

## Les objectifs du CNCI pour l'ECN 2016

- Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique.
- Connaître les mécanismes d'action de classe et des produits individuels, les principes du bon usage, les critères de choix d'un médicament en 1<sup>ère</sup> intention, les causes d'échec, les principaux effets indésirables et interactions.

## Plan

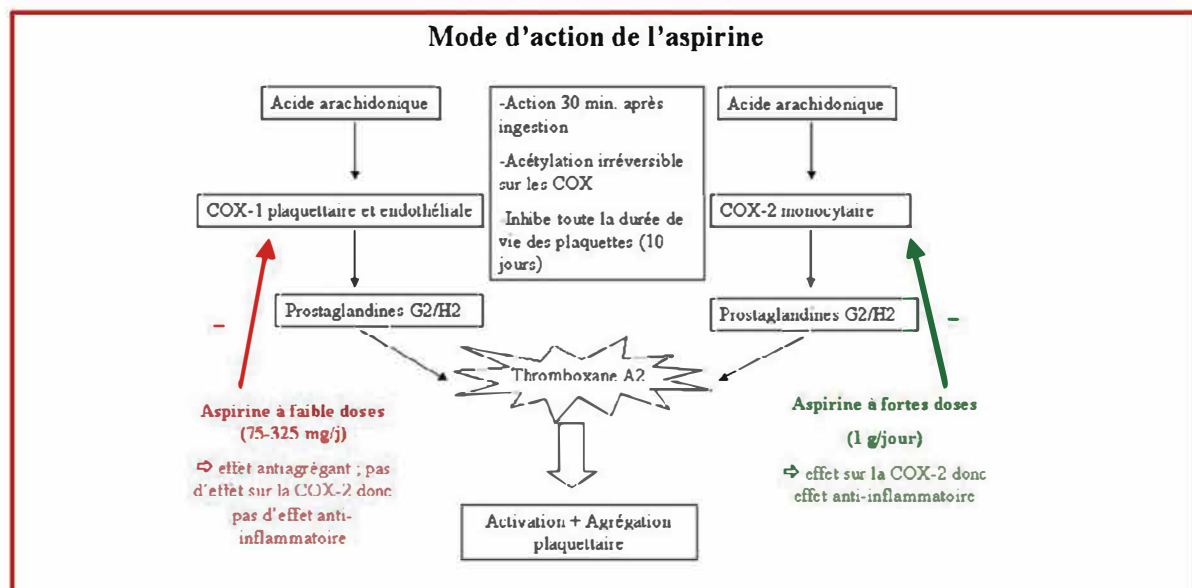
- I. ASPIRINE
- II. INHIBITEUR DU RECEPTEUR P2Y<sub>12</sub> A L'ADP
- III. LES ANTI-GP IIb/IIIa
- IV. HEPARINES/HBPM
- V. FONDAPARINUX
- VI. ANTIVITAMINES K
- VII. ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AOD)
- VIII. AUTRES MOLECULES ANTICOAGULANTES
- IX. THROMBOLYTIQUES

Mise à jour avec les recommandations HAS d'avril 2008 sur La 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 ; les recommandations AFSSAPS 2011 sur Les modalités de surveillance des plaquettes chez un patient traité par HBPM et les guidelines ESC 2017 sur la double anti-agrégation plaquettaire.

## I. ASPIRINE

## A. MECANISME D'ACTION

- L'aspirine agit en bloquant la cyclo-oxygénase, enzyme permettant la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) et de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique.
- Plus les doses sont élevées (supérieures à 1 g/jour), plus l'effet anti-inflammatoire est important et moins l'effet antiagrégant est important (cf. schéma ci-dessous).
- A faible dose (75 à 500 mg), il existe une inhibition préférentielle du TXA<sub>2</sub> (substance pro-agrégante) au niveau des plaquettes, expliquant l'effet antiagrégant.



## B. POSOLOGIE

- 75 à 325 mg/jour pour les effets antiagrégants.
- 1 à 3 g/jour pour les effets anti-inflammatoires.

## C. INDICATIONS

- Anti-agrégation :
- **Phase aiguë des SCA (avec et sans sus-décalage permanent du ST) :**
  - **ASPEGIC®** 150 à 300 mg *per os* ou 75-250 mg en IVD (si ingestion orale impossible).
  - **Post-infarctus, après mise en place d'un stent, angor stable, AIT, AVC, AOMI, pontage coronaire** : posologie faible entre 75 et 160 mg/jour.
- Péricardite.
- Anti-inflammatoire : cf. question AINS.

## D. CONTRE-INDICATIONS

- Absolues :
  - Allergie vraie à l'aspirine. Cependant, en cas de nécessité absolue de traitement par aspirine (patient récemment stenté par exemple), on peut réaliser une désensibilisation en USIC, puis reprendre le traitement par aspirine.
  - Ulcère gastroduodénal évolutif.
  - Maladie hémorragique congénitale.
  - L'association de l'aspirine aux AINS (inhibiteurs sélectifs de la COX-2 et AINS non sélectifs) n'est pas recommandée.
- Précautions d'emploi :
  - Asthme (possible bronchoconstriction par inhibition des prostaglandines, qui sont bronchodilatatrices).
  - Insuffisance rénale (risque d'accumulation et thrombopathie de l'insuffisant rénal pouvant majorer les effets antiagrégants de l'aspirine).

## E. DUREE D'ACTION

- Si son arrêt est jugé nécessaire avant une intervention chirurgicale, l'aspirine peut être arrêtée 3 à 5 jours avant l'intervention.
- Il n'existe pas de test biologique de routine pour monitorer l'effet antiagrégant de l'aspirine.

## F. EFFETS SECONDAIRES

- **Gastro-intestinaux : ulcère gastroduodénal**, hémorragie digestive, anémie ferriprive par saignement occulte. Ces effets sont liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (donc plutôt pour les doses fortes anti-inflammatoires), car les prostaglandines participent à la synthèse du mucus gastrique qui est protecteur contre l'acidité gastrique.

**Si hémorragie sévère ⇒ transfusion plaquettes ++.**

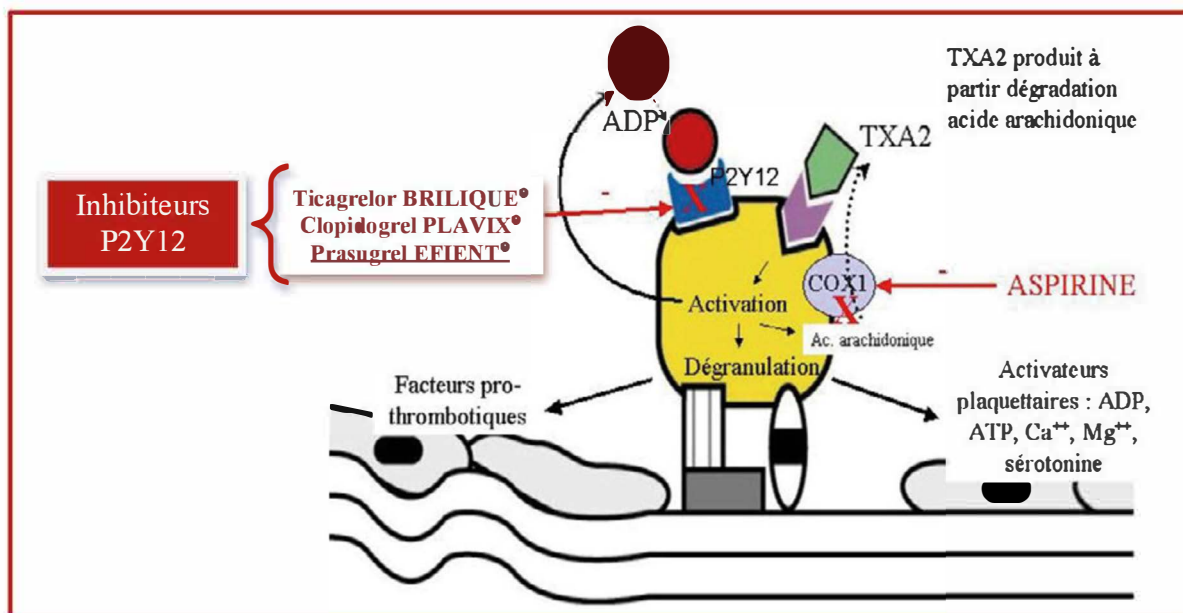
- Effets hématologiques : syndrome hémorragique avec épistaxis, gingivorragie...
- Allergie.

*N.B. : syndrome de Vidal = asthme + polypose nasale + allergie à l'aspirine.*

## II. INHIBITEURS DU RECEPTEUR P2Y<sub>12</sub> A L'ADP : CLOPIDOGREL (PLAVIX®), PRASUGREL (EFIENT®), TICAGRELOR (BRILIQUE®)

### A. MECANISME D'ACTION

- Le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrelor sont des antiagrégants plaquettaires qui agissent en inhibant la fixation de l'ADP sur le récepteur P2Y<sub>12</sub> (récepteur à ADP) de la plaquette.
- La ticlopidine (TICLID®) n'est plus utilisée actuellement.
- On distingue 2 classes au sein des inhibiteurs du récepteur P2Y<sub>12</sub> à l'ADP :
  - **Les thiénopyridines** : clopidogrel (PLAVIX®) et le prasugrel (EFIENT®) ⇒ empêchent la fixation de l'ADP sur le récepteur P2Y<sub>12</sub> de manière irréversible.
  - **Les CPTP** : ticagrelor BRILIQUE® ⇒ n'empêche pas la fixation de l'ADP sur le récepteur P2Y<sub>12</sub>, mais son interaction avec le récepteur plaquettaire de l'ADP-P2Y<sub>12</sub> empêche la transduction du signal.
- Le clopidogrel est une prodrogue qui nécessite 2 oxydations par les cytochromes hépatiques.
- Le prasugrel est également une prodrogue qui nécessite 1 seule oxydation par le cytochrome hépatique.
- Le ticagrelor présente une interaction réversible avec le récepteur P2Y<sub>12</sub> et n'a pas d'effet de 1<sup>er</sup> passage hépatique, contrairement au clopidogrel et au prasugrel.
- Il n'existe pas de test biologique de routine pour monitorer l'effet antiagrégant de l'aspirine.



### B. POSOLOGIE

- Clopidogrel (PLAVIX®) :
  - Comprimés à 75 mg.
  - Toujours administré tout d'abord en dose de charge de 8 cp (600 mg) le 1<sup>er</sup> jour, puis 1 cp/jour.
- Prasugrel (EFIENT®) :
  - Comprimé à 10 mg.
  - Toujours administré tout d'abord en dose de charge de 60 mg, puis 1 cp/jour (= 10 mg/jour).
- Ticagrelor (BRILIQUE®) :
  - Comprimé à 90 mg.
  - Toujours administré tout d'abord en dose de charge de 180 mg, puis 1 cp x 2/jour (= 180 mg/jour).

## C. INDICATIONS

### Indications clopidogrel (PLAVIX®) :

- Allergie à l'aspirine (dans les mêmes indications).
- Après pose d'un stent dans l'angor stable (quel que soit le type de stent), nécessité d'une bithérapie antiagrégante plaquettaire aspirine + clopidogrel systématique pendant 6 mois si risque hémorragique faible, 3 mois si risque hémorragique élevé.
- SCA ST- ou ST+ :
  - Avant la coronarographie (pré-hospitalier).
  - A poursuivre après tout IDM stenté ou non stenté pendant 12 mois si risque hémorragique faible, 6 mois si risque hémorragique élevé.
- AOMI.
- Post-AVC.

### Indications prasugrel (EFIENT®) :

- SCA ST- :
  - Le prasugrel ne peut pas être utilisé en pré-hospitalier ou en prétraitement si l'anatomie coronaire n'est pas connue +++ (préférer ticagrelor ou clopidogrel).
- SCA ST+ :
  - Prasugrel indiqué en pré-hospitalier si une revascularisation myocardique par angioplastie primaire est choisie.
  - Prasugrel contre-indiqué si une revascularisation myocardique par thrombolyse est choisie.
- SCA ST- ou ST+ :
  - A poursuivre après la mise en place d'un stent (quel que soit le type de stent) pendant 12 mois si risque hémorragique faible, 6 mois si risque hémorragique élevé.

### Indications ticagrelor (BRILIQUE®) :

- SCA ST- :
  - Le ticagrelor est l'inhibiteur de récepteur P2Y12 de choix à utiliser en pré-hospitalier ou en prétraitement.
  - Ticagrelor contre-indiqué en cas de risque hémorragique élevé ou de patient déjà sous anticoagulant oral (AOD ou AVK).
- SCA ST+ :
  - Ticagrelor indiqué en pré-hospitalier si une revascularisation myocardique par angioplastie primaire est choisie.
  - Ticagrelor contre-indiqué si une revascularisation myocardique par thrombolyse est choisie.
- SCA ST- ou ST+ :
  - A poursuivre après la mise en place d'un stent (quel que soit le type de stent) pendant 12 mois si risque hémorragique faible, 6 mois si risque hémorragique élevé.
  - A poursuivre après tout IDM stenté ou non stenté pendant 12 mois si risque hémorragique faible, 6 mois si risque hémorragique élevé.

## D. CONTRE-INDICATIONS

- Allergie.
- Syndrome hémorragique évolutif.
- Prasugrel contre-indiqué si : ATCD d'AVC ou d'AIT, cirrhose Child C, poids < 60 kg, âge ≥ 75 ans.
- Prasugrel et ticagrelor contre-indiqués en association avec un traitement anticoagulant oral (AVK ou AOD).
- A noter que les inhibiteurs du récepteur P2Y12 ne possèdent pas la gastro-toxicité de l'aspirine.

## E. EFFETS SECONDAIRES

- Allergie.
- Hémorragies liées à l'effet antithrombotique.
- Pour le ticagrelor, effets secondaires liés à l'effet adénosine : dyspnée, troubles conductifs (bradycardie), réversibles à l'arrêt du ticagrelor.
- En cas de chirurgie à risque hémorragique, discuter arrêt du traitement :
  - 5 jours avant la chirurgie pour le clopidogrel ou le ticagrelor.
  - 7 jours avant la chirurgie pour le prasugrel.

PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES INHIBITEURS DU RECEPTEUR P2Y12 A L'ADP			
	<b>Clopidogrel PLAVIX®</b>	<b>Prasugrel EFIENT®</b>	<b>Ticagrelor BRILIQUE®</b>
<b>Classe</b>	Thiénopyridine	Thiénopyridine	Classe des CPTP
<b>Réversibilité</b>	Irréversible	Irréversible	Réversible
<b>Mécanisme d'action</b>	Empêche la fixation de l'ADP sur le récepteur P2Y12	Empêche la fixation de l'ADP sur le récepteur P2Y12	Empêche la transduction du signal du récepteur P2Y12
<b>Activation</b>	Prodrogue, limitée par la métabolisation	Prodrogue, non limitée par la métabolisation	Produit actif
<b>Dose de charge</b>	8 cp à 75 mg/jour = 600 mg	6 cp	180 mg (2 cp à 90 mg)
<b>Posologie d'entretien</b>	1 cp	1 cp à 10 mg/jour	1 cp à 90 mg 2 fois/jour
<b>Début de l'effet</b>	2-4 heures	30 minutes	30 minutes
<b>Durée de l'effet</b>	3-10 jours	5-10 jours	3-4 jours
<b>Interruption avant chirurgie majeure</b>	5 jours	7 jours	5 jours

## III. LES ANTI-GP IIb/IIIa

- De moins en moins utilisés.
- Bloquent directement le récepteur GP IIb/IIIa des plaquettes au moment de l'agrégation.
- Abciximab (REOPRO®), tirofiban (AGRASTAT®), eptifibatide (INTEGRILIN®).
- Les indications de ces produits sont :
  - SCA ST- avec risque élevé ⇨ à la demande du coronarographe en fonction de l'aspect des lésions.
  - SCA ST+ : après angioplastie primaire (pour le REOPRO®), à la demande du coronarographe en fonction de l'aspect des lésions.
- Les contre-indications de ces traitements sont les mêmes que celles de la thrombolyse.
- Thrombopénie (4%) sous abciximab (REOPRO®).



## IV. HEPARINES

- On distingue héparines non fractionnées (HNF), héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et fondaparinux.

### A. HEPARINES NON FRACTIONNEES

#### 1-Effets anticoagulants

- Extraites à partir de muqueuses animales (porc ++, bœuf), les **HNF** sont des glycosaminoglycanes polymères de haut poids moléculaire (12 à 15 000 Da en moyenne).
- Au sein de ce polymère, seul un pentasaccharide est nécessaire à la liaison avec l'antithrombine III (ATIII).
- La liaison pentasaccharide-ATIII va multiplier par 1 000 l'activité anticoagulante de l'ATIII (après modification conformationnelle de l'ATIII).** L'ATIII inhibe :
  - La formation de thrombine par blocage de ses activateurs : facteurs IXa, Xa, XIa (**effet anti-Xa ++**).
  - L'action de la thrombine (**effet anti-IIa**).
- L'activité anti-IIa et anti-Xa dépend de la longueur des chaînes mucopolysaccharidiques.
- Un traitement par HNF se surveille par le dosage du TCA (cible entre 2 et 3 le plus souvent, 1,5-2,5 dans la MTEV), ou plus souvent de l'héparinémie (activité anti-Xa, cible entre 0,3 et 0,6 UI/mL).**

#### 2-Pharmacocinétique

- Inactivée *per os*, ne peut être administrée qu'en intraveineux ou en sous-cutané (pas en intramusculaire : hématome !).
- Après passage plasmatique, forte fixation protéique et tissulaire ; grande variation de la demi-vie, de l'effet anticoagulant pour une même concentration d'HNF (car liaison à d'autres protéines que l'ATIII) ⇒ nécessité fréquente de diminuer les doses d'héparine au fil des jours pour rester dans la zone thérapeutique.
- Demi-vie : de 90 minutes en IV** (justifie de préférer la voie continue aux injections toutes les 2 heures) à 10 heures en SC (CALCIPARINE<sup>®</sup>, administrée 2 à 3 fois/jour).
- On comprend donc que le TCA ou l'anti-Xa de contrôle après initiation ou modification d'un traitement par HNF doit être effectué à 6 heures (~ 5 demi-vies).**
- L'ajustement des doses d'HNF IVSE en fonction de l'anti-Xa ou du TCA est prescrit le plus souvent selon des protocoles.**
- Intérêt de l'héparinémie (anti-Xa) +++ pour la surveillance d'un traitement par HNF chez un patient avec allongement spontané du TCA (anticoagulant circulant, SAPL, etc.).
- L'administration d'un bolus (40 à 50 UI/kg) permet d'atteindre rapidement un niveau d'anticoagulation correct.
- Élimination majoritaire par le système réticulo-macrophagique, ce qui explique l'absence de nécessité de modification de doses en cas d'insuffisance rénale et que, dans certains états inflammatoires, les doses doivent être augmentées (activation du système macrophagique qui dégrade davantage l'héparine).
- Ne traverse pas la barrière placentaire du fait de son haut poids moléculaire ⇒ pas de CI pendant la grossesse.

#### 3-Autres effets de l'héparine

- Mobilise l'inhibiteur du facteur tissulaire plasmatique (TFPI). Active le tPA (tissu Plasminogene Activator).
- Active la lyse du collagène.
- Anti-inflammatoire.
- Anti-aldostérone.

#### 4-Produits disponibles

- **HNF intraveineuse :**
  - Héparinate de sodium : 1 mL = 5 000 UI.
- **HNF sous-cutanée :**
  - Héparinate de calcium (CALCIPARINE®) : 1 mL = 25 000 UI.

#### 5-Indications de l'héparine non fractionnée

- **A visée PREVENTIVE :**
  - Indiquée en prévention de la MTEV (risque modéré ou élevé).
  - Calciparine® par voie sous-cutanée, 0,2 mL x 2/jour SC.
  - Indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère contre-indiquant les HBPM et/ou le fondaparinux.
  - *Pas de surveillance de l'anti-Xa ou du TCA lorsque l'héparine est utilisée à visée préventive.*
- **A visée CURATIVE :**
  - Héparine non fractionnée par voie IVSE +++, 80 UI/kg/jour continu (IVSE) +/- dose de charge 40 à 50 UI/kg IV.
  - Calciparine® par voie sous-cutanée, plus rarement 80 UI/kg/jour en 3 injections.
  - Surveillance de l'anti-Xa (cible entre 0,3 et 0,6 UI/mL) ou du TCA (cible entre 2 et 3 dans la FA, les SCA et en cas d'embolie artérielle ; entre 1,5 et 2,5 dans la MTEV) au moins 1 fois/jour et 6 heures après mise en route ou changement de posologie.
- **Indications :**
  - Embolie artérielle.
  - Prothèse valvulaire mécanique.
  - FA.
  - En cas de CI aux HBPM ou au fondaparinux (insuffisance rénale sévère) :
    - × SCA avec sus-décalage persistant du ST.
    - × SCA sans sus-décalage persistant du ST.
    - × Embolie pulmonaire, TVP.

#### 6-Contre-indications

- **Absolues :**
  - Antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (ou TIH) grave de type II, sous héparine non fractionnée ou sous héparine de bas poids moléculaire.
  - Lésion organique susceptible de saigner. Saignement évolutif cliniquement significatif. Hémorragie intracérébrale.
  - Manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase.
  - Dissection aortique.
  - Une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuées lors d'un traitement curatif par HBPM.
- **Relatives :**
  - Injections intramusculaires ou intra-articulaires récentes.
  - HTA sévère non contrôlée.
  - Ulcère gastroduodénal évolutif.
  - Endocardite infectieuse (risque d'hémorragie sur anévrisme mycotique), sauf prothèse valvulaire mécanique ou FA.
  - Péricardite (risque d'hémopéricarde).
  - AVC ischémique étendu à la phase aiguë (risque de transformation hémorragique les 1<sup>ers</sup> jours).

**B. HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE (HBPM)****1-Effets anticoagulants**

- Les **HBPM** sont obtenues par fragmentation de polymères d'HNF et sélection de chaînes courtes.
- La perte des longues chaînes d'héparine provoque une **perte partielle de l'effet anti-IIa, l'effet anti-Xa étant conservé** (le ratio anti-Xa/IIa passe de 1 pour les HNF à environ 3 pour les HBPM).
- En effet, l'inhibition de la thrombine nécessite de longues chaînes susceptibles de se lier simultanément à la thrombine et à l'antithrombine III.

**2-Pharmacocinétique : mêmes principes généraux qu'avec les HNF, exceptés :**

- Efficacité prévisible ++++++ car **100%** de biodisponibilité après injection sous-cutanée.
- Plus longue demi-vie (4 heures en IV, **12 à 20 heures en SC**).
- Elimination rénale.
- La variabilité interindividuelle est très faible, contrairement à l'HNF.
- **Pour un poids donné, on obtient l'activité anti-Xa désirée, ce qui permet d'éviter de contrôler l'efficacité du traitement (activité anti-Xa) comme cela est nécessaire avec l'HNF (TCA ou anti-Xa après chaque variation de doses).**
- Les HBPM allongent aussi le TCA en raison de leur activité anti-IIa partielle qui dépend de la longueur de leur chaîne. Néanmoins, le TCA ne doit pas être utilisé pour juger de l'efficacité des HBPM +++++.

**Indications du contrôle de l'activité anti-Xa sous traitement par HBPM**

- Insuffisance rénale modérée (HBPM CI dans l'insuffisance rénale sévère = DFG < 30 mL/minute).
- Sujet âgé, enfant.
- Obèse (passage d'HBPM dans la graisse lors de l'injection pouvant diminuer la quantité d'héparine dans le sang ou responsable de libération à distance).
- Patient cachexique.
- Hémorragies ou thromboses survenant sous HBPM.

**Le contrôle de l'anti-Xa après initiation ou modification de doses doit être effectué 4 heures après la 3<sup>ème</sup> injection (zone d'efficacité thérapeutique entre 0,5 et 1 anti-Xa/mL pour les HBPM).**

**Avantages des HBPM par rapport à l'HNF**

- 1-Activité anti-Xa plus importante
- 2-Cinétique et délai d'action plus prévisibles, meilleure biodisponibilité, durée de vie plus longue
- 3-Moins de liaison aux protéines
- 4-Moins de risque de TIH de type II
- 5-Moins de variabilité intra-individuelle
- 6-Pas de nécessité de prélèvements itératifs pour évaluer l'efficacité

**3-Produits disponibles (HBPM)**

- Daltéparine (FRAGMINE<sup>®</sup>) seringues à 2 500, 5 000 et 10 000 UI anti-Xa (1 mL = 10 000 UI anti-Xa).
- Enoxaparine (LOVENOX<sup>®</sup>) seringues à 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1 mL (1 mL = 10 000 UI anti-Xa).
- Nadroparine (FRAXIPARINE<sup>®</sup>) seringues à 0,2, 0,3, 0,4, 0,6, 0,8 et 1 mL (1 mL = 9 500 UI anti-Xa).
- Tinzaparine (INNOHEP<sup>®</sup>) seringues à 0,5, 0,7, 0,9 et 2 mL (1 mL = 20 000 UI anti-Xa).



#### 4-Indications des HBPM

- **A visée PREVENTIVE :**
  - Indiquée en prévention de la MTEV (voir chapitre).
  - Risque modéré : énoxaparine LOVENOX<sup>®</sup> 0,2 mL, 1 injection/jour (débutée 2 heures avant la chirurgie le cas échéant).
  - Risque élevé : énoxaparine LOVENOX<sup>®</sup> 0,4 mL, 1 injection/jour, à débiter 12 heures avant la chirurgie.
- **A visée CURATIVE :**
  - Enoxaparine LOVENOX<sup>®</sup> 0,01 mL/kg 2 fois/jour ou FRAGMINE<sup>®</sup> 100 UI/kg 2 fois/jour ou INNOHEP<sup>®</sup> 175 UI/kg 1 seule fois/jour.
  - Pas de surveillance de l'anti-Xa (cible 0,5-1 UI/mL), sauf cas particulier (cf. plus haut).
- **Indications :**
  - TVP.
  - Embolie pulmonaire non grave (= bien tolérée hémodynamiquement).
  - SCA avec sus-décalage persistant du ST.
  - SCA sans sus-décalage persistant du ST.
  - FA (hors AMM).

#### 5-Contre-indications

- Les mêmes que l'HNF + l'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/minute) +++++.

### C. EFFETS SECONDAIRES COMMUNS DE L'HNF ET DES HBPM

#### 1-Hémorragies

- Traitement symptomatique (hémostatiques locaux...).
- Contrôle TCA ou activité anti-Xa.
- Arrêt héparine/HBPM si surdosage ou hémorragie non contrôlable.
- **Antidote si surdosage avec hémorragie grave (engageant le pronostic vital à court terme) :**
  - Si HNF : sulfate de protamine IV.
  - Sulfate de protamine peu efficace avec les HBPM.

#### 2-Thrombopénies à l'héparine +++ (QS)

#### 3-Autres effets secondaires

- Ostéoporose (traitement prolongé à doses élevées).
- Hyperkaliémie, insuffisance surrénalienne aiguë (l'héparine à fortes doses inhibe la synthèse minérale et glucocorticoïde).
- Eruptions cutanées, alopecie, élévation des transaminases, priapisme.

### V. INHIBITEURS SELECTIFS ANTI-Xa PAR VOIE PARENTERALE : FONDAPARINUX (ARIXTRA<sup>®</sup>)

- Pentasaccharide de synthèse capable de fixer l'ATIII et d'engendrer une activité anti-Xa exclusive.
- Administration par voie sous-cutanée. Demi-vie : 17-21 heures.
- Biodisponibilité proche de 100% rendant son utilisation identique à celle des HBPM.
- Anti-Xa cible entre 0,5 et 1 UI/mL ; pas de surveillance systématique de l'anti-Xa (idem HBPM).
- **Contre-indiqué chez l'insuffisant rénal sévère (CL < 30 mL/minute).**
- **Théoriquement, n'entraîne pas de thrombopénie à l'héparine ++.**
- **Pas d'antidote spécifique.**

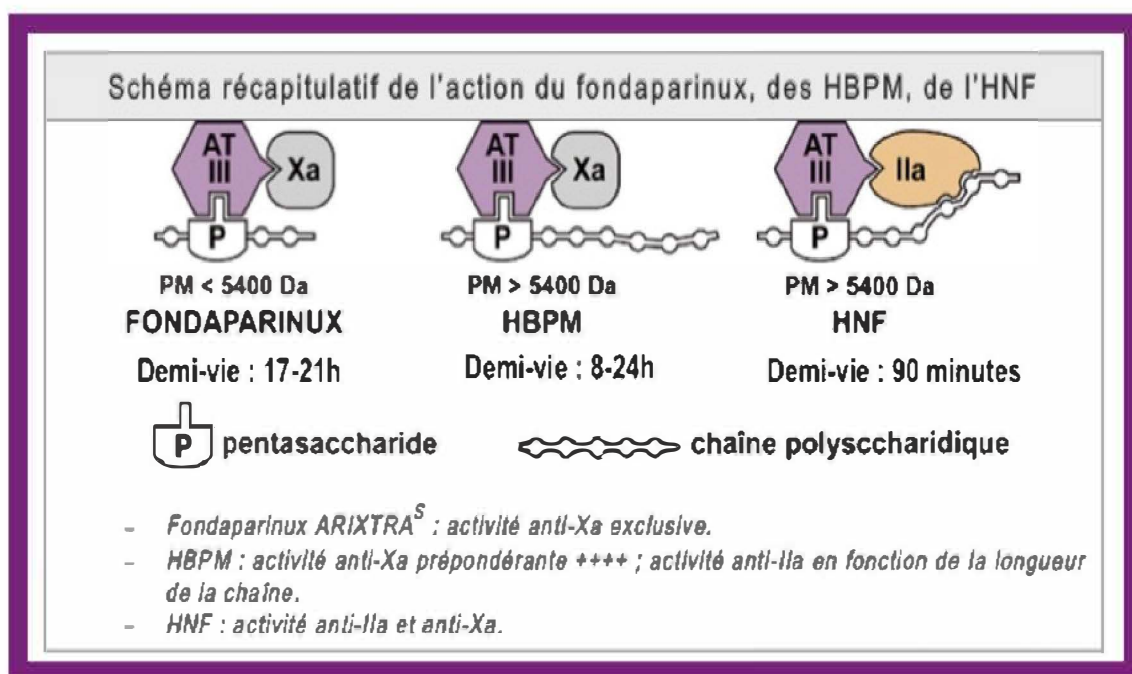
- **Indications actuelles :**
  - Prophylaxie de la thrombose veineuse en chirurgie orthopédique (1 injection de 2,5 mg sous-cutanée/jour 6 heures après l'intervention).
  - Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës.
  - Embolie pulmonaire (EP) non grave, bien tolérée hémodynamiquement ⇒ posologie : 7,5 mg 1 fois/jour (pour les patients pesant entre 50 et 100 kg), administrée par injection sous-cutanée.
  - Syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du ST : 2,5 mg en 1 seule injection SC/jour.

### Modalités de prescription d'un traitement par HNF ou HBPM ou FONDAPARINUX

- **Avant le traitement :**
  - NFS-plaquettes, TP, TCA (dépister une anomalie de l'hémostase).
  - Rechercher une insuffisance rénale +++ (qui contre-indique HBPM et fondaparinux).
- **Pendant le traitement :**
  - Si HNF : adaptation de la posologie d'HNF en fonction du TCA cible ou de l'héparinémie (zone d'efficacité thérapeutique entre 0,3 et 0,6 UI anti-Xa/mL).
  - Si HBPM ou fondaparinux : posologie adaptée au poids.
  - **Relais par AVK :**
    - × Précoce (à J1).
    - × Poursuite HNF ou HBPM ou fondaparinux, jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique (chevauchement 4-5 jours).
    - × 1<sup>er</sup> INR 48-72 heures (selon pharmacocinétique) après le début des AVK.
    - × Arrêt HNF ou HBPM ou fondaparinux après 2 INR consécutifs > 2.
  - **Surveillance :**
    - × **Clinique :** recherche de signes hémorragiques.
    - × **Biologique :**
      - INR : 2 fois/semaine les 15 premiers jours, puis 1 fois par semaine pendant 15 jours. Une fois le traitement équilibré, surveillance des INR 1 fois/mois.
      - Dépister une TIH par NFS tous les 3 jours si HNF, voir tableau ci-dessous pour HBPM. Pas de surveillance systématique de la NFS si fondaparinux.

### Modalités de surveillance des plaquettes chez un patient traité par HBPM (recommandations AFSSAPS 2011)

- Si contexte chirurgical ou traumatique actuel (immobilisation plâtrée...) ou récent (dans les 3 mois).
- Si contexte non chirurgical/non traumatique chez des patients à risque :
  - ATCD d'exposition à l'HNF ou aux HBPM dans les 6 derniers mois (risque TIH > 1%).
  - Comorbidité importante (TIH grave chez ces patients).
- ⇒ **Surveillance NFS systématique +++++ :**
  - NFS avant traitement ou au plus tard 24 heures après début du traitement.
  - Puis 2 fois/semaine pendant 1 mois.
  - Puis 1 fois/semaine jusqu'à l'arrêt du traitement, en cas de traitement prolongé.
- Si contexte non chirurgical, non traumatique et patients non à risque (cités ci-dessus) :
  - ⇒ **Surveillance NON systématique +++++ :**
    - Avant traitement ou au plus tard 24 heures après début traitement.
    - En cas de manifestation clinique évocatrice de thrombopénie induite par l'héparine.



## VI. ANTIVITAMINES K

- Ils appartiennent à 2 familles : les coumariniques (COUMADINE<sup>®</sup>, SINTROM<sup>®</sup>) et les dérivés de l'indanedione (PREVISCAN<sup>®</sup>).
- Ils assurent une inhibition compétitive de la vitamine K dans les hépatocytes.

### A. PHARMACOLOGIE

- Action anticoagulante indirecte liée à la baisse de la synthèse hépatique des facteurs vitamines K-dépendants : prothrombine (II), proconvertine (VII), facteurs Stuart (X) et antihémophilique B (IX), ainsi que sur les protéines C et S.
- Il est à noter que la protéine C est la première à être inhibée (demi-vie la plus courte), expliquant le possible état « d'hypercoagulabilité » initial. A l'extrême, il est possible de constater comme effet secondaire des nécroses digitales qui doivent faire rechercher un déficit congénital en protéine C.
- L'anticoagulation s'exprime par l'élévation de l'international normalized ratio (INR) qui permet de standardiser les résultats (pas de variation inter-labo, contrairement au TP).
- Les AVK bénéficient d'une forte absorption digestive, d'un transport sanguin avec forte fixation protéique, puis d'un métabolisme hépatique. Ces particularités expliquent les fréquentes interactions médicamenteuses s'exerçant sur les AVK :
  - Modification de l'absorption digestive.
  - Modification de la fixation protéique.
  - Modification du catabolisme hépatique.
  - Modification de la synthèse des facteurs de la coagulation, notamment par modification du cycle entéro-hépatique de la vitamine K.

**B. PRESCRIPTION DES AVK**

- La fluindione, PREVISCAN<sup>®</sup>, est la plus utilisée en France.
- La warfarine, COUMADINE<sup>®</sup>, la plus utilisée dans le monde et dans toutes les études AVK *versus* placebo, est désormais recommandée à débiter en 1<sup>ère</sup> intention par les dernières recommandations HAS.

Nom	D.C.I.	Demi-vie	Durée d'action	Nombre de prises par jour
COUMADINE <sup>®</sup>	Warfarine	40 heures	3-5 jours	1
SINTROM <sup>®</sup>	Acénocoumarol	8 heures	2-3 jours	1 ou 2
PREVISCAN <sup>®</sup>	Fluindione	30 heures	2-3 jours	1

- Etant donné le délai d'action des AVK, il est nécessaire d'effectuer un relais entre le traitement anticoagulant injectable prescrit initialement (HNF, HBPM, fondaparinux, danaparoïde) et les AVK qui assureront une anticoagulation orale au long cours.
- **Principes du relais HNF, HBPM, fondaparinux, danaparoïde-AVK :**
  - **Précoce (à J1).**
  - **Poursuite HNF, HBPM, fondaparinux, danaparoïde jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique (chevauchement 4-5 jours).**
  - **1<sup>er</sup> INR 48-72 heures (selon pharmacocinétique) après le début des AVK.**
  - **Arrêt HNF ou HBPM ou fondaparinux après 2 INR consécutifs > cible.**
- Le but de ce relais précoce est de diminuer le risque de TIH avec les HNF ou les HBPM et de limiter la durée d'hospitalisation en assurant une anticoagulation efficace *per os* grâce aux AVK.
- Si l'INR n'est pas parfaitement dans la cible, le relais peut se poursuivre en ville avec prise en charge et surveillance des INR par le médecin traitant.
- **Avant de débiter les AVK :**
  - Eliminer une contre-indication formelle (notamment une insuffisance hépatique) ou une interaction médicamenteuse potentielle.
  - NFS, hémostase, bilan hépatique si TP spontanément altéré.
- **Posologie des AVK :**
  - Débiter les AVK à 1 **cp/jour** (3/4 cp si sujet âgé, poids faible, insuffisance hépatique ou rénale modérée) et doser l'INR 48 à 96 heures après (selon pharmacocinétique).
  - Warfarine **COUMADINE<sup>®</sup>** : commencer à 1 cp (5 mg/jour). AVK le plus utilisé dans le monde. Recommandé en 1<sup>ère</sup> intention par les dernières recommandations HAS.
  - Fluindione **PREVISCAN<sup>®</sup>** : commencer à 1 cp/jour. Risque d'insuffisance rénale aiguë majoré.
- **Si besoin, modifier la posologie par 1/4 de cp :**
  - Surveillance INR 48 à 96 heures après toute modification de la posologie.
  - Puis 2 fois/semaine les 15 premiers jours, puis 1 fois/semaine pendant 15 jours. Une fois le traitement équilibré, surveillance des INR 1 fois/mois.
- **Surveillance des INR :** 2 fois/semaine les 15 premiers jours, puis 1 fois/semaine pendant 15 jours. Une fois le traitement équilibré, surveillance des INR 1 fois/mois.
- **Contrôler l'INR** en cas d'hémorragie, d'affection (diarrhée ou vomissements prolongés, cholestase) ou de traitement susceptible d'interférer avec les AVK.
- Remettre au patient **une carte « patient sous anticoagulants oraux »** à porter en permanence et un carnet sur lequel seront consignés l'indication, la nature, la posologie de l'AVK et les résultats des INR.
- Proscrire formellement toute injection intramusculaire sous AVK ainsi que la pratique de sports violents, et déconseiller la prise régulière d'aliments riches en vitamine K (épinards, choux et foie surtout).
- **Education fondamentale ++++ : 10 points à connaître par cœur (cf. Fiche flash).**



## C. INDICATIONS

### 1-Maladie thrombo-embolique QS

- Intensité modérée : INR 2 à 3.

Type de MTEV	Durée du traitement anticoagulant (AVK)
TVP distale (= sous-poplitée) isolée	6 semaines de TAC
<b>TVP proximale ou EP avec FdR transitoire REVERSIBLE</b> (chirurgie, traumatisme, immobilisation, grossesse, contraception orale ou hormonothérapie substitutive)	3 mois
MTEV (TVP ou EP) idiopathique (= sans facteur déclenchant)	6 mois au minimum, à réévaluer par la suite ⇒ TAC au long cours d'autant plus que risque hémorragique faible et bonne compliance au traitement
MTEV (TVP ou EP) et cancer ++	A vie ou jusqu'à rémission complète du cancer ; préférer les HBPM au long cours aux AVK chez ces patients
<b>MTEV (TVP ou EP) récidivante (≥ 2 épisodes)</b>	<b>Traitement anticoagulant à vie</b>
<b>Thrombophilie (si SAPL, déficit en protéine S ou C, mutation homozygote facteur V Leiden ou facteur II)</b>	A discuter au cas par cas ++ 6 mois au minimum, voire au long cours si pas de facteur déclenchant lors du 1 <sup>er</sup> épisode de MTEV

### 2-Fibrillation auriculaire

- Dans la FA, les AVK sont indiqués si le score de risque embolique CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc est supérieur ou égal à 1. Ils sont concurrencés par les anticoagulants oraux directs (AOD), recommandés par l'ESC et largement utilisés en 1<sup>ère</sup> intention par les prescripteurs.
- **L'INR cible est de 2 à 3 en cas de FA non valvulaire ou de FA associé à une bioprothèse ou un rétrécissement mitral.** En cas de FA associée à une valve mécanique, l'INR dépend du type de prothèse et du risque thrombogène (voir tableau ci-dessous).

### 3-Prothèses valvulaires cardiaques

Potentiel thrombogène de la PROTHESE MECANIQUE	Nombre de facteurs de risque de thrombose de prothèse ou d'événements emboliques	
	Aucun	Au moins 1 FdR
<b>Faible</b> = prothèse à doubles ailettes, le plus fréquemment utilisée	2,5	3
<b>Moyen</b>	3	3,5
<b>Elevé (valve de Starr)</b>	3,5	4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Les facteurs de risque thrombo-embolique</b> chez les patients porteurs de valve mécanique sont : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remplacement valvulaire mécanique en position MITRALE, TRICUSPIDE ou PULMONAIRE</li> <li>- ATCD accident thrombo-embolique artériel (AVC, AIT, ischémie aiguë MI, etc.)</li> <li>- FA</li> <li>- OG dilatée (diamètre &gt; 50 mm)</li> <li>- Contraste spontané intense dans l'OG</li> <li>- RM associé</li> <li>- FEVG &lt; 35%</li> <li>- Etat d'hypercoagulabilité</li> </ul> </li> </ul>		



**4-Autres causes d'embolies artérielles**

- Cardiopathie avec FA ou thrombus intra-VG.

**5-Prévention des thromboses sur cathéter central****D. CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES**

- Allergie au médicament.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Hémorragie patente.
- Association avec l'aspirine :
  - Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ( $\geq 1$  g par prise et/ou  $\geq 3$  g/jour).
  - Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ( $\geq 500$  mg par prise et/ou  $< 3$  g/jour) si antécédent d'ulcère gastroduodénal.
- Association au miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal.
- Association aux AINS type phénylbutazone. Association au millepertuis.
- Allaitement.

**E. INTERACTIONS AVEC LES AVK**

POTENTIALISATION DES AVK	INHIBITION DES AVK
Augmentation de l'absorption digestive des AVK	Diminution de l'absorption digestive des AVK
Ralentisseurs du transit	Laxatifs (tous) Antiulcéreux (tous) Colestyramine (QUESTRAN <sup>®</sup> ), charbon activé
Diminution de la fixation protéique des AVK	
<b>AINS (tous)</b> <b>Aspirine à fortes doses</b> Sulfamides hypoglycémisants ou antibiotiques Fibrates (LIPANOR <sup>®</sup> ...) <b>Miconazole (DAKTARIN<sup>®</sup>) +++</b>	
Diminution de l'élimination rénale	
Probenécide (BENEMIDE <sup>®</sup> )	
Inhibition du catabolisme hépatique des AVK	Induction du catabolisme hépatique des AVK
Cimétidine (TAGAMET <sup>®</sup> ) Allopurinol (ZYLORIC <sup>®</sup> ) Kétoconazole (NIZORAL <sup>®</sup> )	Barbituriques (GARDENAL <sup>®</sup> ...) Carbamazépine (TEGRETOL <sup>®</sup> ) Phénytoïne (DI-HYDAN <sup>®</sup> ) Méprobamate (EQUANIL <sup>®</sup> ) Rifampicine (RIFADINE <sup>®</sup> ) Griséofulvine (GRISEFULINE <sup>®</sup> ) Alcool
Diminution synthèse facteurs vit K-dépendants	Augmentation synthèse facteurs vit K-dépendants
Insuffisance hépatique sévère AINS Amiodarone (CORDARONE <sup>®</sup> ) Quinines et quinidiniques (SERECOR <sup>®</sup> )	Œstrogènes <b>Corticoïdes</b>
Diminution taux vitamine K	Augmentation taux vitamine K
Cholestase Antibiothérapie <i>per os</i> (surtout tétracyclines et sulfamides) Hyperthyroïdie (catabolisme vitamine K)	Vitamine K parentérale Aliments riches en vitamine K

## F. EFFETS SECONDAIRES

### 1-Hémorragies

#### INCIDENCE ANNUELLE HÉMORRAGIES SOUS AVK

- Totale (hémorragies mineures + majeures) : 7,5-16,5% par an.
- Majeures : 1-3% par an.
- Fatales : 0,25-0,65% par an.

#### Principaux facteurs de risque d'hémorragie sous AVK :

1. Forte variabilité de l'INR
2. INR élevé ( $> 4$ ) ; risque  $\times 2$  pour chaque augmentation de 1 point de l'INR au-dessus de 3
3. Non observance du patient
4. Longue durée du traitement

#### Ce risque de saignement par AVK peut être évalué par le score HAS-BLED :

#### Score hémorragique HAS-BLED

- **H** = Hypertension (PA systolique  $> 160$  mmHg) = **1 point**.
- **A** = Anomalie hépatique (cirrhose ou bilirubine  $\geq 2N$  ou ASAT-ALAT  $> 3N$ ) ou rénale (créatinine  $> 200$   $\mu\text{mol/L}$ ) = **1 ou 2 points** en fonction du nombre d'atteintes.
- **S** = Stroke (= AVC ou événements emboliques) = **1 point**.
- **B** = Bleeding = antécédent de saignement = **1 point**.
- **L** = INR labile = **1 point**.
- **E** = Elderly = âge  $> 65$  ans = **1 point**.
- **D** = Drugs = consommation de médicaments augmentant le risque hémorragique (antiagrégants plaquettaires, AINS) ou d'alcool = **1 ou 2 points**.

On considère le risque hémorragique sous AVK important si score HAS-BLED  $\geq 3$  ( $\Rightarrow$  le risque hémorragique est multiplié par 4).

#### CAT en cas de surdosage asymptomatique :

- Hospitalisation préférable si existence de facteurs de risque hémorragique individuel (âge, antécédent hémorragique, comorbidités) ou si contexte social difficile.
- Si absence d'hospitalisation : informer le patient et son entourage ++ de l'existence d'un risque hémorragique à court terme, des signes d'alerte.
- Si saignement, même minime  $\Rightarrow$  consultation médicale dans les plus brefs délais.
- Chercher une cause au déséquilibre de l'INR.
- INR de contrôle le lendemain ++.

#### Hémorragie non grave = hémorragie sans aucun des critères d'hémorragie grave listés ci-dessous :

- Prise en charge ambulatoire possible si contexte social favorable et hémorragie facilement traitable (type épistaxis).
- Même CAT qu'en cas de surdosage asymptomatique (cf. tableau ci-dessus).
- Si persistance de l'hémorragie : hospitalisation +++.

#### Hémorragie grave :

$\Rightarrow$  Définition (au moins 1 des critères suivants) :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels.
- Instabilité hémodynamique : PAs  $< 90$  mmHg ou diminution de  $40$  mmHg par rapport à la PAs habituelle, ou PAm  $< 65$  mmHg, ou tout signe de choc.

- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie.
- Nécessité de transfusion de culots globulaires.
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple :
  - × **Hémorragie intracrânienne et intra-spinale.**
  - × **Hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire.**
  - × **Hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde.**
  - × **Hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge.**
  - × **Hémorragie digestive aiguë.**
  - × **Hémarthrose.**

• **CAT en cas d'hémorragie grave sous AVK :**

- Hospitalisation ++.
- Traitement du saignement par geste hémostatique chirurgical, endoscopique ou endovasculaire +++.
- Viser un INR < 1,5.
- Arrêt complet des AVK.
- Transfusion de CG si besoin.
- PPSB humain (facteurs II, VII, IX, X) KASKADIL<sup>®</sup>.
- ET vitamine K (*per os* ou IV).
- Contrôle de l'INR 30 minutes après administration de KASKADIL<sup>®</sup>, puis 6 à 8 heures après.
- Si absence de pronostic vital majeur liée à l'hémorragie, discuter reprise du traitement anticoagulant par héparine IVSE dès que INR < 1,5, avec TCA 1,2-1,5.

INR mesuré	MESURES CORRECTRICES	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR ≥ 3 (fenêtre 2,5-3,5-4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de saut de prise</li> <li>• Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	
4 ≤ INR < 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saut de prise</li> <li>• Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de saut de prise</li> <li>• Pas d'apport de vitamine K</li> </ul>
6 ≤ INR < 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêt du traitement par AVK</li> <li>• 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A<sup>2</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saut de 1 prise</li> <li>• Un avis spécialisé (exemple : cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)</li> </ul>
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêt du traitement par AVK</li> <li>• 5 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation sont recommandés</li> </ul>

Recommandations HAS.

## 2-Effets propres aux coumariniques

- Gastralgies, nausées, urticaire, alopecie, ulcérations buccales (SINTROM<sup>®</sup>).

## 3-Embryopathie coumarinique

- Existe aussi avec la pindione ; risque maximal entre la 6<sup>ème</sup> et la 9<sup>ème</sup> semaine.
- Responsable d'aplasies nasales, de calcifications épiphysaires, de retard psychomoteur.

## VII. LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AOD)

- Anciennement nommés nouveaux anticoagulants oraux (NACO).
- Pris par voie orale ++, ces médicaments ont pour point commun d'inhiber de manière extrêmement rapide l'activité :
  - Anti-IIa : dabigatran PRADAXA<sup>®</sup>.
  - Anti-Xa : rivaroxaban XARELTO<sup>®</sup>, apixaban ELIQUIS<sup>®</sup>.
- Ils sont efficaces d'emblée, 2 à 4 heures après leur prise orale et ne nécessitent donc :
  - Ni relais préalable par HNF, HBPM ou fondaparinux comme les AVK.
  - Ni surveillance de l'INR.
- Dans les indications avec AMM validée, leur efficacité semble similaire, voire parfois supérieure aux AVK sur le risque ischémique (AVC, embolies systémiques), avec une meilleure tolérance (moins de complications hémorragiques au niveau cérébral).
- En l'absence de scandale de pharmacovigilance dans les années à venir (effets secondaires tardifs), ils pourraient être amenés à remplacer les AVK.
- Au niveau biologique, il n'y a pas pour le moment de monitoring possible du niveau d'anticoagulation. Ces AOD modifient de manière qualitative les tests biologiques usuels :
  - Dabigatran : effet sur TCA et temps de thrombine.
  - Rivaroxaban : effet sur TP principalement, moins sur le TCA. Pas d'effet sur temps de thrombine.
  - Apixaban : peu d'effet sur le TP, le TCA et le TT.
  - Pas d'effet sur anti-Xa car ces kits sont calibrés pour HNF ou HBPM ou fondaparinux.
  - Peu d'effet sur l'INR → à ne pas regarder ++++.
- Possibilité de dosages spécifiques quantitatifs dans quelques CHU.
- En cas de saignement ou de chirurgie urgente :
  - Arrêt de l'AOD.
  - Traitement hémostatique local.
  - Pour le dabigatran : antidote spécifique idarucizumab (PRAXBIND<sup>®</sup>)
  - En l'absence d'antidote disponible pour apixaban et rivaroxaban, prescrire du PPSB avec facteur II activé (FEIBA<sup>®</sup>).
  - Dabigatran dialysable.

### AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AOD)

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prise orale du médicament</li> <li>• Efficacité très rapide (T max. en 3 heures)</li> <li>• Demi-vie courte (7 à 14 heures)</li> <li>• Pas de nécessité de surveillance biologique</li> <li>• Pas d'interactions alimentaires comme les pour AVK</li> <li>• Très peu d'interaction médicamenteuse</li> <li>• Au moins aussi efficaces, voire meilleurs que les AVK sur le risque d'AVC ischémique</li> <li>• Meilleure tolérance que les AVK avec moins d'hémorragies, notamment intracérébrales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de monitoring possible du degré d'anticoagulation disponible en routine quotidienne pour l'instant</li> <li>• Pas d'antidote (faire du PPSB activé si hémorragie)</li> <li>• Non indiqués pour l'instant chez les patients présentant une FA valvulaire +++ (RM ; prothèse valvulaire)</li> </ul>

RECAPITULATIF SUR LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS PAR VOIE ORALE			
	DABIGATRAN (PRADAXA <sup>®</sup> )	RIVAROXABAN (XARELTO <sup>®</sup> )	APIXABAN (ELIQUIS <sup>®</sup> )
AMM	Oui	Oui	Oui
Mécanisme d'action	Anti-IIa	Anti-Xa	
Début de l'effet	2-4 heures	2-4 heures	1-2 heures
Demi-vie	12 heures	5-9 heures	12 heures
POSOLOGIE dans la FA non valvulaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>150 mg x 2/jour</li> <li>110 mg x2/jour si DFG créat entre 30 et 49 mL/minute ou patient ≥ 75 ans ou prise concomitante de vérapamil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>20 mg x 1/jour</li> <li>15 mg si DFG créat entre 15 et 49 mL/minute</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>5 mg x 2/jour</li> <li>2,5 mg x 2/jour si DFG créat entre 15 et 29 mL/minute ou si 2 critères parmi les suivants : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg ou créatininémie ≥ 1.5 mg/dL (133 µmol/L)</li> </ul>
Indications communes avec AMM (fin 2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>FA non valvulaire avec CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 1</li> <li>Prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou</li> </ul>		
Posologie des AOD dans le traitement curatif des TVP et EP bien tolérées	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement préalable par un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours</li> <li>Puis traitement par dabigatran : 1 gélule à 150 mg x 2/jour</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement d'attaque : 1 cp à 15 mg x 2/jour pendant 3 semaines</li> <li>Puis traitement d'entretien 1 cp <i>per os</i> à 20 mg/jour si DFG &gt; 50 mL/minute/m<sup>2</sup>)</li> <li>Ou 15 mg/jour (si DFG à 30-50 mL/minute/m<sup>2</sup>) par la suite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement d'attaque : 1 cp à 10 mg x 2/jour pendant 1 semaine</li> <li>Puis traitement d'entretien 1 cp x 2 à 5 mg/jour par la suite</li> </ul>
Contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hémorragie aiguë ; trouble de l'hémostase ; insuffisance rénale (Cl &lt; 30 mL/minute, &lt; 15 mL/minute pour apixaban)</li> <li>Kétoconazole, ciclosporine, tacrolimus</li> </ul>		
Surveillance biologique systématique	Aucune	Aucune	Aucune
Délai d'arrêt avant chirurgie	48 heures ; 5 jours en cas de chirurgie avec risque majeur de saignement		
Antidote spécifique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pour le dabigatran : antidote spécifique idarucizumab (PRAXBIND<sup>®</sup>)</li> <li>Si saignement : arrêt du AOD, traitement local et symptomatique de l'hémorragie, puis PPSB activé</li> <li>Possibilité de dialyse avec le dabigatran</li> </ul>		



- **Comment choisir entre AVK et AOD chez les patients avec FA non valvulaire et score  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 1$  ?**
  - AOD en 1<sup>ère</sup> intention si gestion et/ou surveillance du traitement par AVK impossible ++ ; s'assurer tout de même de la prise quotidienne du AOD.
  - AOD en 1<sup>ère</sup> intention si INR très labiles sous AVK.
  - Chez les patients déjà sous AVK et avec INR bien équilibrés, sans complication hémorragique : laisser le traitement par AVK avec INR cible 2-3.
  - Chez les patients naïfs de traitement anticoagulant, l'ESC recommande les AOD en 1<sup>ère</sup> intention, surtout si score  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ .

#### Check-up avant prescription d'un AOD

- **Indication validée** = FA non valvulaire avec score  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 1$ .
- **Evaluer le risque hémorragique cliniquement et par le score HAS-BLED.**
- **Dépister les situations à risque** : âge, poids corporel, relais d'un traitement AVK, prise d'un antiagrégant plaquettaire, comorbidités, poly-médications.
- **Eliminer les contre-indications aux AOD** :
  - × Insuffisance rénale chronique sévère ( $\text{Cl} < 30 \text{ mL/minute}$ ) avec calcul de la clairance par la méthode de Cockcroft ++.
  - × Prise concomitante de kétoconazole, antirétroviraux VIH, ciclosporine, tacrolimus.
  - × Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie.
  - × Saignement évolutif cliniquement significatif ; lésion organique susceptible de saigner.
  - × Altération spontanée ou pharmacologique de l'hémostase.
- **Bilan biologique initial ++** : NFS, TP-TCA, clairance de la créatinine selon Cockcroft ++, bilan hépatique.
- Gastro-protecteur (IPP) si antécédent d'hémorragie digestive.
- Choix du patient (notamment si  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 1$ ).

#### Que faire avant un geste invasif sous AVK ?

- Si geste à faible risque hémorragique : pas d'arrêt des AVK, effectuer le geste avec un INR entre 2 et 2.5, hémostase locale soigneuse ++.
- Si geste à risque hémorragique plus élevé, tout dépend du risque thrombotique du patient +++ :
  - Si prothèse mécanique valvulaire :
    - × Arrêt AVK à J-5, relais HNF à doses curatives jusqu'à l'intervention.
    - × Reprise HNF avec relais précoce si possible par AVK en postopératoire.
  - Si FA non valvulaire avec ATCD d'AVC ou MTEV récidivante ou TVP/EP récente (< 3 mois) :
    - × Arrêt AVK à J-5, relais par HBPM jusqu'à l'intervention.
    - × Reprise HBPM avec relais précoce si possible par AVK en postopératoire.
  - Si patient à faible risque thrombotique = FA non valvulaire sans ATCD d'AVC, ATCD TVP/EP > 3 mois :
    - × Arrêt AVK à J-5, sans relais par HBPM +++.
    - × Reprise AVK à J2 si possible en postopératoire sans relais par HBPM +++.
    - × Message : plus il y a de relais par HNF/HBPM en péri-opératoire, plus le risque hémorragique est important.

Que faire avant un geste invasif sous AOD ?				
Gestion péri-opératoire des AOD en fonction du risque hémorragique (Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire)				
	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé		
Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif	Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	Cockcroft ≥ 30 mL/minute	Dernière prise à J-3
			Dabigatran	Cockcroft ≥ 50 mL/minute
		Cockcroft 30-49 mL/minute		Dernière prise à J-5
		Pas de relais/Pas de dosage		
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 heures après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose « prophylactique » au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée		
		Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif : entre 24 et 72 heures)		

Médicaments	Surveillance biologique	CAT si saignement majeur : arrêt du traitement + traitement hémostatique ± transfusion CG
Aspirine	Pas de surveillance	Transfusion plaquettes
Inhibiteur du récepteur P2Y12 à l'ADP	Pas de surveillance	Transfusion plaquettes
HNF	TCA (cible entre 2 et 3 ou 1,5-2,5 selon les indications), anti-Xa (cible entre 0,3 et 0,6 UI/mL)	Sulfate de protamine IV
HBPM	Pas de surveillance systématique, posologie adaptée au poids	Pas d'antidote (sulfate de protamine IV peu efficace)
Fondaparinux	Pas de surveillance systématique, posologie adaptée au poids	Pas d'antidote
AVK	INR	Vitamine K, PPSB
AOD	Pas de surveillance	<ul style="list-style-type: none"> <li>Faire PPSB avec facteur VII activé (FEIBA®)</li> <li>Antidote spécifique disponible pour le dabigatran uniquement (juin 2018) : idarucizumab (PRAXBIND®)</li> </ul>

## VIII. AUTRES MOLECULES ANTICOAGULANTES

### = Antithrombines directes (anti-IIa) par voie parentérale :

- **Héparinoïdes (danaparoiide = ORGARAN®) :**
  - Agit par le même mécanisme que l'héparine ; origine synthétique.
  - Son indication majeure est la thrombopénie immuno-allergique de type 2 à l'héparine.
- **Argatroban (ARGANOVA®) :**
  - Inhibiteur direct et réversible de la thrombine, effet anticoagulant indépendant de l'antithrombine ; il n'interagit pas avec les anticorps induits par l'héparine.
  - Son indication majeure est la thrombopénie immuno-allergique de type 2 à l'héparine.
- **Bivalirudine ANGIOX® :**
  - Antithrombine directe, utilisée uniquement par voie IV.
  - Indiquée dans le SCA ST+.

## IX. THROMBOLYTIQUES

- Les thrombolytiques ou fibrinolytiques réalisent la lyse du thrombus fibrino-plaquettaire.
- Ils sont principalement utilisés dans le SCA ST+ et dans l'embolie pulmonaire grave compliquée de choc cardiogénique.

### A. RAPPELS

- Le thrombus fibrino-plaquettaire est, comme son nom l'indique, composé d'un réseau de fibrine dans lequel sont emprisonnées les plaquettes. La destruction du caillot nécessite avant tout la lyse du réseau de fibrine. Celle-ci se fait grâce à la plasmine, dérivant d'un précurseur inactif, le plasminogène.
- On retrouve du plasminogène :
  - Circulant, sous forme libre.
  - Adhérent à la fibrine du caillot.
- L'activation du plasminogène en plasmine se fait de façon physiologique, mais lente, par le tPA (tissu plasminogene activator), ou plus rapidement grâce aux thrombolytiques.

### B. PRODUITS DISPONIBLES

- Les produits actuellement disponibles sont présentés dans le tableau ci-dessous.
- **L'altéplase (ACTILYSE®) est le produit le plus utilisé** (dans l'infarctus et l'embolie pulmonaire) puisqu'il possède le meilleur rapport risque (hémorragique)/efficacité (reperméabilisation).
- La ténecteplase (METALYSE®), associent les mêmes qualités et une plus grande maniabilité (bolus en IVD *versus* perfusion de 90 minutes pour l'ACTILYSE®) et tendent à remplacer l'ACTILYSE®, notamment dans la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

Nom	Origine	Spécificité pour fibrine du thrombus	Indications et posologies
<b>ACTILYSE®</b> (altéplase)	Génie génétique	Oui	IDM : bolus IVD de 15 mg, puis 0,75 mg/kg sur 30 minutes, puis 0,50 mg/kg sur 60 minutes EP : bolus de 10 mg en 2 minutes puis 90 mg en 2 heures IVSE
<b>METALYSE®</b> (ténecteplase)	Génie génétique	Oui	IDM : posologie en fonction du poids ; bolus IVD (5 à 10 secondes). Intérêt pratique +++

- L'héparine non fractionnée (HNF) intraveineuse continue est à associer aux thrombolytiques afin d'éviter la ré-occlusion des vaisseaux reperméabilisés :
  - Pour le traitement du SCA ST+, elle est débutée immédiatement (comme l'aspirine et le clopidogrel) avec l'altéplase, la ténecteplase ; TCA cible 1,5-2,5 pendant la thrombolyse.
  - Pour le traitement de l'embolie pulmonaire, elle sera débutée une fois le traitement par ACTILYSE® terminé ; reprendre l'HNF dès que TCA < 2.

## C. INDICATIONS

### 1-SCA avec sus-décalage persistant du ST

- Si DT évoluant depuis moins de 12 heures et qu'une angioplastie primaire ne peut être réalisée dans les 120 minutes après le diagnostic de SCA ST+, en l'absence de CI à la thrombolyse.
- En cas de décision de fibrinolyse pré-hospitalière, un bolus doit être administré dans les 10 minutes suivant le diagnostic de SCA ST+.
- Association systématique des thrombolytiques avec aspirine + clopidogrel + HNF.
- Points importants après réalisation de la thrombolyse pré-hospitalière :
  - Tout patient thrombolysé doit être transporté en urgence en USIC, dans un centre avec une salle de coronarographie compétent dans la prise en charge des SCA ST+.
  - L'évaluation de l'efficacité de la thrombolyse doit se faire 60 à 90 minutes après son début.
  - Une coronarographie + une angioplastie de sauvetage seront réalisées en urgence en cas d'échec de la thrombolyse, défini par :
    - × Diminution < 50% du sus-décalage du segment ST sur l'ECG réalisé 60 à 90 minutes après le début de la thrombolyse.
    - × Survenue de complications mécaniques ou rythmiques sévères ou aggravation de la DT.
  - En cas de succès de la thrombolyse, une coronarographie sera réalisée systématiquement dans les 2 à 24 heures suivant le début de la thrombolyse pour réaliser une angioplastie + stent de l'artère coupable du SCA ST+.

### 2-Embolie pulmonaire

- Indiqué si choc = PAs < 90 mmHg ou hypotension (baisse PAs ≥ 40 mmHg par rapport à la PA habituelle pendant plus de 15 minutes).
- Améliore le pronostic à court terme des EP mal tolérées (choc) par désobstruction rapide de l'arbre pulmonaire. Une EP grave avec choc cardiogénique a une mortalité proche de 100% en l'absence de thrombolyse (= si traitement par HNF seule).

### 3-Thrombose veineuse proximale

- Pas d'indication retenue. A discuter en cas de *phlegmatia cerulea* (autre traitement : chirurgie).

### 4-Thrombose occlusive de prothèse valvulaire

- Le traitement de référence est le remplacement valvulaire en urgence.
- La thrombolyse est souvent contre-indiquée par un AIT ou un AVC intercurrent, n'aboutissant pas toujours à une thrombolyse complète (transforme une TNO en une TO), augmentant le risque embolique (fragmentation du caillot).
- Elle est à réserver aux sujets à haut risque opératoire (grabataire, insuffisant respiratoire...) ou dans l'attente de la chirurgie.

**5-Occlusion d'un cathéter veineux central à chambre ; hémothorax cloisonné**

- Thrombolyse *in situ* (2 mg d'ACTILYSE<sup>●</sup>).

CI Absolues	CI Relatives (estimer le rapport bénéfice/risque +++)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémorragie cérébro-méningée (à vie)</li> <li>• AVC ischémique &lt; 6 mois</li> <li>• Malformation vasculaire ou tumeur cérébrale</li> <li>• Traumatisme sévère récent (&lt; 1 mois) : chirurgie, accouchement, TC, fracture...</li> <li>• Saignements digestifs &lt; 1 mois</li> <li>• Coagulopathie connue, pathologie de l'hémostase</li> <li>• Dissection aortique</li> <li>• Ponction d'organes non compressibles (foie, ponction lombaire) &lt; 24 heures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AIT &lt; 6 mois</li> <li>• Traitement anticoagulant oral en cours</li> <li>• Grossesse ou 1<sup>ère</sup> semaine du <i>post-partum</i></li> <li>• HTA non contrôlée (&gt; 180/110 mmHg)</li> <li>• Insuffisance hépatocellulaire sévère (cirrhose)</li> <li>• Endocardite infectieuse</li> <li>• Ulcère gastroduodénal actif</li> <li>• Réanimation prolongée ou traumatique</li> </ul>

**D. CONTRE-INDICATIONS**

- La présence d'une contre-indication absolue doit faire choisir une alternative à la thrombolyse : angioplastie primaire pour le SCA ST+ ; embolectomie chirurgicale ou endovasculaire pour l'EP.
- Le choc électrique externe n'est pas une contre-indication à la thrombolyse.

**E. EFFETS SECONDAIRES**

- Hémorragies majeures (3 à 4%), notamment cérébro-méningées (1%, risque corrélé à l'âge) et digestives. Dans ces cas :
  - Arrêt de la thrombolyse et de l'héparine.
  - Antifibrinolytique à discuter si l'hémorragie n'est pas contrôlée : aprotinine (ANTAGOSAN<sup>●</sup>), acide aminocaproïque (HEMOCAPROL<sup>●</sup>), acide tranexamique (EXACYL<sup>●</sup>).
  - Au besoin : remplissage vasculaire.
  - Traitement de la lésion hémorragique si possible.
- Hémorragies mineures (épistaxis, hématomes ou points de ponction).
- Réactions allergiques.



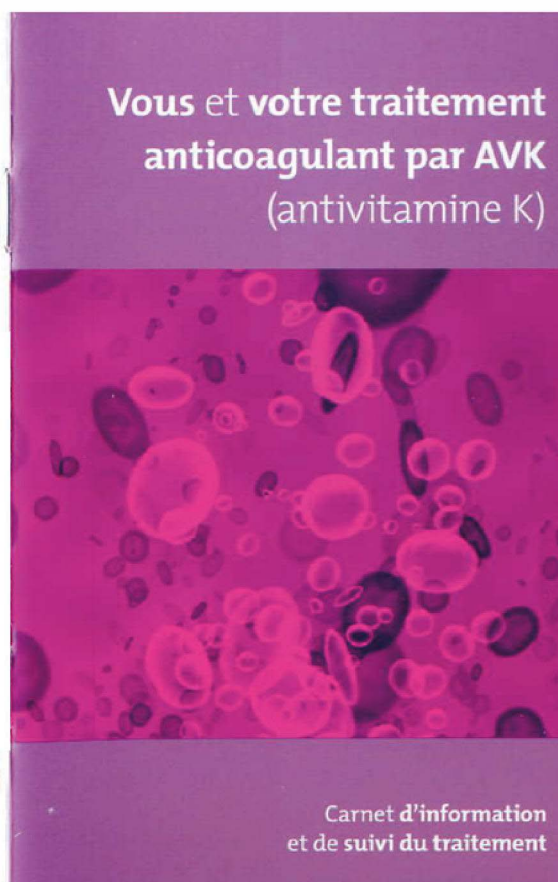
## EDUCATION D'UN PATIENT SOUS AVK

### CARNET D'ANTICOAGULANT +++++

- 1-Effet, rôle, nécessité des AVK
- 2-Surveillance régulière par INR, au moins 1 fois/mois ; résultat à communiquer le jour même au médecin traitant ; **INR cible** ; contacter le médecin si l'INR est en dehors de la cible prescrite ++++++
- 3-Surveiller l'apparition de saignements ; contacter le médecin si saignement
- 4-EVITER : les sports violents, les travaux dangereux (scie, tronçonneuse), la consommation d'OH
- 5-Ne pas modifier ou interrompre le traitement sans avis médical
- 6-Prise médicamenteuse unique à heure fixe, chaque jour
- 7-Ne jamais prendre seul : AINS, aspirine, ABT, somnifère, miconazole
- 8-Consommer modérément les aliments riches en vitamine K : choux, etc.
- 9-Nom, adresse, téléphone du MT et du cardiologue
- 10-Indication du traitement par AVK, INR souhaité, traitement associé, date début et durée prévue du traitement

Ce carnet a été réalisé sous la coordination  
de l'Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé (Afssaps).

Cette opération de prévention est réalisée en partenariat  
avec des laboratoires pharmaceutiques



Carnet d'information  
et de suivi du traitement

## THROMBOPENIE INDUITE PAR L'HEPARINE

*D'après la CONFERENCE D'EXPERTS 2002 sur la Thrombopénie induite par l'héparine.*

### I. DEFINITION

- TIH de type I, bénigne, d'origine non immune et d'apparition précoce sans complications thrombotiques et régressant malgré la poursuite du traitement par l'héparine, résultant de l'effet pro-agrégant de l'HNF.
- TIH de type II, potentiellement grave, d'origine immune et en règle générale d'apparition plus tardive.

Le terme de **THROMBOPENIE INDUITE PAR L'HEPARINE (TIH)** est retenu pour qualifier la thrombopénie de type II, qu'elle survienne sous HNF ou HBPM.

### II. PHYSIOPATHOLOGIE

- Syndrome clinico-biologique induit par des **anticorps (IgG ++)** anti-facteur 4 plaquettaire (F4P) modifié par l'héparine  $\Rightarrow$  activation plaquettaire intense + activation de la coagulation  $\Rightarrow$  thromboses veineuses et/ou artérielles.
- **Thrombopénie** liée à l'activation massive des plaquettes *in vivo* et à l'élimination par le système des phagocytes mononucléés des plaquettes sensibilisées par les anticorps.
- **Thromboses** = conséquence d'une activation impliquant les plaquettes, les cellules endothéliales et les monocytes.

### III. DIAGNOSTIC

#### A. DIAGNOSTIC CLINIQUE

Plaquettes  $< 100\ 000/\text{mm}^3$  et/ou une diminution  $> 40\%$   
(plaquettes entre 30 et 70 000/ $\text{mm}^3$  chez 80% des patients).

- **CHRONOLOGIE DE LA THROMBOPENIE** par rapport à l'administration de l'héparine +++, typiquement de 5 à 8 jours après le début de l'héparinothérapie.  
**Attention :** ce délai peut être plus court (avant le 5<sup>ème</sup> jour, voire dès le 1<sup>er</sup> jour du traitement) chez des patients ayant été exposés à l'héparine dans les 3 mois précédents. Il peut aussi être plus long, notamment avec les HBPM, pouvant excéder 3 semaines.
- **ACCIDENTS THROMBOTIQUES VEINEUX ET/OU ARTERIELS :**
  - TVP dans 50% des cas, EP dans 10 à 25% des cas.
  - Tous les territoires artériels (notamment l'aorte abdominale et ses branches), AVC.
  - La résistance à l'héparinothérapie avec une extension du processus thrombotique initial est une circonstance de découverte à ne pas méconnaître.
  - Plus rarement : nécroses cutanées aux points d'injection de l'héparine, nécroses hémorragiques des surrénales, complications hémorragiques rares, favorisées par une CIVD et associées à une mortalité élevée.
- **CIVD ASSOCIEE** dans 10 à 20% des cas suivant les critères diagnostiques, n'excluant pas le diagnostic de TIH, aggravant la thrombopénie.

## B. DIAGNOSTIC POSITIF BIOLOGIQUE

- **Confirmer la thrombopénie**, rechercher une CIVD.
- **Mise en évidence** des anticorps associés aux TIH (prélèvement sanguin pour la détection des anticorps héparine-dépendants préférentiellement effectué après l'arrêt de l'héparine).
- **Effectuer systématiquement une recherche immunologique d'anticorps anti-PF4 et un test fonctionnel (AP ou SRA) :**
  - 1-Recherche Ac anti-PF4 en présence d'héparine (ELISA) +++++ : IgG, M, A ; sensibilité de 95%
  - 2-Les tests d'activation plaquettaire (AP) : ces tests fonctionnels montrent la présence dans le plasma ou le sérum du malade d'anticorps IgG héparine-dépendants activant les plaquettes et donc provoquant l'agrégation
  - 3-Test de libération de sérotonine radio-marquée (SRA), spécificité voisine de 100%
- **Eliminer une autre cause de thrombopénie.**
- **Normalisation de la numération plaquettaire à l'arrêt de l'héparine :** élément capital, ré-ascension débutant dès la 48<sup>ème</sup> heure ; temps moyen de correction ( $> 150\ 000/\text{mm}^3$ ) de 4 à 7 jours.

## IV. TRAITEMENT

### A. CONDUITE A TENIR

- 1-Arrêter immédiatement toute administration d'héparine, y compris sous forme de purge de cathéter
  - 2-Supprimer toutes les lignes intravasculaires pré-enduites d'héparine
  - 3-Remplacer par un autre antithrombotique d'action immédiate dès la suspicion de la TIH
  - 4-Hospitaliser le patient dans une Unité de Soins Intensifs
  - 5-Contacter un laboratoire d'hémostase spécialisé
  - 6-Rechercher systématiquement une thrombose veineuse profonde
  - 7-Rechercher par l'examen clinique quotidien une complication thrombo-embolique artérielle ou veineuse
  - 8-Déclarer au centre régional de pharmacovigilance toute suspicion de TIH
- **Médicaments formellement CI : HBPM (!), transfusion de plaquettes.**

### B. MEDICAMENTS

#### 2 MEDICAMENTS DE SUBSTITUTION DE L'HEPARINE UTILISABLES LORS DE TIH :

**1-Danaparoïde sodique (ORGARAN®) SC OU IVSE = traitement antithrombotique substitutif pour les patients présentant une TIH**

- **Indiqué à la fois dans le traitement prophylactique et le traitement curatif des manifestations thrombo-emboliques chez les patients atteints de TIH.**
- Si la numération des plaquettes ne remonte pas, *a fortiori* si le malade présente une thrombopénie et/ou une thrombose sous danaparoïde sodique, il faut évoquer la présence d'une réactivité croisée (5 à 10%), à confirmer par tests biologiques de réactivité croisée.
- Surveillance du traitement si besoin : anti-Xa (entre 0,5 et 0,8 U/mL<sup>-1</sup> pour un traitement curatif).
- A adapter à la fonction rénale.

**2-Argatroban (ARGANOVA®) IVSE**

- Médicament assez récent, inhibiteur direct et réversible de la thrombine, effet anticoagulant indépendant de l'antithrombine ; il n'interagit pas avec les anticorps induits par l'héparine.
- Surveillance biologique : TCA.
- **Risque majeur = hémorragie.**

### 3-Autres

- Si le pronostic fonctionnel du membre et/ou le pronostic vital sont engagés, une thrombolyse médicamenteuse ou un geste chirurgical ou radiologique sous danaparoïde sodique ou argatroban peuvent être réalisés.
- **AVK : jamais utilisés seuls à la phase aiguë ++++ ;** introduits au plus tôt, sous couvert d'un traitement anticoagulant efficace (danaparoïde sodique ou argatroban), lorsque la ré-ascension plaquettaire est confirmée, le plus souvent lorsque les plaquettes sont  $> 150\ 000/\text{mm}^3$ .

## C. MOYENS DE PREVENTION DE LA TIH

- **Prévention primaire :** utilisation des héparines uniquement dans les indications validées ; relais précoce par AVK ; utilisation préférentielle des HBPM dans les indications démontrées.
- **Prévention secondaire :** établissement pour chaque patient d'un certificat médical attestant le diagnostic de TIH.
- **Donner une carte « ATCD de TIH de type 2 »** au patient avant sa sortie.

## D. NECESSITE DE SURVEILLANCE DES PLAQUETTES ++

- Avant le début du traitement par HNF, puis à partir du 5<sup>ème</sup> jour, au moins 2 fois/semaine pendant au minimum le 1<sup>er</sup> mois du traitement par héparine.
- Chez les patients ayant déjà reçu de l'héparine dans les 3 mois précédents, une surveillance des plaquettes dès les 1<sup>ères</sup> heures après la réintroduction de l'héparine s'impose.