

Évolution dans la prise en charge des accidents hémorragiques liés aux antivitamines K et traités par du concentré de complexes prothrombiniques : la gestion du traitement médicamenteux par les urgentistes s'est-elle améliorée au fil du temps ?

Has the management of bleeding related to VKA, and treated with prothrombin complex concentrate, improved over time in emergency departments?

B.-I. Mewasing · J. Pernet · C. Gast · P.-A. Raynal · Y. Yordanov · D. Pateron · P. Ray

Reçu le 8 septembre 2014 ; accepté le 17 décembre 2014
© SFMU et Lavoisier SAS 2015

Résumé *Introduction* : Les accidents hémorragiques liés aux antivitamines K (AVK) sont une cause majeure de morbidité, et représente en France la première cause d'hospitalisations pour accidents iatrogènes graves. L'objectif de notre travail était d'évaluer la prise en charge des patients traités par du concentré de complexes prothrombiniques (CCP) pour une hémorragie grave liée aux AVK, au cours du temps, en particulier après la publication des recommandations de 2008.

Patients et méthode : Il s'agit d'une étude bicentrique, observationnelle et rétrospective. Les patients, ayant consulté en 2006, 2009 et 2012 au service d'accueil des urgences pour une hémorragie grave aux AVK, pour lesquels une réversion par du CCP a été administrée (prescriptions centralisées issues de la pharmacie), ont été inclus. Les patients, n'ayant pas reçu de CCP, n'ont pas été inclus.

Résultats : Cinquante-huit patients au total ont répondu aux critères d'inclusion. L'âge moyen était de 77 ans. La première cause d'anticoagulation orale était la fibrillation auriculaire. Les principaux sites de saignement étaient digestif (37 %) et cérébral (19 %). Le délai moyen d'attente de prise

en charge médicale initiale était comparable au cours des trois années. Le temps de prescription du CCP était estimé à 146 minutes en moyenne sans modification au fil des années (138 en 2006, 131 en 2009 et 169 en 2012). La vitamine K a été administrée de manière identique au CCP (43 % en 2006, 80 % en 2009 et 68 % en 2012).

Conclusion : Nos résultats ne montrent pas d'amélioration de la prise en charge de ces patients au cours du temps, malgré les recommandations.

Mots clés Accident hémorragique · Antivitamine K · Urgence · Hémorragie intracrânienne · Stratégie thérapeutique

Abstract *Aims*: Bleeding is a serious and potentially fatal complication of VKA, and represents in France, the main cause of hospitalisations for severe iatrogenic accidents. The aim of our study was to assess the compliance of the French guidelines for the management of patients, treated with prothrombin complex concentrate (PCC) for severe hemorrhage associated with VKA, over time in emergency departments (ED).

Procedure: This was a two-center observational and retrospective study. Patients who consulted in the ED in 2006, 2009 and 2012 for severe bleeding due to VKA, and who underwent reversal with PCC (centralized orders from the pharmacy), were included.

Results: A total of 58 patients met the inclusion criteria. The mean age was 77 years. The leading cause of oral anticoagulation was atrial fibrillation. The main sites of bleeding were abdominal (37%) and intracranial (19%). The average time for PCC prescription was estimated to 146 minutes without any significant change over the time (138 in 2006, 131 in 2009 and 169 in 2012). Vitamin K was administered

B.-I. Mewasing · J. Pernet · C. Gast · P. Ray (✉)
Service d'accueil des urgences, hôpital Tenon,
55 rue Pelleport, F-75020 Paris
e-mail : patrick.ray@tnn.aphp.fr

P.-A. Raynal · Y. Yordanov · D. Pateron
Service d'accueil des urgences, hôpital Saint Antoine,
184 rue du Faubourg Saint-Antoine, F-75012 Paris

D. Pateron · P. Ray
Sorbonne Universités UPMC Université Paris 06, F-75006 Paris

P. Ray
DHU FAST, GH Pitie-Salpêtrière-Charles Foix, AP-HP,
F-75013 Paris, France

concomitantly with PCC in 40 of the 58 included patients (43% in 2006, 80% in 2009 and 68% in 2012).

Conclusion: Our results showed no improvement for the management of severe hemorrhage in VKA treated patients over time.

Keywords Bleeding · VKA · Emergency · Intracranial bleeding : Therapeutic strategies

Introduction

Le traitement par antivitamine K (AVK) est un traitement couramment prescrit pour le traitement et la prévention des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire. Il est aussi indiqué dans la prophylaxie secondaire des cardiopathies emboligènes (fibrillations auriculaires...), les prothèses valvulaires. En 2011, environ 4 % de la population française affiliée au régime général de la sécurité sociale a perçu au moins un remboursement pour une prescription de traitement anticoagulant [1]. Les sujets âgés de 75 ans et plus sont les plus traités, avec près de 12 % des sujets de cette tranche d'âge traités par un AVK.

En 1998, une première étude menée par les centres régionaux de pharmacovigilance, a mis en évidence que 13 % des hospitalisations secondaires à des effets indésirables étaient liées à une hémorragie sous AVK (environ 17 000 hospitalisations par an) [2-3]. L'enquête ENEIS a mis en évidence que les anticoagulants sont en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves (37 % en 2004 et 31 % en 2009) [1,4]. La principale complication du traitement anticoagulant oral par AVK est le saignement. Les sites d'hémorragie les plus fréquents sont gastro-intestinaux (30-60 %) et intracrânien (17-30 %) [5-7]. Les taux d'hémorragies intracrâniennes vont de 0,25 % à 1,1 % par an à environ 2 % quand l'INR est supérieur à 2 et augmente de façon exponentielle par la suite [8-12]. L'utilisation concomitante de traitements antithrombotiques (aspirine par exemple) double le risque d'hémorragie intracrânienne, dont la mortalité est proche de 50 % à un mois [9,13-14].

En plus des mesures de réanimation, le traitement recommandé des saignements graves par AVK comprend la réversion des patients [15]. Il est recommandé d'arrêter l'AVK, d'administrer concomitamment en urgence du concentré de complexes prothrombiniques (CCP) et de la vitamine K et d'assurer simultanément le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (geste hémostatique urgent).

L'objectif de notre travail était d'évaluer l'évolution de la prise en charge des hémorragies graves chez des patients sous AVK et traités par CCP, sur trois périodes d'un an, deux d'entre elles étant ultérieures à la publication des recommandations [15].

Patients et méthodes

Ce travail est une étude bicentrique, observationnelle et rétrospective. Elle a été conduite dans deux centres hospitalo-universitaires parisiens : CHU Saint Antoine (55 000 passages adultes par an) et Tenon (45 000 passages adultes par an), appartenant au même groupe hospitalier (groupe hospitalier universitaire de l'est parisien) et affilié à l'Université Pierre et Marie Curie, Paris 6. Dans ces deux services, des protocoles écrits locaux de prise en charge des accidents hémorragiques aux AVK et facilement accessibles (ordinateur) existent depuis 2010.

Les patients étaient inclus s'ils étaient âgés de plus de 18 ans, traités par des AVK et avaient consultés au service d'accueil des urgences (SAU) pour une hémorragie grave selon les critères de l'HAS, ou considérée comme telle par le médecin en charge du patient [15]. Seuls les patients qui ont été réversés par du CCP ont été considérés. Les patients étaient identifiés à partir des listes de patients ayant reçu du CCP, des pharmacies centrales des deux hôpitaux. Les données ont été extraites sur trois années distinctes : 2006, 2009 et 2012. Les recommandations ont été publiées en 2008 [15].

Les données ont été extraites à partir du logiciel informatique du SAU (Urqual™ ; McKesson, San Francisco, Californie). UrQual est un système d'information médicale spécialisé qui contient l'ensemble des activités spécifiques de la prise en charge des patients aux urgences : l'accueil, le parcours du patient, l'orientation, les observations, l'examen clinique, la conclusion médicale ainsi que le dossier infirmier. Les données recueillies comprenaient l'âge, le sexe, l'indication du traitement par AVK et le type d'AVK. Le site de l'hémorragie a été pris en compte ainsi que le risque d'hémorragie majeure sous anticoagulation orale, score de Beyth [16]. Les valeurs des INR initial et de contrôle, ont été notées. Le niveau de tri des patients a été notifié. Le délai de prise en charge des patients a été mesuré ainsi que celui de la prescription du CCP. La dose de CCP délivrée en fonction du poids a été recherchée. L'administration simultanée de la vitamine K et l'indication d'administration du CCP ont aussi été évaluées. Le décès hospitalier survenu au cours de l'hospitalisation a également été recueilli.

Analyse statistique

Les variables qualitatives ou continues ont été analysées en nombre binaire puis en pourcentage pour ensuite être comparées en utilisant le test paramétrique chi-square test. Dans ce contexte de plusieurs petits échantillons, l'égalité de population ainsi que les variables quantitatives ont été traitées, utilisant le test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Les données continues ont été résumées par leur moyenne et l'écart-type. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Sur trois années distinctes (2006, 2009 et 2012), 80 délivrances de CCP ont été effectuées dans les deux SAU et UHCD dont huit en 2006, 26 en 2009 et 46 en 2012 respectivement. Après l'analyse des 80 dossiers correspondant aux 80 délivrances de CCP, 23 patients ont été exclus (Fig. 1).

Il n'y a pas eu de doublon. Un patient a été exclu car il a bénéficié d'un traitement par CCP dans le cadre d'une hémorragie grave mais dans un contexte de carence en vitamine K (TP < 10 % mais facteur V normal). Les autres détails d'exclusion sont explicités dans la Figure 1. Au total, 58 patients ont donc été inclus dans l'étude : sept patients en 2006, 20 en 2009 et 31 en 2012.

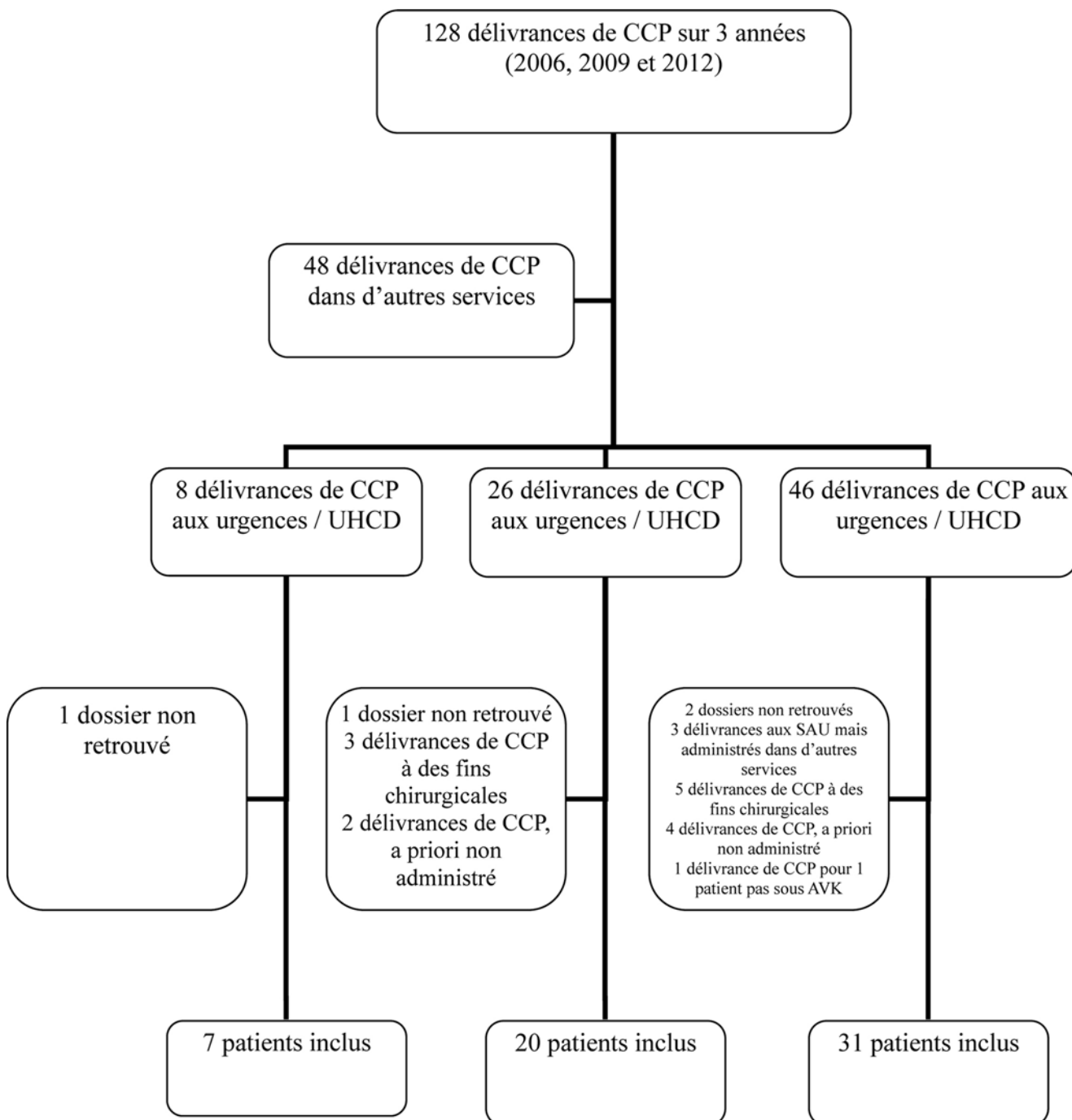


Fig. 1 Sélection des patients inclus. CCP : concentré de complexes prothrombiniques ; UHCD : unité d'hospitalisation de courte durée ; AVK : antivitamine K

Il n'y avait pas de différence significative retrouvée concernant les caractéristiques cliniques des patients sur les trois années étudiées (Tableau 1), même s'il existe une tendance au vieillissement de la population ainsi qu'à une féminisation de la population. Quasiment tous les patients présentaient une pathologie cardiovasculaire et la fibrillation auriculaire restait la première cause d'anticoagulation orale. Le score de Beyth qui évalue le risque de saignement sous AVK était comparable dans les trois groupes avec plus de 85 % des patients présentant un risque de saignement modéré [16].

La valeur moyenne de l'INR à l'inclusion était supérieure à 7,0, sans différence significative entre les trois années.

15 des 58 patients avaient un INR initial en zone thérapeutique (< 3,5). Comme attendu, les sites les plus fréquemment concernés par une hémorragie étaient le tractus gastro-intestinal et le cerveau.

Le niveau de tri des patients par l'IOA ne diffèrent significativement pas au fil des années (Tableau 2). Le délai moyen de prise en charge médicale initiale était comparable pour les trois années, avec un délai moyen de prescription de CCP après la prise en charge initiale à plus de deux heures, sans modification significative au cours du temps. Il y a une différence significative selon les années concernant les doses de CCP administrées en faveur d'une amélioration au fil du temps (Tableau 2). L'administration de la vitamine K a été

Tableau 1 Caractéristiques des patients. ATCD : antécédents ; AVK : antivitamine K ; HTA : hypertension artérielle ; IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ; FA : fibrillation auriculaire ; TVP/TAP : thrombose veineuse profonde/thrombose artérielle profonde ; INR : international normalised ratio ; Hb : hémoglobine.

Année	2003	2009	2012	<i>p</i>
Nombre de patients / n	7	20	31	
Âge / années ± SD	73 ± 10	78 ± 11	81 ± 12	0,06
Sexe masculin / n (%)	5 (71)	8(40)	14 (45)	0,35
ATCD cardiovasculaires / n (%)				
HTA	4 (57)	7(35)	16 (52)	0,43
Diabète	2 (29)	5 (25)	10 (32)	0,86
Dyslipidémie	1 (14)	2 (10)	7 (23)	0,50
IDM	3 (43)	4 (20)	5 (16)	0,29
AVC	0 (0)	4 (20)	4 (13)	0,65
Indication de la prise d'AVK / n (%)				
FA	5 (57)	12 (60)	17 (55)	0,94
Valvulopathie	1 (14)	2 (10)	2 (7)	0,77
TVP/TAP	0 (0)	5 (25)	5 (16)	0,31
IDM	1 (14)	0 (0)	4 (13)	0,24
Type d'AVK / n (%)				
Fluindione (Préviscan®)	2 (29)	14 (70)	22 (71)	0,09
Acénocoumarol (Sintrom®)	4 (57)	3 (15)	3 (10)	0,01
Warfarine (Coumadine®)	1 (14)	3 (15)	6 (19)	0,90
Médicaments augmentant le risque hémorragique / n (%)				
Acide acétylsalicylique	1 (14)	6 (30)	5 (16)	0,44
Autres	1 (14)	11 (55)	16 (52)	0,15
Score de Beyth / n (%)				
Risque faible	0 (0)	1 (5)	2 (7)	0,78
Risque modéré	7 (100)	17 (85)	28 (90)	0,53
Risque élevé	0 (0)	2 (10)	1 (3)	0,46
INR à l'admission ± SD	9,6 ± 7,4	8,6 ± 4	7,0 ± 3,5	0,49
Hb à l'admission g/dl ± SD	10,1 ± 4,1	7,9 ± 3,1	10,7 ± 3,3	0,05
Site hémorragique / n (%)				
Digestif	3 (43)	7 (35)	10 (32)	0,87
Cérébral	0 (0)	5 (25)	10 (32)	0,21
Cutanéomusculaire	3 (43)	6 (30)	5 (16)	0,25
ORL-pneumologique	2 (29)	2 (10)	4 (13)	0,46
Urogénital	0 (0)	2 (10)	4 (13)	0,60

réalisée par voie intraveineuse ou per os et est identique au cours des trois années.

Deux patientes sont décédées, une d'hémorragie digestive (en 2009) dans le cadre d'une colite ischémique et l'autre d'un AVC hémorragique massif (en 2012) (Tableau 3).

Nous n'avons pas pu recueillir les surveillances (INR) de contrôle normalement demandé 30 minutes, puis à H6 puis le lendemain matin pour ces patients. Dans aucun dossier informatique ne figurait de prescription ou de retranscription d'un INR de contrôle à 30 minutes de l'administration de CCP. On a retracé un INR de contrôle dans seulement 31 des 58 dossiers inclus dont un patient qui a eu un contrôle d'INR à 30 minutes et 13 patients ont eu un contrôle à H6. Les autres patients ont eu un contrôle d'INR au-delà des temps recommandés.

Discussion

Les recommandations françaises publiées en 2008 préconisent l'utilisation du CCP comme le traitement de référence associé à l'administration concomitante de vitamine K pour reverser les effets des AVK dans le cadre d'une hémorragie grave [15]. Dans notre travail, nous rapportons l'évolution de la prise en charge de 58 patients admis aux urgences pour des hémorragies graves liés aux AVK et traités avec du CCP. Le

principal résultat de notre travail, contrairement à une publication récente, retrouve une faible application des recommandations dans la pratique [17]. Ce dernier travail avait montré une bonne adéquation aux recommandations françaises chez 71 % des patients porteurs de valves mécaniques [17]. Néanmoins, une autre étude avait évalué l'impact d'un programme d'enseignement sur la pratique des médecins dans la gestion des hémorragies graves sous AVK dans les services d'urgence et avait conclu à une conformité incertaine et non optimale avec les recommandations [18].

Comme dans d'autres études, l'âge moyen des patients dans notre étude était de 77 ans et la FA était la première cause d'anticoagulation orale [19-23]. Par contre, dans notre travail, l'INR moyen était supérieur à 7,0 dans les trois groupes alors que dans les grandes études françaises, l'INR moyen était autour de 4 [21-22]. Un INR de contrôle a été retracé dans 54 % des dossiers. Trois pour cent des patients ont eu un INR contrôlé à 30 minutes de l'administration de CCP et seulement 42 % ont eu un INR de contrôle autour des 6 heures recommandées, ce qui est loin d'être en conformité avec les recommandations [15]. Le travail de Desmettre et al. [21] avait également montré un INR contrôlé avec un délai moyen de plus de quatre heures après l'administration du CCP, bien loin des 30 minutes recommandées [15]. De même, l'étude de Tazarourte et al. [22] a constaté que seulement 7 % des 822 patients inclus avaient eu un contrôle

Tableau 2 Évolution du tri IOA et de la prise en charge au cours du temps. IOA : infirmière d'organisateur de l'accueil ; min : minutes.

Année	2006	2009	2012	<i>p</i>
Tri IOA n (%)				
Tri 1 < 1 min	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0,52
Tri 2 < 20 min	1 (14)	10 (50)	11 (36)	0,47
Tri 3 < 60 min	6 (86)	10 (50)	17 (55)	0,10
Tri 4 < 120 min	0 (0)	0 (0)	2 (7)	0,84
Délai de prise en charge médicale min ± SD	90 ± 56	71 ± 49	75 ± 86	0,43
Délai de prescription des CCP min ± SD	138 ± 104	131 ± 101	169 ± 172	0,88
Dose de CCP administrée en fonction du poids (UI/kg) ± SD	20 ± 5	19 ± 7	26 ± 2	0,0017
Administration de vitamine / n (%)	3 (43)	16 (80)	21 (68)	0,18

Tableau 3 Orientation après prise en charge aux urgences. UHCD : unité d'hospitalisation de courte durée.

UHCD	6 (59)	7 (35)	18 (58)	0,05
Réanimation	0 (0)	4 (20)	1 (3)	0,08
Médecine	0 (0)	7 (35)	8 (26)	0,19
Chirurgie	1 (14)	1 (5)	3 (10)	0,72
Décès	0 (0)	1 (5)	1 (3)	0,82

d'INR dans la première heure qui suivait l'administration de CCP et seulement 27 % des patients ont obtenu leur INR de contrôle dans les six heures. L'INR cible est pourtant défini comme 1,5 dans les recommandations françaises [15] même si certains auteurs suggèrent une cible de l'INR dans l'hémorragie cérébrale autour de 1,2 [24-28].

Dans notre travail, les sites de saignement grave étaient principalement digestif et cérébral. Ceci est en adéquation avec des données rapportées précédemment par les équipes françaises [18,21,22]. Malgré l'absence de différence significative du niveau de tri au fil des années, on note que plus de 50 % des patients sont triés au niveau 3 quelle que soit l'année, soulignant le fait que ces patients ne sont pas considérés comme potentiellement graves. Dans notre travail, le délai entre la prise en charge médicale initiale et la prescription de l'administration du CCP était en moyenne de 138 minutes en 2006, de 131 minutes en 2009 et de 169 minutes en 2012, traduisant une prise en charge trop longue dans un contexte d'une hémorragie grave. Par contre, Moustapha et al. avançaient un délai moyen encore plus important de 330 minutes entre la prise en charge médicale initiale et la prescription du CCP [17]. Cela ne correspond pas aux recommandations de l'HAS qui préconisent « qu'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) » [15]. Ce retard de prescription de CCP pourrait s'expliquer par des raisons organisationnelles (défaut d'un tri adapté) ou diagnostiques comme l'attente des résultats d'INR, en particulier chez les patients sans instabilité hémodynamique chez qui l'attente de prise en charge médicale est plus longue. Une autre raison avancée serait l'attente d'une imagerie diagnostique [17]. Ce délai pourrait néanmoins avoir un impact délétère sur le pronostic du patient, car il est largement admis que moins la réversion est retardée, meilleur est le pronostic. Selon les recommandations françaises, les patients reçoivent soit une dose moyenne de 25 UI/kg de CCP soit une dose en fonction de l'INR initial et le poids. Dans notre étude, les patients ont reçu en moyenne 20UI/kg en 2006, 19 UI/kg en 2009 et 26 UI/kg, suggérant une amélioration des pratiques de prescription de CCP au fil des années.

Les recommandations américaines, européennes et françaises recommandent un traitement par CCP pour le contrôle des hémorragies liées aux AVK dans le cadre d'une réversion des patients en urgence en association avec la vitamine K [15,29,30]. Dans notre cohorte, seulement 43 % des patients en 2006 ont reçu concomitamment de la vitamine K avec une légère augmentation autour de 80 % en 2009 puis une baisse autour de 68 % en 2012.

Notre étude suggère que la publication de recommandations professionnelles selon des critères méthodologiques optimaux ne suffit pas à créer un processus d'amélioration continue des pratiques médicales. Il faut non seulement les

porter à la connaissance des professionnels grâce à une diffusion large et répétée, mais également favoriser leur implémentation effective par des méthodes de mise en œuvre performantes. Cela peut être réalisé par la mise en place de protocoles simples et facilement accessibles, par des rappels informatisés au moment de la prescription, et assurer une formation continue des médecins mais aussi sensibiliser le personnel paramédical.

Notre travail présente plusieurs limites. La première étant le faible échantillon de malades et le caractère rétrospectif de son design. L'extraction des données par le biais d'un logiciel informatique limite l'exhaustivité des informations recherchées. Le contrôle du saignement qui pourrait être un gage de réversion réussie, outre le contrôle d'INR, n'a pas été recueilli. Les patients dans cette étude ont été identifiés à partir d'une liste des patients ayant eu une prescription de CCP parvenue à la pharmacie centrale de chaque hôpital participant, qui représente un biais non négligeable dans cette étude. Par conséquent, les patients se présentant au SAU avec une hémorragie sévère, mais qui n'ont pas reçu de CCP, n'ont pas été étudiés. Enfin, nous n'avons pas recueilli les éléments explicatifs d'une bonne adhésion aux recommandations, comme par exemple l'âge des médecins et leur formation la surcharge de travail lors de la prise en charge des patients.

Conclusion

Notre travail a évalué la prise en charge des patients ayant été réversés par du CCP pour une hémorragie grave sous AVK sur trois périodes dont deux postérieures à la publication des recommandations, dans deux services d'urgences. Nos résultats ne montrent pas d'amélioration significative dans la prise en charge thérapeutique médicamenteuse de ces patients au cours du temps, malgré ces recommandations.

L'objectif futur est d'améliorer l'adhésion des médecins de nos services aux recommandations de l'HAS, afin d'améliorer le pronostic des saignements graves sous AVK.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Michel P, Lathelize M, Domecq S, et al (2011) Les événements indésirables graves dans les établissements de santé: fréquence, évitabilité et acceptabilité, Études et résultats. DREES p. 761
2. Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F, et al (1999) Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. *Therapy* 54:21-7

3. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, et al (2000) Hospitalisations due to adverse drug reactions: a cross sectional study in medical departments. *BMJ* 320:1036
4. Centres régionaux de pharmacovigilance (2007) Etude EMIR: Effets indésirables des médicaments: Incidence et risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>. Dernier accès le 7 septembre 2014
5. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al (1996) Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 348: 423–8
6. Sjöblom L, Hardemark HG, Lindgren A, et al (2001) Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke* 32:2567–74
7. Go AS, Hylek EM, Chang Y, et al (2003) Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 290:2685–92
8. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, et al (2007) The increasing incidence of anticoagulant associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 68:116–21
9. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA, (2005) Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 36:1588–93
10. Bershady EM, Suarez JI (2010) Prothrombin complex concentrates for oral anticoagulant therapy-related intracranial hemorrhage: a review of the literature. *Neurocrit Care* 12:403–13
11. Hylek EM, Singer DE (1994) Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 120:897–902
12. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI (2007) Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 146:857–67
13. Freeman WD, Aguilar MI (2008) Management of warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Expert Rev Neurother* 8:271–90
14. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, et al (2004) The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 164: 880–4
15. Pernod G, Godiér A, Gozalo C, et al (2010) French National Authority for Health. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromb Res* 126:167–74
16. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS (1998) Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 105:91–9
17. Moustafa F, Arnaud A, Dublanche N, et al (2014) Évaluation de la réversion par concentrés de complexes prothrombiniques et vitamine K des patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique admis dans un service d'urgence suite à un accident hémorragique grave. *Ann Fr Med Urg* 4:82–8
18. Tremey B, Tazarourte K, Ract C, et al (2009) Teaching improves adherence to clinical guidelines in the treatment of oral anticoagulation-related severe bleeding in the emergency department. *Intensive Care Med* 35:1444–8
19. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al (2004) Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 141:745–52
20. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al (2007) Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 115:2689–96
21. Desmettre T, Dehours E, Samama CM, et al (2012) Reversal of vitamin K antagonist (VKA) effect in patients with severe bleeding: a french multicenter observational study (Optiplex) assessing the use of prothrombin complex concentrate (PCC) in current clinical practice. *Crit Care* 16:R185
22. Tazarourte K, Riou B, Tremey B, et al (2014) Guideline-concordant administration of prothrombin complex concentrate and vitamin K is associated with decreased mortality in patients with severe bleeding under vitamin K antagonist treatment (EPAHK study). *Crit Care* 18:R81
23. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al (2006) Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmstead County, Minnesota, 1980–2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 114:119–25
24. Kerebel D, Joly LM, Honnart D et al (2013) A french multicenter randomised trial comparing two dose-regimens of prothrombin complex concentrates in urgent anticoagulation reversal. *Crit Care* 17:1–11
25. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, et al (2007) Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 82:82–92
26. Dentali F, Ageno W, Crowther M (2006) Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. *J Thromb Haemost* 4:1853–63
27. Morgenstern LB, Hemphill JC, Anderson C, et al (2010) American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing: Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 41:2108–29
28. Steiner T, Kaste M, Forsting M, et al (2006) 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* 22:294–316
29. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al (2008) Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 133:160S–198S
30. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG (2006) Guidelines on oral anticoagulation (warfarin). *Br J Haematol* 132:277–85