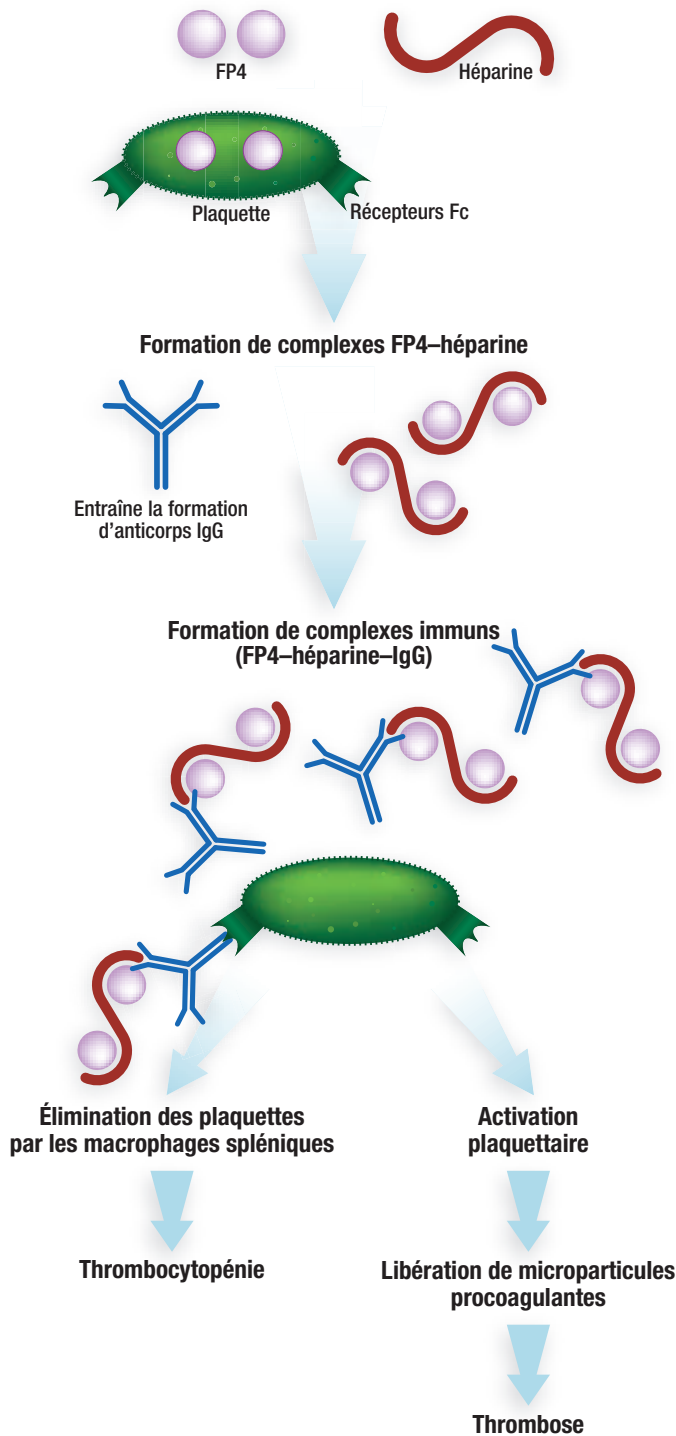
Après l'administration, l'héparine forme un complexe avec le facteur plaquettaire 4 (FP4) présent dans

Le critère diagnostique classique de la thrombopénie provoquée par l'héparine est une baisse d'au moins 50 % du taux de plaquettes de base, entre les jours 5 et 10 du traitement, même si ce taux demeure supérieur à $150 \times 10^9/l$.

Repère

Figure 2

Liaison de l'héparine avec le facteur plaquettaire 4 (FP4)



corps antihéparine-FP4 de type IgG, qui se fixe sur le récepteur Fc des plaquettes, causant leur activation et la libération de microparticules procoagulantes. Ce phénomène entraîne la production d'une quantité importante de thrombine en plus d'endommager l'endothélium des vaisseaux, ce qui crée un état procoagulant anormal.

Le critère diagnostique classique de la thrombopénie provoquée par l'héparine est une baisse d'au moins 50 % du taux de plaquettes de base entre les jours 5 et 10 du traitement, même si ce taux demeure supérieur à $150 \times 10^9/l^4$. Toutefois, deux autres tableaux cliniques atypiques sont maintenant décrits (tableau II). Les cliniciens doivent donc soupçonner une thrombopénie provoquée par l'héparine dans ces circonstances particulières. De plus, une telle thrombopénie peut se présenter par une manifestation clinique associée (tableau III), **même en l'absence de thrombopénie**. Environ la moitié des patients atteints de thrombopénie provoquée par l'héparine vont présenter des complications thrombotiques, même après l'arrêt de l'héparine, si un autre traitement anticoagulant n'est pas entrepris.

Le dépistage précoce de cette complication est primordial. L'American College of Chest Physicians (ACCP) recommande une numération plaquettaire tous les deux à trois jours chez la plupart des patients recevant une héparine⁴. Le dépistage doit se poursuivre jusqu'au jour 14 du traitement ou jusqu'à l'arrêt de l'héparine (si cela se produit avant le jour 14). Le dépistage chez les patients sous les soins d'un médecin d'une discipline non chirurgicale (« patients médicaux ») ou les femmes enceintes recevant une HFPM à dose thérapeutique et prophylactique ou seulement de l'héparine non fractionnée pour assurer la perméabilité d'un cathéter n'est pas nécessaire, car la fréquence de la thrombopénie provoquée par l'héparine dans cette population est estimée à moins de 0,1 %⁴.

Lorsque la possibilité d'une thrombopénie provoquée par l'héparine est évoquée, il est important d'exclure les autres causes de thrombopénie. Un interniste ou un hématologue devrait

le plasma et à la surface des plaquettes (figure 2). Ce complexe peut entraîner la formation d'un anti-

être consulté pour confirmer le diagnostic et instituer un traitement consistant en l'arrêt de l'héparine uti-

Tableau II**Tableaux cliniques de la thrombopénie provoquée par l'héparine**

Type	Taux	Circonstances	Thrombopénie postexposition
Thrombopénie classique	70 %	Patients n'ayant pas reçu d'héparine au cours des cent derniers jours	5 et 10 jours
Thrombopénie à début rapide	25 %	Patients ayant reçu de l'héparine au cours des cent derniers jours et ayant des anticorps résiduels circulants qui ne s'étaient pas manifestés auparavant	24 heures
Thrombopénie retardée	5 %	Thrombopénie qui apparaît seulement plusieurs jours après l'arrêt de l'héparine Les anticorps en cause ne nécessitent pas la présence d'héparine pour activer les plaquettes	Variable

Encadré 2**Causes les plus fréquentes des fluctuations du RIN**

- ⊗ Mauvaise adhérence au traitement ou erreur dans les doses prises
- ⊗ Fluctuation des apports en vitamine K
- ⊗ Effet d'autres médicaments (consultez le site Internet www.coumadin.com pour une liste exhaustive des interactions médicamenteuses) ou de l'alcool
- ⊗ Affections aiguës nuisant à l'absorption ou au métabolisme

lisée et en l'emploi d'un autre agent anticoagulant (Ex. : danaparoid-Organon, lépirudine-Refludan ou argatroban-Novastan). Ces produits sont tous distribués au Québec. Vous devez vous renseigner auprès de la pharmacie pour connaître les produits inscrits au formulaire de votre hôpital. Consultez les références 5 et 6 de la bibliographie pour en savoir plus sur le diagnostic et le traitement de la thrombopénie provoquée par l'héparine^{5,6}.

Et si le RIN s'affole ou que le patient sous anticoagulants par voie orale saigne ?

Les patients recevant un anticoagulant par voie orale doivent faire l'objet d'un suivi systématique, car le RIN est sujet à des fluctuations. Les causes les plus fréquentes de ces variations sont décrites dans l'encadré 2.

L'augmentation du RIN au-dessus de l'objectif visé

Tableau III**Manifestations cliniques associées à la thrombopénie provoquée par l'héparine**

- ⊗ Thromboses (de 35 % à 75 %)
 - ⊕ veineuses (les plus fréquentes)
 - Thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire
 - Thrombose de la veine surrenale avec hémorragie secondaire
 - Gangrène veineuse des extrémités (souvent associée à la warfarine)
 - Thrombose veineuse cérébrale
 - ⊕ artérielles (surtout en cas d'artériopathie sous-jacente)
 - Extrémité, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde ou autre
 - Thrombose microvasculaire
- ⊗ Lésions cutanées érythémateuses ou nécrotiques au point d'injection sous-cutanée de l'héparine (de 10 % à 20 %)
- ⊗ Réaction générale aiguë grave à la suite de l'administration d'héparine non fractionnée par voie intraveineuse (25 %)
 - ⊕ frissons, détresse cardiorespiratoire ou hypotension pouvant évoquer une embolie pulmonaire

est un problème commun qui constitue le facteur de risque d'hémorragies le plus important⁷. Au cours d'une anticoagulothérapie prolongée, l'incidence annuelle de saignement important varie de 1 % à 3 %⁷. Il est difficile d'évaluer le risque précis de saignements lorsque le RIN augmente chez un patient, car ce dernier dépend des facteurs associés présents chez chaque personne (âge, autres médicaments, antécédents de

Tableau IV**Synthèse des stratégies pour la prise en charge d'un RIN élevé et des saignements associés à la prise d'un anticoagulant par voie orale^{8,9}**

Valeur du RIN	Recommandations
< 5, sans saignement	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Interruption temporaire ou diminution de la dose ☉ Suivi plus serré du RIN et diminution de la dose après stabilisation du RIN
≥ 5, mais < 9, sans saignement	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Interruption temporaire (1 ou 2 doses) ☉ Administration de vitamine K à raison de 1 mg à 2,5 mg par voie orale en cas de risque de saignement élevé ☉ Suivi plus serré du RIN et dose plus faible après stabilisation du RIN
≥ 9, sans saignement	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Interruption de la warfarine ☉ Administration de vitamine K à raison de 2,5 mg à 5 mg par voie orale ☉ Suivi plus serré du RIN et diminution de la dose après stabilisation du RIN
Saignement important (peu importe l'élévation du RIN)	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Interruption de la warfarine ☉ Expansion volémique et soutien transfusionnel ☉ Traitement local de la cause du saignement, si possible ☉ Administration de vitamine K à raison de 10 mg par voie IV lentement (répéter après 12 h une autre fois, au besoin)* ☉ Administration de plasma frais congelé[†] ou d'un complexe de prothrombine[‡] ☉ Consultation en hématologie à considérer

* Diluer dans 50 cc de n'importe quel soluté et administrer en 30 minutes ; † Dose de 15 ml/kg ou de 2 à 4 unités de 500 ml ; ‡ Dose optimale inconnue

saignement et affections prédisposant au saignement).

Des recommandations sur la prise en charge de ces patients ont été publiées par des groupes d'experts⁸ et l'ACCP⁹. Malheureusement, elles reposent sur des séries de cas plutôt que sur des études à répartition aléatoire¹⁰. Il est donc important d'adapter les stratégies en fonction de chaque patient et des ressources disponibles (tableau IV).

L'omission de quelques doses d'anticoagulant, permettant le retour progressif du RIN dans la zone visée, est la méthode la plus utilisée pour gérer l'augmentation supratherapeutique du RIN sans saignement associé. Toutefois, une étude prospective de cohorte a révélé un risque d'hémorragies importantes

de 4 % lorsqu'un RIN dépassant 6,0 est géré selon cette méthode¹¹. Trois études à répartition aléatoire publiées entre 1993 et 2001 ont montré que l'administration de vitamine K accélère le retour du RIN dans la zone cible⁸. Toutefois, plusieurs cliniciens n'ont pas adopté cette pratique. De plus, l'administration de vitamine K par voie orale est maintenant privilégiée, car l'effet du produit est plus prévisible que lorsqu'il est administré en sous-cutané¹². Comme la vitamine K n'est pas offerte sous forme de comprimés, il faut diluer la quantité nécessaire de la forme liquide injectable dans du jus d'orange afin d'en masquer le mauvais goût.

Tous les patients présentant un saignement impor-

Tous les patients présentant un saignement important devraient recevoir de la vitamine K par voie intraveineuse pour que l'effet de l'anticoagulant par voie orale soit renversé plus rapidement. Pour réduire au minimum les risques de réaction anaphylactoïde, la vitamine K doit être diluée dans au moins 50 ml de soluté et perfusée en au moins 30 minutes.

Repère

tant devraient recevoir de la vitamine K par voie intraveineuse pour que l'effet de l'anticoagulant par voie orale soit renversé plus rapidement. Pour réduire au minimum les risques de réaction anaphylactoïde, la vitamine K doit être diluée dans au moins 50 ml de soluté et perfusée en au moins 30 minutes. Il faut également administrer des facteurs de coagulation, car la vitamine K ne corrigera la situation qu'en de 12 à 24 heures. Il existe deux options, soit le plasma frais congelé (PFC) (*encadré 3*) ou encore les complexes de prothrombine (PCC), des concentrés de facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K. Aucune étude n'a comparé l'efficacité de ces deux produits. Les PCC ont l'avantage de s'administrer plus rapidement (car le volume nécessaire est moindre) et d'avoir subi une inactivation virale. Toutefois, ils sont rarement utilisés au Québec, car ils ne sont pas disponibles facilement et les seuls produits actuellement sur le marché, le Bebulin VH ou Prothromplex Partial, ne contiennent pas de facteur VII alors que les études montrant l'efficacité des PCC ont utilisé des produits contenant du facteur VII.

Récemment, le facteur VIIa recombinant (Niasase) a suscité un intérêt dans la maîtrise des hémorragies, mais n'a fait l'objet d'aucune étude.

Retour sur les cas cliniques

Patient 1. L'administration de protamine à raison de 50 mg par voie intraveineuse pendant dix minutes, puis de 10 mg par heure en perfusion continue pendant cinq heures a permis de juguler le saignement de votre patient qui avait reçu 10 000 UI de daltéparine trois heures auparavant. **Patient 2.** Quant à votre deuxième patiente, elle souffre d'une thrombose veineuse profonde causée par une thrombopénie provoquée par l'héparine. Une numération plaquettaire en série était indiquée et aurait pu permettre de repé-

rer la thrombopénie avant sa complication clinique.

Patient 3. Le dernier patient a reçu, quant à lui, une dose de vitamine K de 1,5 mg, car il était hypertendu et prenait également de l'aspirine. La vitamine K a été administrée par voie orale, car son effet est ainsi plus prévisible qu'en injection sous-cutanée. 📖

Date de réception : 15 mai 2007

Date d'acceptation : 15 juin 2007

Mots clés : héparine non fractionnée, héparine de faible poids moléculaire, anticoagulant par voie orale, thrombopénie provoquée par l'héparine, hémorragie, neutralisation

La D^{re} Stéphanie Cloutier n'a signalé aucun intérêt conflictuel.

Encadré 3

Caractéristiques du plasma frais congelé

- ⊗ Sources de plasma frais congelé (PFC)
 - ⚡ Séparation du plasma par centrifugation d'une unité de sang complet
 - ⚡ Don unique de plasma par aphérèse
- ⊗ Aucune inactivation virale (les unités de sang sont testées pour s'assurer de l'absence de virus transmissibles, mais le plasma ne subit pas de processus d'inactivation virale)
- ⊗ Présence de tous les facteurs de coagulation
- ⊗ Quantité à donner (en ml) calculée en fonction* :
 - ⚡ de l'importance du déficit en facteurs de coagulation
 - ⚡ du poids du patient
- ⊗ Produit devant être décongelé avant d'être émis par la banque de sang (délai de 15 min à 20 min)
- ⊗ Unités disponibles en sac de 250 ml et de 500 ml
 - ⚡ Au moment de prescrire une unité de plasma, il faut préciser le volume nécessaire. La banque de sang servira alors la quantité d'unités requises
- ⊗ Vitesse d'administration variable (de 70 ml/h à 250 ml/h selon l'indication), mais il est recommandé de prescrire un débit précis
 - ⚡ Exemple de prescription adéquate : 1000 ml de PFC à 200 ml/h
- ⊗ Administration d'une unité à compléter dans les quatre heures suivant l'émission par la banque de sang
- ⊗ Administration d'un diurétique à envisager si le volume à perfuser est important
- ⊗ Effets indésirables les plus fréquents
 - ⚡ Surcharge volémique
 - ⚡ Réaction allergique

* Voir le *tableau I* pour les doses suggérées

Summary

Complications of anticoagulation: a practical guide. This article summarizes the management of bleeding associated with standard heparin and low-molecular-weight heparin with an emphasis on practical tips for the administration of protamine. The classical and atypical clinical presentations of heparin-induced thrombocytopenia are described. The importance of screening and early diagnosis are underlined. The management of elevated INRs with and without bleeding in patients receiving oral anticoagulants is discussed. The doses and mode of administration of vitamin K and indications for replacement therapy of vitamin K-dependant coagulation factors are reviewed.

Keywords: unfractionated heparin, low molecular weight heparin, oral anticoagulant, heparin-induced thrombocytopenia, bleeding, reversal

Bibliographie

1. Kessler CM. Current and future challenges of antithrombotic agents and anticoagulants: strategies for reversal of hemorrhagic complications. *Semin Hematol* 2004; 41 (suppl. 1) : 44-50.
2. Colman R, Hirsh J, Marder VJ, Clowes A, Georges JN, rédacteurs. *Hemostasis and thrombosis, basic principles and clinical practice*. 4^e éd. Philadelphie : Lippincott, Williams & Wilkins; 2000.
3. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low molecular weight heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 : 188S-203S.
4. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment and prevention: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 : 311S-37S.
5. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE et coll. Evaluation of pretest clinical score (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4 (4) : 759-65.
6. Greinacher A, Warkentin TE. Recognition, treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: review and update. *Thromb Res* 2006; 118 (2) : 165-76.
7. Levine MN, Beyth RJ, Kearon C et coll. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 : 287S-310S.
8. Dentali F, Ageno W, Crowther MA. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed algorithms. *J Thromb Haemost* 2006; 4 : 1853-63.
9. Ansell J, Hirsh J, Poller L et coll. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 : 204S-33S.
10. Kessler CM. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate: where are the evidence-based data? *J Thromb Haemost* 2006; 4 (5) : 963-6.
11. Hylek EM, Chang YC, Skates SJ et coll. Prospective study on the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. *Arch Intern Med* 2000; 160 (11) : 1612-7.
12. Crowther MA, Douketis JD, Schnurr T et coll. Oral vitamin K lowers the INR more rapidly than subcutaneous vitamin K in the treatment of warfarin-associated coagulopathy. *Ann Intern Med* 2002; 137 (4) : 251-4.

Pour renseignements thérapeutiques, voir pages 149-153.