2. Sang et coagulation

2.1. Antithrombotiques
2.2. Antihémorragiques
2.3. Médicaments de l'hématopoïèse

2.1. Antithrombotiques

Ce chapitre reprend successivement:

- les antiagrégants
- les anticoagulants
- les thrombolytiques.

Positionnement

- Les antithrombotiques sont utilisés dans le traitement et la prévention primaire et/ou secondaire de diverses pathologies cardio-vasculaires.
- Les antiagrégants interfèrent avec l'agrégation plaquettaire. Les anticoagulants agissent à différents niveaux de la cascade de la coagulation. Ils sont utilisés pour prévenir la formation ou l'extension de caillots sanguins (thrombus).
- Les thrombolytiques sont utilisés pour dissoudre les thrombus récemment formés.
- Pour un positionnement plus spécifique, voir la rubrique "*Positionnement*" des sous-chapitres correspondants.

Effets indésirables

- **Risque d'hémorragie avec tous les médicaments antithrombotiques.**

Précautions particulières

- **La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.**
- Interruption préopératoire des antithrombotiques [*voir Folia de juin 2011 et Folia d'avril 2016*].
  - La décision d'interrompre la prise d'antithrombotiques lors d'une intervention, ainsi que la durée de cette interruption, dépendent de plusieurs facteurs:
    - Le patient et son profil de risque cardio-vasculaire: en cas d'interruption, y a-t-il un risque important de complications thromboemboliques?
    - Le type d'intervention:
      - Interventions à risque hémorragique élevé, telles que p.ex. amygdalectomie, prostatectomie transuréthrale, neurochirurgie ou chirurgie au niveau du segment postérieur de l'œil
      - Interventions à faible risque hémorragique, telles que p.ex. chirurgie de la cataracte, intervention vasculaire percutanée, chirurgie du canal carpien
      - Interventions dentaires: la plupart des interventions sont associées à un risque hémorragique très limité et ne nécessitent pas d'ajustement du traitement antithrombotique ou seulement un ajustement minimal, à condition de prendre suffisamment de mesures préventives et péri-opératoires pour prévenir et minimiser l'hémorragie.
  - Les conseils suivants peuvent être donnés pour les différents antithrombotiques (sources: guidelines *ACCP*, *recommandations UZGent* et guideline du *Kennisinstituut Mondzorg*).
    - *Acide acétylsalicylique*
      - Patients à faible risque cardio-vasculaire: arrêter l'acide acétylsalicylique 5 à 7 jours avant l'intervention.
      - Patients à haut risque cardio-vasculaire: la prise d'acide acétylsalicylique ne doit pas être

interrompue systématiquement:
    - en cas d'intervention à faible risque hémorragique, ne pas interrompre le traitement;
    - en cas d'intervention à risque hémorragique élevé, arrêter l'acide acétylsalicylique 5 à 7 jours avant l'intervention.
  - Il n'existe pas suffisamment d'arguments pour recommander un relais par héparine.
  - Reprendre le traitement 12-24 heures après l'intervention.
- *Inhibiteurs du récepteur $P2Y_{12}$ (éventuellement en association avec de l'acide acétylsalicylique)*
  - Chez les patients présentant un haut risque de thrombose (3 à 6 premiers mois après un syndrome coronarien aigu ou la pose d'un stent), seules les interventions vitales sont pratiquées, en poursuivant le traitement antithrombotique, sauf en cas de risque hémorragique élevé.
  - Chez les autres patients, l'administration des inhibiteurs du récepteur $P2Y_{12}$ peut être temporairement interrompue, mais le traitement antithrombotique sera poursuivi avec de l'acide acétylsalicylique. Une consultation préalable avec le cardiologue est fortement recommandée.
  - Si l'on décide d'interrompre l'administration de l'inhibiteur du récepteur $P2Y_{12}$: arrêter le clopidogrel 5 jours, le prasugrel au moins 7 jours et le ticagrélor au moins 3 jours avant une intervention programmée; la ticlopidine: 10 jours avant.
  - Il n'existe pas suffisamment d'arguments pour recommander l'un relais par héparine.
  - Reprendre le traitement 12-24 heures après l'intervention.
- *Héparines (tous types)*
  - Intervention à faible risque hémorragique: ne pas interrompre l'héparine.
  - Intervention à risque hémorragique élevé: la décision d'interrompre ou non l'héparine dépend de l'indication de l'héparinothérapie et doit être prise en concertation avec le médecin traitant.
  - Reprendre le traitement 12 à 24 heures après l'intervention.
- *Antagonistes de la vitamine K*
  - Intervention à faible risque hémorragique: ne pas interrompre l'antagoniste de la vitamine K.
  - Intervention à risque hémorragique élevé et à risque thromboembolique élevé: arrêter l'antagoniste de la vitamine K et le remplacer temporairement par une héparine de bas poids moléculaire (relais ou *bridging*).
  - Intervention à risque hémorragique élevé et à faible risque thromboembolique: arrêter l'antagoniste de la vitamine K sans le remplacer par une héparine de bas poids moléculaire (un relais par héparine n'a pas de bénéfice clair en termes de prévention thromboembolique, alors qu'il expose à un risque hémorragique majoré).
  - En cas d'interruption du traitement par antagoniste de la vitamine K:
    - interrompre l'acénocoumarol 2 à 4 jours avant l'intervention
    - interrompre la phénprocoumone 7 à 10 jours avant l'intervention
    - interrompre la warfarine 5 jours avant l'intervention
    - reprendre l'antagoniste de la vitamine K 24 heures après l'intervention.
  - En cas de relais préopératoire par héparine de bas poids moléculaire:
    - initier l'HBPM 3 jours avant l'intervention à dose thérapeutique
    - administrer la dernière dose (moitié de la dose journalière) au plus tard 24 heures avant l'intervention
    - reprendre l'héparine 12-24 heures après l'intervention (ou plus tard en cas de risque hémorragique élevé)
    - poursuivre l'héparinothérapie jusqu'à obtention d'un INR thérapeutique.
- *Anticoagulants oraux directs (AOD)*
  - Inhibiteurs du facteur Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban):
    - Pour la plupart des interventions dentaires, il n'est pas nécessaire d'interrompre la prise;

on peut éventuellement envisager de sauter la prise le matin de l'intervention.
    - Intervention à faible risque hémorragique: interrompre la prise 24 heures avant l'intervention.
    - Intervention à risque hémorragique élevé: interrompre la prise 48 heures avant l'intervention (indépendamment de la fonction rénale).
- Inhibiteur de la thrombine (dabigatran):
    - Pour la plupart des interventions dentaires, il n'est pas nécessaire d'interrompre la prise; on peut éventuellement envisager de sauter la prise le matin de l'intervention.
    - Le dabigatran étant en grande partie éliminé par voie rénale, l'interruption du traitement dépend de la fonction rénale et du risque hémorragique lié à l'intervention (entre 24 heures avant l'intervention en cas de fonction rénale normale et de faible risque hémorragique, et jusqu'à 4 jours avant l'intervention en cas de clairance de la créatinine de 30-50 ml/min/1,73m^2 et de risque hémorragique élevé; voir le RCP).
- Un relais préopératoire par héparine de bas poids moléculaire n'est pas nécessaire car les AOD ont une courte demi-vie.
- Reprendre le traitement 24 heures (faible risque hémorragique) à 48 heures (risque hémorragique élevé) après l'intervention.

2.1.1. Antiagrégants

Ce chapitre reprend successivement:
- l'acide acétylsalicylique
- les thiénopyridines (clopidogrel, prasugrel et ticlopidine)
- les inhibiteurs réversibles du récepteur $P2Y_{12}$ (cangrélor, ticagrélor)
- l'époprosténol
- les antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa (eptifibatide, tirofiban).

2.1.1.1. Acide acétylsalicylique

En induisant une inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase, l'acide acétylsalicylique bloque la synthèse du thromboxane A2, ce qui provoque une inhibition de l'agrégation plaquettaire.
Seules les préparations d'acide acétylsalicylique utilisées comme antiagrégants sont reprises ici; les préparations qui sont indiquées dans la fièvre et la douleur sont abordées au point *8.2.2.*

Positionnement

- *Phase (hyper)aiguë* (en attendant l'hospitalisation) d'un:
    - syndrome coronarien aigu: une dose de charge unique de 160-325 mg d'acide acétylsalicylique (de préférence sous forme soluble; si des comprimés gastro-résistants sont utilisés, demander au patient de les croquer) est administrée dès que possible.[1 2]
    - AIT: après disparition des déficits fonctionnels, lorsque le diagnostic d'AIT est établi: une dose de charge unique de 160-325 mg d'acide acétylsalicylique est administrée, à moins qu'une évaluation neurologique immédiate ne soit possible.[3 4]
    - AVC: les guidelines ne préconisent plus l'administration d'acide acétylsalicylique en phase préhospitalière de l'AVC. Ceci dans le cadre de l'approche actuelle du "*time is brain*", avec admission en urgence, imagerie rapide et, si possible, thrombolyse.[5 4]
- Prévention cardio-vasculaire *secondaire* après un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral:
    - l'acide acétylsalicylique (80-100 mg par jour, généralement sous la forme gastro-résistante) est le mieux documenté[6 7]
    - après un infarctus du myocarde, un inhibiteur du récepteur $P2Y_{12}$ est généralement associé à l'acide acétylsalicylique pendant 12 mois (*voir 2.1.1.2.*)[8]

- après la pose d'un stent coronarien, un inhibiteur du récepteur $P2Y_{12}$ est généralement associé à l'acide acétylsalicylique pendant 3 à 6 mois (*voir 2.1.1.2.*)[8]
- après un AIT ou un AVC mineur, un inhibiteur du récepteur $P2Y_{12}$ est parfois associé à l'acide acétylsalicylique pendant les premières semaines (*voir 2.1.1.2.*) [*voir Folia de juillet 2019*].[3 9]

- En prévention cardio-vasculaire *primaire*, plusieurs grandes RCT ont montré que les bénéfices éventuels liés à la prise d'acide acétylsalicylique ne l'emportaient pas sur les risques (risque hémorragique) même chez les patients diabétiques [*voir Folia d'avril 2019*].[10 11]
- *Prévention thrombo-embolique en cas de fibrillation auriculaire*: chez les patients à faible risque, l'utilité d'une monothérapie par acide acétylsalicylique est fortement mise en doute, et elle n'est plus recommandée dans les guidelines les plus récents.[12] L'association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel est moins efficace que les anticoagulants oraux et s'accompagne d'un risque hémorragique aussi élevé.[13]
- *Douleur et fièvre*: la place de l'acide acétylsalicylique est très limitée. Son rapport bénéfice/risque dans ces indications est moins favorable que celui du paracétamol et de l'ibuprofène (*voir 8.1.*).
- Chez les femmes enceintes à haut risque de pré-éclampsie, l'acide acétylsalicylique à faible dose (100-150 mg p.j.) est utilisé à titre préventif (*voir rubrique "Grossesse et allaitement"*).[14] Cette indication ne figure pas dans le RCP.

Indications (synthèse du RCP)

- Infarctus aigu du myocarde et angor instable.
- Accident vasculaire cérébral ischémique aigu confirmé par imagerie.
- Prévention secondaire dans les groupes de patients suivants:
  - patients souffrant d'angor stable;
  - patients ayant déjà eu un infarctus du myocarde;
  - patients ayant déjà eu un AIT ou un AVC ischémique;
  - patients souffrant d'artériopathie périphérique;
  - patients ayant subi une angioplastie (coronaire ou périphérique) ou une chirurgie de revascularisation.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- (Antécédents d') ulcère gastro-duodénal.
- Hypersensibilité aux salicylés ou aux autres AINS (hypersensibilité croisée possible).
- Enfants de moins de 12 ans atteints d'une infection virale (en particulier grippe et varicelle).
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (à fortes doses) (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie: des problèmes d'hémorragie, tels que des hémorragies après une extraction dentaire, des hémorragies gastro-intestinales ou rarement des hémorragies intracrâniennes, peuvent survenir même avec de faibles doses d'acide acétylsalicylique, parfois même après une seule dose.
- Irritation locale de la muqueuse gastrique, même à faibles doses, avec parfois des hémorragies gastriques graves; ce risque est plus faible avec les formes solubles et les formes gastro-résistantes. Une protection gastrique par IPP est proposée chez les personnes âgées de plus 80 ans et chez les patients à risque (*voir 3.1.*).
- Réactions d'hypersensibilité (bronchospasme p.ex.), surtout chez les patients asthmatiques et présentant des polypes nasaux; il existe une hypersensibilité croisée avec les AINS.
- Risque possible de syndrome de Reye [*voir Folia de mars 2003 et Folia de septembre 2003*].

Grossesse et allaitement

- **Il est préférable d'éviter l'acide acétylsalicylique pendant la grossesse:**

- **Premier trimestre: suspicion d'un effet tératogène et abortif en cas d'utilisation de doses élevées.**
- **Troisième trimestre: risque de prolongement de la grossesse et du travail, et de fermeture prématurée du canal artériel en cas d'utilisation chronique de doses élevées.**
- **En périnatal: risque d'hémorragies chez la mère, le fœtus et le nouveau-né.**

- L'utilisation d'acide acétylsalicylique à faible dose (100-150 mg p.j.) à partir de la fin du premier trimestre peut s'avérer utile chez certaines femmes à risque élevé de pré-éclampsie; il est recommandé d'arrêter la prise d'acide acétylsalicylique 5 à 10 jours avant la date prévue de l'accouchement [*voir Folia d'avril 2016*].
- Allaitement: on ne dispose pas de données concernant l'utilisation de faibles doses; l'utilisation de doses élevées d'acide acétylsalicylique pendant la période d'allaitement est déconseillée.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale, en cas d'association à des médicaments antithrombotiques, des AINS (y compris les AINS COX-2 sélectifs), des ISRS ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Risque accru de lésions gastro-intestinales en cas d'usage concomitant d'AINS. Le bénéfice gastro-intestinal des AINS COX-2 sélectifs diminue lorsqu'ils sont associés à l'acide acétylsalicylique.[15 16]
- Association d'acide acétylsalicylique et d'AINS (indométacine, ibuprofène, naproxène): suspicion d'une diminution de l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique. En ce qui concerne l'ibuprofène: l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique pourrait être maintenu en administrant l'ibuprofène quelques heures après l'acide acétylsalicylique.
- Association d'acide acétylsalicylique (surtout à fortes doses) et de méthotrexate: risque accru d'effets indésirables du méthotrexate, surtout lorsque le méthotrexate est utilisé à fortes doses. Chez les patients dont la fonction rénale est normale et qui prennent de faibles doses de méthotrexate, le risque de toxicité accrue du méthotrexate est très faible.

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire, *voir 2.1.*
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.
- Risque accru d'hémorragie et de lésions gastro-intestinales lié à l'utilisation d'acide acétylsalicylique concomitamment à une consommation excessive ou chronique d'alcool.

Posologie

- Syndrome coronarien aigu (infarctus aigu du myocarde et angor instable: 160 à 325 mg dès que possible après l'apparition des premiers symptômes et de préférence sous forme soluble, puis passer à la prévention secondaire (80 à 100 mg p.j.).
- Phase aiguë d'une AIT, après disparition des déficits fonctionnels: première dose de 160 à 325 mg, suivie de 80 à 100 mg par jour.
- Prévention: 80 à 100 mg par jour.

Préparations non gastro-résistantes

ASPIRINE (Bayer)
acide acétylsalicylique
compr. sol.
30 x 100 mg 4,56 €

Préparations gastro-résistantes

ASA EG (EG)	acide acétylsalicylique	compr. gastro-résist.

100 x 100 mg b 8,34 €

ASAFLOW (Orifarm Generics)
acide acétylsalicylique
compr. gastro-résist.

56 x 80 mg b 7,62 €
112 x 80 mg b 9,05 €
168 x 80 mg b 11,38 €
168 x 80 mg 5,71 €
56 x 160 mg 10,80 €

(le conditionnement de 168 x 80 mg est disponible en blister et en pilulier)

CARDIOASPIRINE (Bayer)
acide acétylsalicylique
compr. gastro-résist.

84 x 100 mg 11,94 €

2.1.1.2. Inhibiteurs du récepteur $P2Y_{12}$

2.1.1.2.1. Thiénopyridines

Le clopidogrel, le prasugrel et la ticlopidine sont des inhibiteurs irréversibles du récepteur $P2Y_{12}$ qui interfèrent avec l'activation plaquettaire. Le clopidogrel et le prasugrel sont des prodrogues qui sont métabolisées dans le foie en un métabolite actif.

Positionnement

- Le clopidogrel en monothérapie est utilisé dans la prévention cardio-vasculaire secondaire lorsque l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué ou non toléré[17] , mais il n'a pas été étudié spécifiquement dans ces populations. On constate une utilisation croissante des thiénopyridines en monothérapie comme alternative à l'acide acétylsalicylique pour la prévention cardiovasculaire secondaire à long terme. Toutefois, on ne dispose pas de suffisamment d'études à long terme de bonne qualité pour évaluer leur profil bénéfice/risque par rapport à l'acide acétylsalicylique, et pour déterminer quels groupes de patients pourraient en retirer un bénéfice.
- En cas de syndrome coronarien aigu, le clopidogrel ou le prasugrel (ou le ticagrelor, *voir 2.1.1.2.2.*) sont administrés dès la phase aiguë[18] , puis poursuivis en association avec l'acide acétylsalicylique (double traitement antiplaquettaire ou DAPT), généralement pendant 12 mois.[8] Le DAPT est également administré pendant 3 à 6 mois chez les patients atteints d'une maladie coronarienne chronique stable après la mise en place d'un stent.[8] Après ces délais, il n'est pas prouvé que le bénéfice éventuel l'emporte sur le risque hémorragique accru.[19] Il n'est pas prouvé que le rapport bénéfice/risque du prasugrel soit meilleur que celui du clopidogrel (le prasugrel est plus efficace que le clopidogrel, mais il est associé à un plus grand risque hémorragique) [*voir Folia de janvier 2016*].[20]
- L'association clopidogrel + acide acétylsalicylique est proposée peu après un AIT ou un AVC mineur [*voir Folia de juillet 2019*].[3]
- Dans la prévention du risque thromboembolique dans la fibrillation auriculaire, l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique est moins efficace que les anticoagulants oraux et s'accompagne d'un risque hémorragique aussi élevé.[13]
- La ticlopidine n'a qu'une place très limitée, notamment en raison de ses effets indésirables hématologiques.

Indications (synthèse du RCP)

- Clopidogrel:
  - en monothérapie (*voir rubrique "Positionnement"*):
    - après un infarctus du myocarde;
    - après un accident vasculaire cérébral ischémique;
    - chez les patients souffrant d'une artériopathie périphérique.
  - en association à l'acide acétylsalicylique:
    - syndrome coronarien aigu;
    - après ACTP élective avec pose de stent;
    - les 3 premières semaines après un AIT ou un AVC mineur;
    - fibrillation auriculaire: prévention des évènements thromboemboliques artériels chez les patients à faible risque hémorragique qui ne peuvent être traités par un anticoagulant oral (*voir rubrique "Positionnement"*).
- Prasugrel (toujours en association à l'acide acétylsalicylique): syndrome coronarien aigu avec angioplastie coronaire percutanée.
- Ticlopidine: prévention des évènements thromboemboliques artérielles, p.ex. en cas d'angioplastie coronaire et périphérique, et dans certains types d'hémodialyse (*voir rubrique "Positionnement"*).

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Prasugrel: aussi antécédent d'AVC ou d'AIT.
- Ticlopidine: aussi antécédents de leucopénie, thrombopénie, agranulocytose, purpura thrombocytopénique.
- Clopidogrel, prasugrel: également insuffisance hépatique sévère (RCP). Sur le site Web *https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, le clopidogrel est considéré comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

Effets indésirables

- Hémorragies (risque plus élevé avec le prasugrel qu'avec le clopidogrel).
- Toxicité hématologique, surtout avec la ticlopidine, moins avec le clopidogrel et le prasugrel: dépression médullaire (surtout neutropénie), purpura thrombotique thrombocytopénique.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations). Un risque hémorragique accru doit être pris en compte en cas d'utilisation en période périnatale.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des thiénopyridines à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Le clopidogrel (prodrogue) est un substrat du CYP2C19, du CYP3A4 et de la P-gp, et un inhibiteur du CYP2B6 et CYP2C8 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*). La transformation du clopidogrel en son métabolite actif peut être freinée par les inhibiteurs de la pompe à protons (surtout l'oméprazole, l'ésoméprazole et dans une moindre mesure le lansoprazole), avec diminution de l'effet antiagrégant et risque accru d'événements cardiovasculaires. Lorsqu'il est essentiel d'administrer le clopidogrel en même temps qu'un IPP, il est plus prudent d'éviter l'(és)oméprazole.
- La ticlopidine est un substrat du CYP2C19 et du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP1A2, CYP2B6 et CYP2C19 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire: *voir 2.1.*
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.
- Le clopidogrel est une prodrogue qui est transformée en métabolite actif en partie par le CYP2C19. Chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 (par polymorphisme du CYP2C19), la formation du métabolite actif est moindre et l'effet sur la fonction plaquettaire peut être réduit.
- Ticlopidine: un contrôle régulier de la formule sanguine est nécessaire.

Clopidogrel

Posol. prévention: 75 mg p.j. en 1 prise (en cas de syndrome coronarien aigu: éventuellement une dose de charge unique de 300 à 600 mg)

CLOPIDOGREL AB (Aurobindo) clopidogrel (hydrogénosulfate) compr. pellic.	28 x 75 mg R/ b ⊖ 8,63 € 98 x 75 mg R/ b ⊖ 16,48 €	*CLOPIDOGREL EG (EG)* clopidogrel (bésilate) compr. pellic.

28 x 75 mg R/ b ⊖ 8,63 €
98 x 75 mg R/ b ⊖ 16,48 €

CLOPIDOGREL (HCL) SANDOZ (Sandoz)
clopidogrel (chlorhydrate)
compr. pellic.
28 x 75 mg R/ b ⊖ 8,63 €
98 x 75 mg R/ b ⊖ 16,48 €

CLOPIDOGREL KRKA (KRKA)
clopidogrel (chlorhydrate)
compr. pellic.
28 x 75 mg R/ b ⊖ 8,63 €
84 x 75 mg R/ b ⊖ 14,91 €
100 x 75 mg R/ b ⊖ 16,73 €

CLOPIDOGREL TEVA (Teva)
clopidogrel (hydrogénosulfate)
compr. pellic.
100 x 75 mg R/ b ⊖ 16,67 €

CLOPIDOGREL VIATRIS (Viatris)
clopidogrel (bésilate)
compr. pellic.
30 x 75 mg R/ b ⊖ 8,84 €
90 x 75 mg R/ b ⊖ 15,55 €

PLAVIX (Sanofi Belgium)
clopidogrel (hydrogénosulfate)
compr. pellic.
30 x 300 mg U.H. [43 €]

Prasugrel

Posol. 10 mg p.j. en 1 prise; chez les patients âgés de plus de 75 ans et les patients pesant moins de 60 kg: 5 mg p.j. (en cas de syndrome coronarien aigu: éventuellement dose de charge unique de 60 mg)

EFIENT (Substipharm)
prasugrel (chlorhydrate)
compr. pellic.
28 x 5 mg R/ b ○ 28,62 €
28 x 10 mg R/ b ○ 28,62 €
84 x 10 mg R/ b ○ 70,72 €

EFIENT (PI-Pharma)
prasugrel (chlorhydrate)
compr. pellic.
84 x 10 mg R/ b ○ 70,72 €
(distribution parallèle)

Ticlopidine

TICLID (Eurocept)
ticlopidine, chlorhydrate
compr. pellic.
60 x 250 mg R/ a ! b ! c ! ⊖ 23,33 €

TICLID (Impexeco)
ticlopidine, chlorhydrate
compr. pellic.
60 x 250 mg R/ a ! b ! c ! ⊖ 23,33 €
(importation parallèle)

TICLOPIDINE TEVA (Teva)
ticlopidine, chlorhydrate
compr. pellic.
90 x 250 mg R/ a ! b ! c ! ⊖ 28,06 €

2.1.1.2.2. Inhibiteurs réversibles du récepteur $P2Y_{12}$

Le cangrélor et le ticagrélor sont des antiagrégants chimiquement apparentés à l'adénosine. Ce sont des inhibiteurs directs (pas des prodrogues) et réversibles du récepteur $P2Y_{12}$.

Positionnement

- Le ticagrélor a principalement été étudié dans le syndrome coronarien aigu avec stent.[21] Il reste difficile de définir la place du ticagrélor par rapport aux autres antiagrégants utilisés dans la prise en charge de la maladie coronarienne. Aucune donnée ne prouve que le rapport bénéfice/risque du ticagrélor est plus favorable que celui du clopidogrel (le ticagrélor est plus efficace que le clopidogrel mais expose à un risque plus élevé d'hémorragies) [*voir Folia de janvier 2018*].[20]
- Le cangrélor est administré par voie intraveineuse et constitue donc une alternative aux inhibiteurs du

récepteur $P2Y_{12}$ administrés par voie orale, lorsque l'administration par voie orale n'est pas possible, mais outre cette utilisation, il ne présente pas de bénéfice clair par rapport au clopidogrel: le cangrélor n'est pas plus efficace et il est beaucoup plus coûteux [*voir Folia de mars 2019*].

Indications (synthèse du RCP)

- Cangrélor: réduction des événements cardiovasculaires thrombotiques lors d'une intervention coronaire percutanée, en association avec l'acide acétylsalicylique, chez des patients n'ayant pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs $P2Y_{12}$ avant cette intervention et chez qui la voie orale d'un tel traitement n'est ni faisable, ni souhaitable.
- Ticagrélor: prévention des évènements thromboemboliques artériels, toujours en association à l'acide acétylsalicylique chez les patients
  - présentant un syndrome coronarien aigu;
  - présentant des antécédents d'infarctus du myocarde et à risque thrombo-embolique élevé.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Cangrélor: aussi antécédent d'AVC ou d'AIT.
- Ticagrélor: aussi antécédent d'hémorragie intracrânienne, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie (risque plus élevé qu'avec le clopidogrel).
- Dyspnée.
- Troubles de la conduction cardiaque (avec des pauses ventriculaires, surtout lors de l'instauration du traitement).
- Rarement: réactions d'hypersensibilité.
- Ticagrélor: aussi céphalées, hyperuricémie.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Le cangrélor ne doit pas être administré en même temps que le clopidogrel parce que le cangrélor diminue l'effet anti-plaquettaire du clopidogrel.
- Le ticagrélor est un substrat et inhibiteur du CYP3A4 et un substrat et inhibiteur de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire: *voir 2.1.*
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.
- Prudence chez les patients avec un risque de bradycardie, ainsi que chez les patients asthmatiques ou atteints de BPCO.

Cangrélor

KENGREXAL (Chiesi)

cangrélor (sodium)
sol. inj./perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
10 x 50 mg U.H. [2.968 €]

Ticagrélor

Posol.
- syndrome coronarien aigu: 180 mg p.j. en 2 prises (après une dose de charge unique de 180 mg)
- antécédents d'infarctus du myocarde: 120 mg p.j. en 2 prises*
* avec la spécialité actuellement disponible en Belgique, il n'est plus possible d'obtenir la posologie pour cette indication

BRILIQUE (AstraZeneca)
ticagrélor
compr. pellic.
56 x 90 mg R/ b ! 52,60 €
168 x 90 mg R/ b ! 144,88 €
compr. orodisp.
10 x 90 mg U.H. [11 €]

TICAGRELOR EG (EG)
ticagrélor
compr. pellic.
56 x 90 mg R/ b ! 27,06 €
168 x 90 mg R/ b ! 65,85 €

TICAGRELOR SANDOZ (Sandoz)
ticagrélor
compr. pellic.
56 x 90 mg R/ b ! 27,05 €
168 x 90 mg R/ b ! 65,84 €

2.1.1.3. Époprosténol

L'époprosténol est une prostaglandine naturelle (PGI2), ce type de prostaglandine étant formé dans la paroi vasculaire. Contrairement à d'autres prostaglandines, l'époprosténol est un inhibiteur puissant de l'agrégation plaquettaire (effet dose-dépendant) et un puissant vasodilatateur.

Indications (synthèse du RCP)

- Dans l'hémodialyse, en situation d'urgence, lorsque l'utilisation de l'héparine comporte un risque hémorragique trop élevé, ou lorsque l'héparine est contre-indiquée.
- Hypertension pulmonaire.

Contre-indications

- Dysfonction ventriculaire gauche sévère.
- Développement d'un œdème pulmonaire pendant la phase de recherche de dose (un traitement au long cours chez ces patients est contre-indiqué).

Effets indésirables

- Hémorragie, thrombopénie.
- Bouffées de chaleur, céphalées, troubles gastro-intestinaux, douleur au niveau de la mâchoire.
- Hypotension, brady- et tachycardie.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'époprosténol pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association de l'époprosténol à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

FLOLAN (GSK)
époprosténol (sodium)
sol. perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac., formule thermostable]
1 x 0,5 mg + 50 ml solv. U.H. [43 €]
sol. perf. (pdr + solv.) i.v. [3x flac., formule thermostable]
1 x 1,5 mg + 2x 50 ml solv. U.H. [54 €]
(médicament orphelin)

VELETRI (Janssen-Cilag)
époprosténol (sodium)
sol. perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
1 x 0,5 mg U.H. [43 €]
1 x 1,5 mg U.H. [54 €]

2.1.1.4. Antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa

L'eptifibatide et le tirofiban sont des antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa qui interviennent dans l'agrégation plaquettaire. L'eptifibatide n'est plus disponible depuis février 2024.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement précoce des patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST, afin de prévenir le développement d'un infarctus, toujours en association avec de l'acide acétylsalicylique et une héparine.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Eptifibatide: aussi insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Thrombopénie.
- Rarement: réactions d'hypersensibilité.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels que AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Eptifibatide

La spécialité **Integrilin®** n'est plus commercialisée depuis février 2024.

Tirofiban

AGGRASTAT (Advanz)
tirofiban (chlorhydrate)

sol. perf. i.v. [sac]
1 x 250 ml 0,05 mg / 1 ml U.H. [156 €]
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
1 x 50 ml 0,25 mg / 1 ml U.H. [156 €]

2.1.2. Anticoagulants

Ce chapitre reprend successivement:

- les anticoagulants oraux:
  - les antagonistes de la vitamine K
  - les anticoagulants oraux directs (AOD)
- les anticoagulants par voie parentérale:
  - les héparines: héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et héparinoïdes
  - la bivalirudine
  - le fondaparinux
  - la protéine C
  - l'antithrombine.

Positionnement

- Les avantages d'un traitement anticoagulant (prévenir la formation d'un thrombus) seront toujours évalués par rapport au risque hémorragique.
- *Prévention et traitement de la thromboembolie artérielle:*
  - Traitement en phase aiguë d'un syndrome coronarien aigu en milieu hospitalier (héparines, fondaparinux, bivalirudine).[18]
  - Prévention chez les patients porteurs de prothèses valvulaires et en cas de valvulopathie cardiaque: chez les porteurs de valves mécaniques[22] et en cas de sténose mitrale modérée à sévère justifiant un traitement anticoagulant[23] , les AOD sont contre-indiqués et les antagonistes de la vitamine K restent la seule option. Les antagonistes de la vitamine K constituent également la meilleure option pendant les 3 premiers mois suivant la pose d'une bioprothèse valvulaire, l'efficacité des AOD n'étant pas documentée dans cette situation.[22] S'il existe une indication pour un traitement anticoagulant (par exemple, fibrillation auriculaire) chez les patients souffrant d'une valvulopathie autre qu'une sténose mitrale[24] , ou au-delà des 3 mois après la pose d'une bioprothèse valvulaire[22] , les AOD sont considérés, dans les guidelines les plus récents, comme une bonne alternative aux antagonistes de la vitamine K.
  - Prévention chez les patients atteints de fibrillation auriculaire: dans la fibrillation auriculaire (FA), l'approche antithrombotique est au moins aussi importante que l'approche antiarythmique (*voir 1.8.*). Chez certains patients présentant un faible risque thrombotique, le traitement antithrombotique peut toutefois être omis parce que ses bénéfices ne l'emportent pas sur le risque hémorragique. Différentes échelles permettent d'évaluer le risque thromboembolique dans la FA, dont le score CHA_2DS_2-VASc, fréquemment utilisé [*voir Folia de mars 2012*]; pour évaluer le risque hémorragique, le score HAS-BLED est souvent utilisé. Des antagonistes de la vitamine K et des AOD peuvent être utilisés, leur profil d'efficacité est similaire. La plupart des guidelines privilégient les AOD en raison de leur facilité d'utilisation et du risque hémorragique plus faible [*voir Folia de janvier 2020*].[25 26]
- Pour la *prévention de la thrombose veineuse profonde*, on utilise des héparines de bas poids moléculaire, des antagonistes de la vitamine K ou des anticoagulants oraux directs (AOD). L'intérêt des anticoagulants est bien établi en prévention dans les situations à risque élevé (p.ex. chirurgie orthopédique majeure, chirurgie abdominale ou pelvienne). La prévention dans les situations associées à un moindre risque (p.ex. patients alités) repose sur une évaluation du rapport bénéfice/risque.[27]
- Pour le *traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire*, des héparines de bas poids moléculaire ou des anticoagulants oraux directs (AOD) sont administrés initialement. Seuls les AOD apixaban et rivaroxaban ont été étudiés en traitement initial dans cette indication; le dabigatran et

l'edoxaban ont seulement été étudiés après un traitement initial par HBPM. Pour la poursuite du traitement pendant quelques mois, on a recours aux antagonistes de la vitamine K ou aux AOD: leur efficacité est comparable.[28] [29] La plupart des guidelines privilégient les AOD en raison de leur facilité d'utilisation et du risque hémorragique plus faible. Dans certains cas (contre-indications aux antagonistes de la vitamine K et aux AOD, grossesse, patients atteints de cancer), le traitement peut également être poursuivi avec des HBPM.[30]

- L'avantage des AOD est leur plus grande facilité d'utilisation (pas de contrôles d'INR, posologie fixe), mais l'inconvénient est l'absence de test de routine pour le monitoring, l'absence d'antidote pour certains AOD et leur coût plus élevé [*voir Folia de janvier 2017 et Folia de janvier 2020*].
- L'utilisation des héparines non fractionnées (classiques) est limitée à l'anticoagulation aiguë dans certains cas (p.ex. instabilité hémodynamique, risque très élevé de saignement, insuffisance rénale sévère).
- La place du danaparoïde, du fondaparinux et de la bivaluridine est limitée aux situations aiguës ou aux patients pour lesquels le traitement habituel n'est pas approprié (*voir la rubrique "Indications" dans les sous-chapitres correspondants*).

2.1.2.1. Anticoagulants oraux

2.1.2.1.1. Antagonistes de la vitamine K

Les antagonistes de la vitamine K (anticoagulants coumariniques) inhibent la synthèse hépatique des facteurs de coagulation II (prothrombine), VII, IX et X, ainsi que celle de la protéine C et de la protéine S, des inhibiteurs de la coagulation.

Tableau 2a. INFLUENCE DES MÉDICAMENTS SUR L'EFFET DES ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K

Les informations proviennent essentiellement d'observations avec la warfarine, mais on suppose que l'avertissement concerne également les autres antagonistes de la vitamine K. Lorsque toute une classe de médicaments est concernée, nous mentionnons la classe, sans énumérer chaque médicament appartenant à cette classe.

AUGMENTATION OU DIMINUTION DE L'EFFET A été décrite avec les *classes* et les médicaments suivants: • *Antirétroviraux contre le VIH* (voir *www.hiv-druginteractions.org*) et l'association nirmatrelvir + ritonavir • *Médicaments antitumoraux* (voir *www.cancer-druginteractions.org*) • *Médicaments de l'hépatite C chronique* (voir *www.hep-druginteractions.org*) • Phénytoïne
AUGMENTATION DE L'EFFET A été décrite avec les *classes* et les médicaments suivants: • Acide acétylsalicylique • Acides gras oméga-3 (surtout à fortes doses) • *AINS* • Amiodarone • *Androgènes et stéroïdes anabolisants* • *Antibiotiques* • *Autres antithrombotiques (antiagrégants, anticoagulants, thrombolytiques)* • Capécitabine • *Céphalosporines (surtout la céfazoline)* • Cimétidine • *Corticostéroïdes (en cas d'utilisation systémique de fortes doses*) • Co-trimoxazole • Déférasirox • Disulfirame • *Fibrates*

• Fluconazole • Fluorouracil • *ISRS et IRSN* • Itraconazole • Léflunomide • Lévothyroxine • Métronidazole (probablement aussi avec l'ornidazole) • Miconazole (toutes les formes d'administration) • Noscapine • Orlistat • Piroxicam • Propafénone • *Statines (surtout la rosuvastatine)* • Sulfaméthoxazole • Tamoxifène • Tégafur • Tibolone • Voriconazole • Vortioxétine
DIMINUTION DE L'EFFET A été décrite avec les substances suivantes: • Aprépitant • Azathioprine • Bosentan • Carbamazépine • Colestyramine • Enzalutamide • Fosaprépitant • Fumée de cigarettes • Létermovir • Mercaptopurine • Millepertuis • Phénobarbital • Primidone • Propylthiouracile • Rifampicine (également possible avec la rifabutine, la rifamycine et la rifaximine) • Tériflunomide • Thiamazol • Vitamine K

Positionnement

- *Voir 2.1.2.*
- Chez les porteurs de valves mécaniques[22] et en cas de sténose mitrale modérée à sévère justifiant un traitement anticoagulant[23] , les AOD sont contre-indiqués et les antagonistes de la vitamine K restent la seule option. Les antagonistes de la vitamine K constituent également la meilleure option pendant les 3 premiers mois suivant la pose d'une bioprothèse valvulaire, l'efficacité des AOD n'étant pas documentée dans cette situation.[22] Les antagonistes de la vitamine K sont également la seule option pour traiter les accidents thrombotiques ou en prévenir les récidives chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides [*voir Folia de janvier 2020*].[31]

- Les antagonistes de la vitamine K restent aussi un traitement bien documenté chez de nombreux patients lorsqu'une anticoagulation orale prolongée est souhaitée [*voir Folia de janvier 2017 et Folia de janvier 2020*]. L'allongement du temps de prothrombine permet d'évaluer l'effet des antagonistes de la vitamine K, et est exprimé en *International Normalized Ratio* (INR).
- Les antagonistes de la vitamine K disponibles en Belgique sont l'acénocoumarol (demi-vie de 8 heures, ce qui correspond à un effet anticoagulant de 48 heures après la dernière prise), la warfarine (demi-vie de 20 à 60 heures, correspondant à une période d'anticoagulation de 2 à 5 jours après la dernière prise) et la phenprocoumone (demi-vie de 140 à 160 heures, ce qui correspond à un effet anticoagulant de 1 à 2 semaines après la dernière prise).
- Les antagonistes de la vitamine K à longue demi-vie offrent une anticoagulation plus stable.
- La warfarine est l'antagoniste de la vitamine K le mieux étudié.
- Les antagonistes de la vitamine K sont souvent déjà instaurés au cours de l'héparinothérapie et l'héparine est poursuivie quelques jours jusqu'à ce que la valeur cible de l'INR soit atteinte.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement et prévention des maladies thromboemboliques, comme dans la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, à la suite d'un traitement initial par l'héparine.
- Prothèses valvulaires cardiaques.
- Fibrillation auriculaire: en prévention secondaire (après un AIT ou un AVC), et chez la plupart des patients aussi en prévention primaire [*voir Fiche de transparence "Fibrillation auriculaire" et Folia de janvier 2017*].

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Hypertension sévère non contrôlée.
- Rétinopathie diabétique.
- **Grossesse (en particulier premier trimestre et fin de grossesse).**
- Acénocoumarol et warfarine: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- **Les antagonistes de la vitamine K sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Hémorragie.
- Augmentation transitoire des enzymes hépatiques.
- Rarement: nécrose cutanée, réactions allergiques.

Grossesse et allaitement

- **Pendant la grossesse, les antagonistes de la vitamine K sont contre-indiqués au cours du premier trimestre (effet tératogène) et en fin de grossesse (risque accru d'hémorragies chez la mère et le nouveau-né).** Dans la plupart des indications, un relais par une héparine de bas poids moléculaire est préférable, mais en thromboprophylaxie chez les femmes porteuses de prothèses valvulaires mécaniques, les HBPM n'ont pas été suffisamment étudiées. Dans de rares indications (femmes porteuses de prothèses valvulaires mécaniques), les antagonistes de la vitamine K peuvent être poursuivis pendant toute la grossesse; certaines sources privilégient l'acénocoumarol dans ce cas-là.
- Les femmes en âge de procréer traitées par un antagoniste de la vitamine K doivent utiliser une contraception adéquate. Tout désir de grossesse doit être discuté suffisamment tôt avec les médecins traitants pour qu'un plan de grossesse puisse être établi, dans lequel seront définis les modalités et le timing d'un éventuel relais par HBPM et un suivi rigoureux.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des

antagonistes de la vitamine K à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

- Certains médicaments peuvent influencer l'effet anticoagulant des antagonistes de la vitamine K par des mécanismes pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques (dans ce dernier cas, principalement par action sur leur métabolisme). Une interaction est également suspectée avec certains produits à base de plantes et certains aliments, mais cette interaction est beaucoup moins claire.
- Les interactions pharmacodynamiques concernent les trois antagonistes de la vitamine K disponibles. Les interactions pharmacocinétiques concernent certainement la warfarine, qui est la mieux documentée, mais probablement aussi l'acénocoumarol et la phenprocoumone.
- Les principales interactions sont reprises dans le *Tableau 2a. dans 2.1.2.1.1.*
- Toute association de médicament doit se faire avec prudence. Il est nécessaire dans ce cas de mesurer plus fréquemment l'INR, surtout en cas d'association d'un médicament figurant dans le *Tableau 2a. au point 2.1.2.1.1.*
- Les antagonistes de la vitamine K sont des substrats du CYP2C9; la warfarine est en outre un substrat du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire: *voir 2.1.*
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.
- La valeur cible de l'INR dans la plupart des indications est de 2 à 3; en présence de certaines prothèses valvulaires mécaniques, un INR de 2,5 à 3,5 doit être visé. La posologie doit être adaptée en fonction de l'INR.
- Lors de toute modification de traitement (en particulier lors de l'ajout ou de l'arrêt d'un médicament figurant dans le *Tableau 2a. du point 2.1.2.1.1.*) chez un patient traité par un antagoniste de la vitamine K, il convient de contrôler rapidement l'INR.
- Chez les patients âgés, qui sont plus sensibles aux antagonistes de la vitamine K, il est plus difficile d'obtenir un INR stable.
- En l'absence de troubles hépatiques, une consommation limitée ou modérée d'alcool ne semble pas influencer l'effet des antagonistes de la vitamine K. En cas de consommation chronique, excessive d'alcool, il peut être nécessaire d'administrer des doses plus élevées que prévu de l'antagoniste de la vitamine K (métabolisation hépatique accélérée). En cas de consommation occasionnelle, excessive d'alcool (*binge drinking*), des variations importantes de l'INR ont été décrites, en particulier chez les patients insuffisants hépatiques.
- Certains patients sont, pour des raisons génétiques, particulièrement sensibles à la warfarine.
- **Surdosage:**
  - si l'INR < 5,0 sans hémorragie significative: diminuer la dose hebdomadaire de 10 à 20% (contrôler l'INR après 1 semaine);
  - si l'INR est compris entre 5,0 et 9,0 sans hémorragie significative:
    - en cas de faible risque d'hémorragie: sauter 1 à 2 doses; reprendre la warfarine, en diminuant la dose de 30%, dès que l'INR est à nouveau ⩽ 3,0 (contrôle de l'INR tous les 2 jours);
    - en cas de risque hémorragique élevé (p.ex. âge avancé, antécédents d'hémorragie): arrêter l'antagoniste de la vitamine K et administrer 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (*voir 14.2.1.4.*); reprendre la warfarine, en diminuant la dose de 30%, dès que l'INR est à nouveau ⩽ 3.0 (contrôle de l'INR tous les 2 jours).
  - Si l'INR > 9,0 sans hémorragie significative: arrêter l'antagoniste de la vitamine K et administrer 2-4 mg de vitamine K par voie orale (*voir 14.2.1.4.*); administrer encore 2 à 4 mg de vitamine K (par voie orale) si l'INR est toujours supérieur à 5,0 après 24 heures; reprendre la warfarine, en diminuant la dose d'au moins 30%, dès que l'INR est à nouveau ⩽ 3.0.
  - En cas d'hémorragie grave, indépendamment de l'augmentation de l'INR: hospitalisation d'urgence;

en contexte hospitalier, la vitamine K peut être administrée lentement par voie intraveineuse (5 à 10 mg au début, à répéter si l'INR n'a pas suffisamment diminué après 3 heures; max 40 mg/24h), associée, en situation d'urgence, à l'administration d'un concentré de complexe prothrombinique (CCP, un concentré des facteurs de coagulation II, VII, IX et X) ou éventuellement du plasma frais (pas un premier choix).

Posologie

- La posologie nécessaire pour atteindre le degré d'anticoagulation souhaité (INR) est très variable d'un individu à l'autre.
- La valeur cible de l'INR dans la plupart des indications est de 2 à 3; en présence de certaines prothèses valvulaires mécaniques, un INR de 2,5 à 3,5 doit être visé.
- L'utilisation d'une dose de charge ne se fait plus.
- Chez les personnes âgées, en cas de malnutrition et en cas de prise de médicaments susceptibles de provoquer des interactions, des doses initiales plus faibles sont recommandées.

Acénocoumarol

SINTROM (Merus Labs Luxco)
acénocoumarol
compr.
100 x 1 mg R/ b 7,81 €
compr. (séc. en 4 non quantit.)
20 x 4 mg R/ b 7,36 €

Phenprocoumone

MARCOUMAR (Viatris)
phenprocoumone
compr. (séc. en 4 quantit.)
25 x 3 mg R/ b 7,87 €

Warfarine

MAREVAN (Therabel)
warfarine, sodium
compr. (séc. quantit.)
60 x 5 mg R/ b 14,80 €

2.1.2.1.2. Anticoagulants oraux directs (AOD)

Le dabigatran, l'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban sont des AOD. Le dabigatran inhibe directement la thrombine; le dabigatran étéxilate est une prodrogue qui est métabolisée au niveau hépatique en son métabolite actif, le dabigatran. L'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban sont des inhibiteurs spécifiques du facteur Xa.

Positionnement

- *Voir 2.1.2.*
- Le rivaroxaban à faible dose, associé à l'acide acétylsalicylique, a pour indication dans le RCP la prévention cardiovasculaire secondaire chez les patients atteints de coronaropathie et/ou d'artériopathie périphérique. Cependant, le rapport bénéfice/risque dans cette indication n'est pas clair: le bénéfice en termes de morbidité cardiovasculaire est environ aussi important que l'augmentation du risque hémorragique [*voir Folia de mai 2020*].

Indications (synthèse du RCP)

- Apixaban:
  - Chez l'adulte:
    - prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire en cas de chirurgie orthopédique majeure (prothèse de la hanche ou du genou);
    - prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire;
    - traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire.
- Dabigatran:
  - Chez l'adulte:
    - prévention de la TVP et de l'embolie pulmonaire en cas de chirurgie orthopédique majeure;
    - prévention thromboembolique dans la FA non valvulaire;
    - traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire.
  - Chez l'enfant:
    - traitement et prévention des récidives d'événements thromboemboliques veineux (ETEV).
- Edoxaban:
  - Chez l'adulte:
    - prévention thromboembolique dans la FA non valvulaire;
    - traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire.
- Rivaroxaban:
  - Chez l'adulte:
    - prévention de la TVP et de l'embolie pulmonaire en cas de chirurgie orthopédique majeure;
    - prévention thromboembolique dans la FA non valvulaire;
    - traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire.
    - Faible dose (*voir rubrique "Positionnement"*):
      - prévention des complications athérogènes chez les patients atteints de coronaropathie ou d'artériopathie périphérique symptomatique et à haut risque d'événements ischémiques (toujours en association avec l'acide acétylsalicylique)
      - prévention des complications athérogènes après un syndrome coronarien aigu avec des biomarqueurs cardiaques élevés (toujours en association avec un ou plusieurs antiagrégants)
  - Chez l'enfant:
    - traitement et prévention des récidives d'événements thromboemboliques veineux (ETEV).

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Prothèses valvulaires mécaniques; pendant les 3 premiers mois après la pose d'une bioprothèse valvulaire.
- Sténose mitrale modérée à sévère.
- Hypertension sévère non contrôlée.
- Usage déconseillé chez les patients ayant des antécédents de thrombose et atteints du syndrome des antiphospholipides, le risque de récidive de thrombose étant plus élevé qu'avec les antagonistes de la vitamine K [*voir Folia de janvier 2020*].
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie (RCP). Sur le site Web *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, le rivaroxaban est considéré comme « à éviter » en cas de cirrhose modérée à sévère.
- Dabigatran: aussi insuffisance rénale sévère: chez les adultes, DFGe < 30 ml/min/1,73m^2 ; chez les enfants: DFGe < 50 ml/min/1,73m^2.

Effets indésirables

- **Les AOD sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Hémorragie: le risque augmente en cas d'insuffisance rénale.

- Troubles gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques.
- Rare: thrombopénie.
- Dabigatran: aussi suspicion d'un risque légèrement accru d'infarctus du myocarde; lésions de l'œsophage si avalé avec trop peu d'eau (rare).
- Inhibiteurs du facteur Xa: aussi éruptions cutanées.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations). Pour des raisons de sécurité, leur utilisation pendant la grossesse est déconseillée dans toutes nos sources. Selon ces sources, il est préférable de passer à une HBPM, si possible avant même le début de la grossesse.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des AOD à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Risque accru d'hémorragie gastro-intestinale en cas d'association des AOD aux corticostéroïdes oraux.
- Le dabigatran est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- L'apixaban est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- L'édoxaban est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le rivaroxaban est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Pour l'interruption préopératoire: *voir 2.1.*
- Contrôler la fonction rénale avant l'instauration du traitement et à intervalles réguliers chez les patients âgés de plus de 75 ans, ou lors de toute suspicion de diminution de la fonction rénale, indépendamment de l'âge du patient.
- Il est recommandé d'ajuster la dose selon la fonction rénale, l'âge et parfois également le poids corporel ou les traitements concomitants; ceci varie d'un produit à l'autre. Une diminution de la dose en dehors de ces critères est à éviter en raison du risque de sous-traitement [*voir Folia de décembre 2017* et *Folia de juin 2020*].
- Lors du passage d'une héparine fractionnée à un AOD, il convient d'arrêter immédiatement l'héparine (pas de période de chevauchement).
- En cas d'hémorragie grave, du plasma frais ou un concentré de facteurs de coagulation peuvent être administrés en milieu hospitalier. Pour le dabigatran, l'idarucizumab, un anticorps monoclonal, est utilisé comme antidote (*voir 20.1.1.4. et Folia de mai 2016*). Pour l'apixaban et le rivaroxaban, l'andexanet alfa, un facteur Xa de coagulation recombinant et inactivé, est utilisé comme antidote (*voir 20.1.1.5.*). La supériorité de ces antidotes spécifiques par rapport aux concentrés de facteurs de coagulation n'a pas été démontrée.
- Une surveillance de l'effet du traitement anticoagulant (détermination de l'activité anti-Xa) est possible, mais une surveillance de routine n'est pas nécessaire selon les guides de pratique clinique. Un tel suivi coûte beaucoup plus cher que la détermination de l'INR et n'est remboursé que dans certaines situations en Belgique.
- Dabigatran:
  - La prudence s'impose chez les patients présentant une cardiopathie ischémique.
  - Pour une bonne absorption du médicament et pour prévenir des lésions œsophagiennes, les gélules doivent être avalées entières avec un grand verre d'eau.
  - Chez les enfants âgés de 8 à 12 ans, il est possible d'utiliser les gélules ou les granulés. En raison des

différences de biodisponibilité, ces deux formes sont administrées à des posologies différentes: il est conseillé de consulter les RCP respectifs pour la posologie correcte, surtout lors du passage d'une formulation à une autre.

- Le rivaroxaban doit être pris avec des aliments, en particulier aux doses ⩾ 15 mg, pour optimiser sa biodisponibilité.

Apixaban

Posol.
- prévention primaire de la TVP après pose programmée d'une prothèse totale de hanche ou de genou: 5 mg p.j. en 2 prises pendant 10-14 jours (genou) ou 32-38 jours (hanche)
- prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire:
- traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire: 20 mg p.j. en 2 prises pendant 7 jours, ensuite 10 mg p.j. en 2 prises pendant 3 à 6 mois
- prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire (si indiqué, après traitement de 6 mois d'une TVP ou une embolie pulmonaire): 5 mg p.j. en 2 prises

ELIQUIS (Bristol-Myers Squibb)
apixaban
compr. pellic.
20 x 2,5 mg R/ b 50,87 €
60 x 2,5 mg R/ b 84,70 €
168 x 2,5 mg R/ b 217,86 €
56 x 5 mg R/ b 79,77 €
168 x 5 mg R/ b 217,86 €

ELIQUIS (Abacus)
apixaban
compr. pellic.
168 x 2,5 mg R/ 218,14 €
168 x 5 mg R/ 218,14 €
(distribution parallèle)

ELIQUIS (Orifarm Belgium)
apixaban
compr. pellic.
168 x 2,5 mg R/
168 x 5 mg R/
(distribution parallèle)

Dabigatran

Posol.
- prévention primaire de la TVP après pose programmée d'une prothèse totale de hanche ou de genou:
- prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire:
- traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire (après un traitement initial par héparine pendant au moins 5 jours):

DABIGATRAN ETEXILATE EG (EG)
dabigatran, étexilate [sous forme de mésilate]
gél.
180 x 110 mg R/ b 77,09 €
180 x 150 mg R/ b 77,09 €

DABIGATRAN ETEXILATE SANDOZ (Sandoz)
dabigatran, étexilate [sous forme de mésilate]
gél.
180 x 110 mg R/ b 77,09 €
180 x 150 mg R/ b 77,09 €

DABIGATRAN ETEXILATE VIATRIS (Viatris)
dabigatran, étexilate [sous forme de mésilate]
gél.
10 x 75 mg R/ b 9,90 €
60 x 75 mg R/ b 30,82 €
60 x 110 mg R/ b 30,82 €
180 x 110 mg R/ b 77,09 €
60 x 150 mg R/ b 30,82 €
180 x 150 mg R/ b 77,09 €

PRADAXA (Boehringer Ingelheim)
dabigatran, étexilate [sous forme de mésilate]
gél.
10 x 75 mg R/ b 9,90 €
60 x 75 mg R/ b 30,82 €
10 x 110 mg R/ b 9,90 €
60 x 110 mg R/ b 30,82 €
180 x 110 mg R/ b 77,09 €
60 x 150 mg R/ b 30,82 €
180 x 150 mg R/ b 77,09 €
gran. enr. (sachet)
60 x 20 mg R/ 294,02 €
60 x 30 mg R/ 294,02 €
60 x 40 mg R/ 294,02 €
60 x 50 mg R/ 294,02 €
60 x 110 mg R/ 294,02 €
60 x 150 mg R/ 294,02 €

PRADAXA (Abacus)
dabigatran, étexilate [sous forme de mésilate]
gél.
180 x 150 mg R/ 130,23 €
(distribution parallèle)

Édoxaban

Posol.
- prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire:
- traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire (après un traitement initial par héparine pendant au moins 5 jours):

LIXIANA (Daiichi Sankyo)
édoxaban (tosylate)
compr. pellic.
10 x 15 mg R/ b 33,46 €
28 x 30 mg R/ b 79,74 €
98 x 30 mg R/ b 252,28 €
28 x 60 mg R/ b 79,74 €
98 x 60 mg R/ b 252,28 €

Rivaroxaban

Posol.
- prévention primaire de la TVP après pose programmée d'une prothèse totale de hanche ou de genou: 10 mg p.j. en 1 prise pendant 2 semaines (genou) ou 5 semaines (hanche)
- prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire:
- traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire: 30 mg p.j. en 2 prises pendant 21 jours, suivi de:
- prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire (si indiqué, après traitement d'au moins 6 mois d'une TVP ou une embolie pulmonaire): 10 mg p.j. en 1 prise; 20 mg p.j. en 1 prise si risque élevé de récidive
- prévention cardiovasculaire secondaire pour des groupes cibles spécifiques (en association à l'acide acétylsalicylique): 5 mg p.j. en 2 doses

RIVAROXABAN EG (EG)
rivaroxaban
compr. pellic.
56 x 2,5 mg R/ b 29,17 €
196 x 2,5 mg R/ b 82,65 €
30 x 10 mg R/ b 34,07 €
100 x 10 mg R/ b 84,12 €
42 x 15 mg R/ b 39,93 €
100 x 15 mg R/ b 84,12 €
30 x 20 mg R/ b 30,71 €
100 x 20 mg R/ b 84,12 €

RIVAROXABAN SANDOZ (Sandoz)
rivaroxaban
compr. pellic.
56 x 2,5 mg R/ b 29,17 €
196 x 2,5 mg R/ b 82,63 €
30 x 10 mg R/ b 34,08 €
98 x 10 mg R/ b 82,63 €
28 x 15 mg R/ b 29,17 €
42 x 15 mg R/ b 39,92 €
98 x 15 mg R/ b 82,63 €
28 x 20 mg R/ b 29,17 €
98 x 20 mg R/ b 82,63 €

RIVAROXABAN VIATRIS (Viatris)
rivaroxaban
compr. pellic.
10 x 10 mg R/ b 15,55 €
30 x 10 mg R/ b 34,08 €
98 x 10 mg R/ b 82,63 €
28 x 15 mg R/ b 29,17 €
42 x 15 mg R/ b 39,92 €
98 x 15 mg R/ b 82,63 €
28 x 20 mg R/ b 29,17 €
98 x 20 mg R/ b 82,63 €
phase I
rivaroxaban 15 mg
compr. pellic. (42)
phase II
rivaroxaban 20 mg
compr. pellic. (7)
49 R/ b 29,17 € (42+7)

RIVAROXABAN VIATRIS (Viatris)
rivaroxaban
compr. pellic.
56 x 2,5 mg R/ b 29,17 €
196 x 2,5 mg R/ b 82,63 €

XARELTO (Bayer)
rivaroxaban
compr. pellic.
56 x 2,5 mg R/ b 29,17 €
196 x 2,5 mg R/ b 82,65 €
10 x 10 mg R/ 27,69 €
30 x 10 mg R/ 62,67 €
98 x 10 mg R/ 181,60 €
28 x 15 mg R/ 59,17 €
42 x 15 mg R/ 83,66 €
98 x 15 mg R/ 181,60 €
28 x 20 mg R/ 59,17 €
98 x 20 mg R/ 181,60 €
susp. (gran.)

1 x 51,7 mg R/ 18,21 € 1 x 103,4 mg R/ 32,03 €	*XARELTO (Abacus)* rivaroxaban	compr. pellic. 98 x 15 mg R/ (distribution parallèle)

2.1.2.2. Anticoagulants par voie parentérale

2.1.2.2.1. Héparines

2.1.2.2.1.1. Héparines non fractionnées

Positionnement

- *Voir 2.1.2.*
- L'utilisation des héparines non fractionnées (classiques) est limitée à l'anticoagulation aiguë dans certains cas (p.ex. instabilité hémodynamique, risque hémorragique très élevé, insuffisance rénale sévère). Elles ont pour avantages que leur effet est rapidement réversible et qu'elles ne sont pas éliminées par voie rénale.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement de l'embolie pulmonaire et de la thrombose veineuse profonde; aussi en prévention dans certaines interventions chirurgicales.
- Infarctus aigu du myocarde, angor instable.
- Prévention d'une thrombose au niveau d'une voie centrale et en cas de circulation extracorporelle, par ex. en cas de dialyse.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Administration de doses thérapeutiques dans les 24 heures et de doses prophylactiques dans les 12 heures précédant une intervention (épi)durale ou rachidienne (anesthésie, ponction).
- Thrombopénie et antécédents de thrombopénie induite par l'héparine.
- Hypertension sévère non contrôlée.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Rétinopathie diabétique.
- Insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Thrombopénie induite par l'héparine (TIH): fréquent (même dans les semaines qui suivent l'arrêt du traitement), pouvant entraîner une thrombose et plus rarement une hémorragie et, très rarement, une nécrose cutanée.
- Hyperkaliémie (*voir Intro.6.2.7.*).
- Élévation transitoire des enzymes hépatiques.
- Rare: réactions allergiques; en cas d'utilisation prolongée: ostéoporose et alopécie réversible.

Grossesse et allaitement

- Les héparines sont considérées comme sûres pendant la grossesse et la période d'allaitement. L'héparinothérapie sera si possible interrompue peu de temps avant l'accouchement en raison du risque d'hémorragie.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des héparines à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Augmentation du risque d'hyperkaliémie en cas d'association avec des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des IECA, des sartans et des AINS.
- Risque accru de spasmes vasculaires provoqués par les dérivés de l'ergot.

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire: *voir 2.1.*
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.
- Suivre le temps de thromboplastine partielle activé (*Activated Partial Thromboplastin Time*, APTT ou temps de céphaline activé, TCA) en cas d'utilisation à dose curative.
- Suivre le taux de plaquettes en cas de traitement de plus de 5 jours, surtout pendant les premières semaines de traitement.
- Suivre la kaliémie en cas d'insuffisance rénale.
- Antidote: 1.000 UI de protamine par voie intraveineuse par 1.000 UI d'héparine (à renouveler si nécessaire, *voir 20.1.1.2.*).

Posol.
- traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire:
  - perfusion i.v.: 20.000 à 40.000 UI par 24 heures, après un bolus i.v. de 5.000 ou 10.000 UI
  - injection i.v.: 5.000 à 10.000 UI toutes les 4 à 6 heures (avec augmentation du risque d'hémorragie lors des pics de l'effet anticoagulant)
  - injection s.c.: 10.000 UI toutes les 8 heures
- infarctus et angor instable: perfusion de 30.000 UI par 24 heures, après un bolus i.v. de 5.000 ou 10.000 UI

HEPARINE LEO (Leo)
héparine, sodium
sol. inj./perf. i.v. [flac.]
10 x 10 ml 100 UI / 1 ml R/ 33,67 €
50 x 5 ml 5.000 UI / 1 ml U.H. [213 €]

HEPARINE NATRIUM B. BRAUN (B. Braun)
héparine, sodium
sol. inj./perf. i.v. [flac.]
10 x 5 ml 5.000 UI / 1 ml U.H. [53 €]

2.1.2.2.1.2. Héparines de bas poids moléculaire

Les héparines de bas poids moléculaire ont une longue demi-vie et une biodisponibilité élevée.

Positionnement

- *Voir 2.1.2.*
- Les héparines de bas poids moléculaire sont utilisées dans certains cas en remplacement des antagonistes de la vitamine K pendant la grossesse (voir *rubrique "Grossesse et allaitement"* au *point 2.1.2.1.1.*) et en périopératoire lors d'interventions à haut risque hémorragique et à haut risque de thrombose (relais ou "*bridging*", voir *rubrique "Précautions particulières"* dans *2.1.*).
- En l'absence d'études comparatives directes, il n'est pas prouvé que les diverses molécules au sein de ce

groupe diffèrent entre elles en termes d'efficacité et d'effets indésirables.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement et prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire.
- Prévention primaire de la thrombose veineuse profonde lors d'interventions chirurgicales à risque thrombogène modéré à élevé (p.ex. chirurgie orthopédique majeure, abdominale ou pelvienne), ou en cas d'immobilisation prolongée chez des patients alités atteints d'une affection médicale aiguë et à haut risque thromboembolique.
- Angor instable et syndrome coronarien aigu, en association à l'acide acétylsalicylique.
- Accident vasculaire cérébral ischémique aigu (confirmé par imagerie), en association à l'acide acétylsalicylique.
- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle dans l'hémodialyse.
- Un ou plusieurs biosimilaires de certains de ces médicaments biologiques sont disponibles. Les biosimilaires n'ont pas nécessairement toutes les indications du produit de référence (*voir Intro.3.*).

Contre-indications

- Hémorragie active ou récente et risque accru d'hémorragie.
- Administration de doses thérapeutiques dans les 24 heures et de doses prophylactiques dans les 12 heures précédant une intervention (épi)durale ou rachidienne (anesthésie, ponction).
- Thrombopénie et antécédents de thrombopénie induite par l'héparine.
- Hypertension sévère non contrôlée.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Rétinopathie diabétique.
- Nadroparine: aussi insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Thrombopénie induite par l'héparine (TIH): fréquent, mais risque plus faible qu'avec les héparines non fractionnées, peut entraîner une thrombose et plus rarement une hémorragie; des cas de thrombocytose ont également été signalés.
- Hyperkaliémie (*voir Intro.6.2.7.*).
- Élévation transitoire des enzymes hépatiques.
- Rare: réactions allergiques; en cas d'utilisation prolongée (p.ex. grossesse): ostéoporose et alopécie réversible.

Grossesse et allaitement

- Les héparines de bas poids moléculaire sont considérées comme sûres pendant la grossesse et la période d'allaitement. L'héparinothérapie sera si possible interrompue 12-24 heures avant l'accouchement en raison du risque d'hémorragie chez la mère (hémorragies du post-partum, mais aussi risque d'hématome épidural en cas d'anesthésie épidurale).

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des héparines de bas poids moléculaire à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).
- Risque accru d'hémorragie en cas d'association des héparines de bas poids moléculaire aux corticostéroïdes systémiques.
- Augmentation du risque d'hyperkaliémie en cas d'association avec des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des IECA, des sartans et des AINS.
- Risque accru de spasmes vasculaires provoqués par les dérivés de l'ergot.

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire: *voir 2.1.*
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.
- Suivre le taux de plaquettes en cas de traitement de plus de 5 jours, surtout pendant les premières semaines de traitement.
- Suivre la kaliémie en cas d'insuffisance rénale.
- Antidote: la protamine ne neutralise que partiellement l'effet des héparines de bas poids moléculaire: 1.400 UI de protamine par voie intraveineuse neutralisent environ 1.000 UI anti-Xa d'une héparine de bas poids moléculaire (à renouveler si nécessaire) (pour la protamine, *voir 20.1.1.2.*).

Posologie

- Les héparines de bas poids moléculaire sont administrées par voie sous-cutanée et ne nécessitent généralement pas de monitoring. Une adaptation de la dose s'impose en cas d'insuffisance rénale.
- Les concentrations des héparines de bas poids moléculaire dans les diverses spécialités sont exprimées ci-dessous en unités d'activité anti-facteur Xa (UI anti-Xa).
- La posologie mentionnée pour chaque produit est celle du traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, et celle de la prévention des thromboembolies veineuses chez les patients à faible risque thromboembolique. En cas de haut risque thromboembolique, les doses seront plus élevées. Lors d'interventions chirurgicales, il n'est pas clairement établi si la première dose doit être administrée avant ou après l'intervention.
- Durée de traitement: en général, les HBPM sont seulement utilisées dans la phase initiale du traitement de la TVP. Les AOD dabigatran et édoxaban ne peuvent être instaurés en relais des HBPM qu'après un traitement initial par HBPM pendant au moins 5 jours. L'apixaban et le rivaroxaban peuvent être initiés immédiatement sans administration préalable d'HBPM. Si le traitement de la TVP sera poursuivi avec un antagoniste de la vitamine K, les deux médicaments sont initiés simultanément et l'HBPM est interrompue dès l'obtention d'un INR thérapeutique.

Daltéparine

La spécialité **Fragmin®** n'est plus commercialisée depuis novembre 2022.

Posol.
- traitement: 200 UI anti-Xa/kg/j. en 1 à 2 injections
- prévention: 2.500 UI anti-Xa p.j. en 1 injection; en cas de risque élevé: 5.000 UI anti-Xa p.j. en 1 à 2 injections

Énoxaparine

Posol.
- traitement: 150 UI anti-Xa/kg/j. en 1 injection, ou 100 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures
- prévention:

CLEXANE (Sanofi Belgium)
énoxaparine, sodium
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]
10 x 2.000 UI anti-Xa / 0,2 ml (20 mg/0,2 ml) R/ b 26,53 €
10 x 4.000 UI anti-Xa / 0,4 ml (40 mg/0,4 ml) R/ b 43,77 €
10 x 6.000 UI anti-Xa / 0,6 ml (60 mg/0,6 ml) R/ b 50,80 €
10 x 8.000 UI anti-Xa / 0,8 ml (80 mg/0,8 ml) R/ b 57,79 €
10 x 10.000 UI anti-Xa / 1 ml (100 mg/1 ml) R/ b 64,83 €
10 x 12.000 UI anti-Xa / 0,8 ml (120 mg/0,8 ml) R/ b 90,04 €
10 x 15.000 UI anti-Xa / 1 ml (150 mg/1 ml) R/ b 93,70 €

ENOXAPARINE BECAT (MPI)
énoxaparine, sodium
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]
10 x 2.000 UI anti-Xa / 0,2 ml (20 mg/0,2 ml) R/ b 23,77 €
10 x 4.000 UI anti-Xa / 0,4 ml (40 mg/0,4 ml) R/ b 38,48 €
10 x 6.000 UI anti-Xa / 0,6 ml (60 mg/0,6 ml) R/ b 44,46 €

10 x 8.000 UI anti-Xa / 0,8 ml (80 mg/0,8 ml) R/ b 50,45 €
10 x 10.000 UI anti-Xa / 1 ml (100 mg/1 ml) R/ b 56,46 €
10 x 12.000 UI anti-Xa / 0,8 ml (120 mg/0,8 ml) R/ b 76,91 €
10 x 15.000 UI anti-Xa / 1 ml (150 mg/1 ml) R/ b 80,04 €

énoxaparine, sodium
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]
10 x 2.000 UI anti-Xa / 0,2 ml (20 mg/0,2 ml) R/ b 20,28 €
20 x 2.000 UI anti-Xa / 0,2 ml (20 mg/0,2 ml) R/ b 32,92 €
10 x 4.000 UI anti-Xa / 0,4 ml (40 mg/0,4 ml) R/ b 32,43 €
20 x 4.000 UI anti-Xa / 0,4 ml (40 mg/0,4 ml) R/ b 56,00 €
10 x 6.000 UI anti-Xa / 0,6 ml (60 mg/0,6 ml) R/ b 36,67 €
20 x 6.000 UI anti-Xa / 0,6 ml (60 mg/0,6 ml) R/ b 65,39 €
10 x 8.000 UI anti-Xa / 0,8 ml (80 mg/0,8 ml) R/ b 42,03 €
10 x 12.000 UI anti-Xa / 0,8 ml (120 mg/0,8 ml) R/ b 63,66 €
10 x 15.000 UI anti-Xa / 1 ml (150 mg/1 ml) R/ b 66,45 €

GHEMAXAN (Effik)

Nadroparine

Posol.
- traitement: 171 UI anti-Xa/kg/j en une injection (Fraxodi®), ou 86 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures (Fraxiparine®)
- prévention:

FRAXIPARINE (Viatris)
nadroparine, calcium
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
10 x 2.850 UI anti-Xa / 0,3 ml R/ b 28,11 €
10 x 3.800 UI anti-Xa / 0,4 ml R/ b 34,53 €
10 x 5.700 UI anti-Xa / 0,6 ml R/ b 44,07 €
10 x 7.600 UI anti-Xa / 0,8 ml R/ b 56,16 €
10 x 9.500 UI anti-Xa / 1 ml R/ b 68,32 €

FRAXODI (Viatris)
nadroparine, calcium
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
10 x 11.400 UI anti-Xa / 0,6 ml R/ b 77,98 €
10 x 15.200 UI anti-Xa / 0,8 ml R/ b 100,42 €
10 x 19.000 UI anti-Xa / 1 ml R/ b 122,83 €

Tinzaparine

Posol.
- traitement: 175 UI anti-Xa/kg/j. en 1 injection
- prévention:

INNOHEP (Leo)
tinzaparine, sodium
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
10 x 3.500 UI anti-Xa / 0,35 ml R/ b 30,48 €
10 x 4.500 UI anti-Xa / 0,45 ml R/ b 38,75 €
10 x 10.000 UI anti-Xa / 0,5 ml R/ b 75,87 €
10 x 14.000 UI anti-Xa / 0,7 ml R/ b 101,95 €
10 x 18.000 UI anti-Xa / 0,9 ml R/ b 121,73 €

2.1.2.2.1.3. Héparinoïdes

Le danaparoïde est un héparinoïde de bas poids moléculaire.

Positionnement

- *Voir 2.1.2.*

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention et traitement de la thrombose veineuse profonde chez les patients présentant ou ayant des antécédents d'une thrombopénie induite par l'héparine.

Contre-indications

- Hémorragie active ou récente et risque accru d'hémorragie.
- Administration de doses thérapeutiques dans les 24 heures et de doses prophylactiques dans les 12 heures précédant une intervention (épi)durale ou rachidienne (anesthésie, ponction).
- Hypertension sévère non contrôlée.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Rétinopathie diabétique.
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Augmentation transitoire des enzymes hépatiques, rash.
- Rare: thrombopénie.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du danaparoïde pendant la grossesse (pas ou peu d'informations). Malgré l'expérience limitée, son utilisation est toutefois considérée comme sûre dans nos sources.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des héparinoïdes à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Précautions particulières

- Concernant l'interruption préopératoire: *voir 2.1.*
- La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel en raison d'un risque accru d'hémorragie.

Danaparoïde

ORGARAN (Viatris)
danaparoïde, sodium
sol. inj./perf. i.v./s.c. [amp.]
10 x 750 UI anti-Xa / 0,6 ml U.H. [441 €]

2.1.2.2.2. Bivalirudine

La bivalirudine inhibe directement la thrombine.

Positionnement

- *Voir 2.1.2.*

Indications (synthèse du RCP)

- Anticoagulation en cas d'intervention coronaire percutanée, toujours en association à l'acide acétylsalicylique et au clopidogrel.
- Angor instable ou infarctus de myocarde, chez les patients devant bénéficier d'une intervention urgente.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Hypertension sévère non contrôlée.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie: le risque augmente en cas d'insuffisance rénale.
- Troubles gastro-intestinaux, augmentation transitoire des enzymes hépatiques.
- Rare: réactions anaphylactiques.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la bivalirudine pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association de la bivalirudine à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Précautions particulières

- En cas d'hémorragie grave, du plasma frais ou un concentré de facteurs de coagulation peuvent être administrés.
- Il n'est pas possible de monitorer le traitement anticoagulant.

BIVALIRUDIN ACCORD HEALTHCARE (Accord)
bivalirudine
sol. inj./perf. à diluer (pdr) i.v. [flac.]
5 x 250 mg U.H. [905 €]

2.1.2.2.3. Fondaparinux

Le fondaparinux est un inhibiteur synthétique spécifique du facteur Xa.

Positionnement

- *Voir 2.1.2.*

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire en cas de chirurgie orthopédique majeure, et chez les patients à risque élevé après chirurgie abdominale et en cas d'immobilisation prolongée.
- Syndrome coronarien aigu (angor instable et infarctus du myocarde).
- Thrombose veineuse superficielle aiguë symptomatique et étendue des membres inférieurs.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorrragie.
- Endocardite bactérienne.

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Troubles gastro-intestinaux, augmentation des enzymes hépatiques, rash.
- Rare: anémie, thrombopénie.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du fondaparinux pendant la grossesse (pas ou peu d'informations). Malgré l'expérience limitée, son utilisation est toutefois considérée comme sûre dans la plupart de nos sources, même si certaines sources privilégient l'utilisation d'HBPM dans la mesure du possible.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association du fondaparinux à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Précautions particulières

- Prudence chez les patients en insuffisance rénale et les patients de faible poids corporel, en raison d'un risque accru de saignement.
- En cas d'hémorragie grave, du plasma frais ou un concentré de facteurs de coagulation peuvent être administrés.
- Il n'est pas possible de monitorer le traitement anticoagulant.

Posol. prévention: 2,5 mg p.j. en 1 injection

ARIXTRA (Viatris)
fondaparinux, sodium
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]
10 x 2,5 mg / 0,5 ml R/ b 49,68 €
(i.v.: exceptionnellement, voir RCP)

2.1.2.2.4. Protéine C

La protéine C est un dérivé du plasma humain.

Indications (synthèse du RCP)

- Hypercoagulabilité due à un déficit congénital en protéine C.

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Comme avec tout médicament dérivé du sang, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la protéine C pendant la grossesse (pas ou peu d'informations, sur base du RCP).

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association de la protéine C à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

CEPROTIN (Takeda)
protéine C [plasma humain]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 500 UI + 5 ml solv. U.H. [847 €]

2.1.2.2.5. Antithrombine

L'antithrombine est un dérivé du plasma humain.

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention et traitement des accidents thromboemboliques chez les patients avec un déficit congénital ou acquis en antithrombine.

Contre-indications

- Antécédents de thrombocytopénie induite par les héparines.

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Comme avec tout médicament dérivé du sang, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu.
- Rare: thrombopénie.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'antithrombine pendant la grossesse (pas ou peu d'informations). Notons toutefois qu'un déficit en antithrombine non traité expose à un risque élevé de complications pendant la grossesse.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association de l'antithrombine à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

CONCENTRé D'ANTITHROMBINE III BAXALTA (Takeda)
antithrombine [plasma humain]
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 500 UI + 10 ml solv. U.H. [188 €]
1 x 1.000 UI + 20 ml solv. U.H. [370 €]
(avec aiguilles et set de perfusion)

2.1.3. Thrombolytiques

Les thrombolytiques permettent de dissoudre des thrombus récemment formés en transformant le plasminogène en plasmine qui exerce une activité fibrinolytique.

Indications (synthèse du RCP)

- Altéplase: infarctus aigu du myocarde, embolie pulmonaire, AVC ischémique.
- Ténectéplase: infarctus aigu du myocarde (8000 et 10000 unités), accident vasculaire cérébral ischémique aigu (5000 unités).
- Urokinase: embolie pulmonaire, thrombose artérielle ou veineuse.

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Hypertension sévère non contrôlée.
- Endocardite bactérienne, péricardite.
- Rétinopathie diabétique.
- Pancréatite aiguë.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Altéplase en cas d'AVC: également contre-indiquée en cas de convulsions, d'hyper ou hypoglycémie, d'antécédents d'AVC sévère, d'AVC récent (3 derniers mois) ou d'AVC chez les diabétiques.
- Urokinase: insuffisance rénale sévère (RCP).

Effets indésirables

- Hémorragie.
- Rarement: réactions d'hypersensibilité.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des thrombolytiques à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Altéplase

ACTILYSE (Boehringer Ingelheim)
altéplase [biosynthétique]
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 20 mg + 20 ml solv. U.H. [241 €]
1 x 50 mg + 50 ml solv. U.H. [488 €]

Ténectéplase

METALYSE (Boehringer Ingelheim)
ténectéplase [biosynthétique]
sol. inj. (pdr) i.v. [flac.]
1 x 5.000 U (25 mg) U.H. [903 €]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]
1 x 10.000 U (50 mg) + 10 ml solv. U.H. [960 €]

Urokinase

ACTOSOLV (Eumedica)
urokinase
sol. inj./perf. (pdr) i.v./i.artér. [flac.]
1 x 100.000 UI U.H. [59 €]
1 x 600.000 UI U.H. [329 €]

UROKINASE SYNER-MEDICA (Syner-Medica)
urokinase
sol. inj./perf./instill. (pdr) i.v./i.artér. [flac.]
1 x 100.000 UI U.H. [66 €]
1 x 500.000 UI U.H. [274 €]

2.1.4. Autres antithrombotiques

Le caplacizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé (*nanobody*) qui se lie au facteur de von Willebrand et inhibe ainsi l'agrégation plaquettaire en cas de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis.
Le défibrotide est un mélange d'oligonucléotides extraits de la muqueuse intestinale de porcs.

Indications (synthèse du RCP)

- Caplacizumab: traitement des adultes et adolescents de plus de 12 ans (avec un poids corporel de plus de 40 kg) présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa).
- Défibrotide: traitement de la maladie veino-occlusive hépatique sévère dans le cadre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Contre-indications

- Défibrotide: utilisation concomitante d'un traitement thrombolytique.

Effets indésirables

- Caplacizumab: saignements, céphalées, urticaire, fatigue, fièvre.
- Défibrotide: hémorragie, hypotension, vomissements.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Défibrotide: selon le RCP, les utilisateurs de défibrotide et leurs partenaires doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant une semaine après l'arrêt du traitement.

Interactions

- Caplacizumab: risque accru d'hémorragie lors de la prise concomitante d'anticoagulants, d'héparine à haute dose ou d'antiplaquettaires.
- Défibrotide: risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association à d'autres médicaments présentant un risque d'hémorragie tels les AINS, ISRS et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

CABLIVI (Ablynx)
caplacizumab [biosynthétique]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v./s.c. [flac. + ser. préremplie]

1 x 10 mg + 1 ml solv. U.H. [3.635 €]
(médicament orphelin)

DEFITELIO (Jazz Pharmaceuticals)
défibrotide
sol. perf. à diluer i.v. [flac.]
10 x 200 mg / 2,5 ml U.H. [4.516 €]

2.2. Antihémorragiques

Ce chapitre reprend successivement:

- les facteurs de coagulation et anticorps monoclonaux
- les antifibrinolytiques
- l'étamsylate
- les préparations à usage local.

Les autres produits utilisés dans le cadre d'hémorragies sont les suivants.
- Protamine: antidote des héparines (*voir 2.1.2.2.1. et 20.1.1.2.*).
- Vitamine K: antidote des antagonistes de la vitamine K (*voir 2.1.2.1.1. et 14.2.1.4.*).
- Idarucizumab: anticorps monoclonal utilisé comme antidote du dabigatran (*voir 20.1.1.4. et Folia de mai 2016*).
- Andexanet alfa: un facteur Xa de coagulation recombinant et inactivé, utilisé comme antidote de l'apixaban et du rivaroxaban (*voir 20.1.1.5.*).
- Desmopressine (*voir 5.5.2.*), un analogue de l'hormone antidiurétique: antihémorragique en cas de dysfonctionnement plaquettaire, dans les formes mineures d'hémophilie A (hémophilie classique) ou dans la maladie de von Willebrand, souvent en association à un antifibrinolytique. Elle est utilisée en outre comme hémostatique chez des patients cirrhotiques et urémiques ou après chirurgie cardio-pulmonaire.
- Somatostatine (*voir 5.5.4.*): traitement des hémorragies gastro-intestinales secondaires à un ulcère ou à une gastrite érosive.

2.2.1. Facteurs de coagulation et anticorps monoclonaux

Les facteurs de coagulation ou concentrés de complexe prothrombinique sont indiqués en cas d'hémorragies liées à un déficit en facteur de coagulation. Ils sont préparés à partir de plasma humain (dérivés du plasma) ou produits par la technologie recombinante. Lors de la préparation de dérivés du plasma, on fait appel à des méthodes d'inactivation virale, comme p.ex. le solvant/détergent, le traitement par la chaleur ou la nanofiltration.
Les facteurs de coagulation biosynthétiques VII, VIII et IX sont appelés respectivement eptacog alfa, octocog alfa et nonacog alfa. Le damoctocog alfa pégol, l'éfanésoctocog alfa, l'efmoroctocog alfa, le lonoctocog alfa, le moroctocog alfa, le simoctocog alfa, le turoctocog alfa et le susoctocog alfa (plus commercialisé depuis juin 2024) sont des analogues biosynthétiques du facteur VIII. L'albutrépénonacog alfa, l'eftrénonacog alfa, le nonacog bêta pegol et le nonacog gamma sont des analogues biosynthétiques du facteur IX.
L'émicizumab est un anticorps monoclonal humanisé se liant aux facteurs IX activé et X pour compenser le déficit en facteur VIII de l'hémophilie A. L'émicizumab mime l'activité du facteur VIII.

Indications (synthèse du RCP)

- Traitement et prophylaxie des hémorragies liées à un déficit congénital en facteurs de coagulation ou (pour certains produits) à un déficit acquis en facteurs de coagulation.
- Facteur de coagulation VII activé (eptacog alfa): aussi traitement des hémorragies du post-partum sévères lorsque les utérotoniques sont insuffisants pour obtenir une réponse hémostatique.

Contre-indications

- Facteur IX: coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).
- Concentré de complexe prothrombinique: angor, antécédents de thrombopénie induite par l'héparine.
- Facteurs de coagulation activés: coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), affections hépatiques

sévères, infarctus du myocarde, thrombose aiguë et/ou embolie.

Effets indésirables

- Risque de réactions d'hypersensibilité parfois graves.
- Le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu avec les dérivés du sang.
- Risque d'apparition d'anticorps neutralisants.
- Éfanésoctocog alfa: céphalées et arthralgies
- Emicizumab: arthralgies, céphalées, diarrhée, myalgie et pyrexie; microangiopathie thrombotique et thromboembolie.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Emicizumab: selon le RCP, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.

Facteur VIII ou antihémophilique A et anticorps monoclonaux utilisés dans l'hémophilie A

ADVATE (Takeda)
octocog alfa [biosynthétique]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac., Baxject III]

250 UI + 2 ml solv. R/ a ! ○
162,38 €

500 UI + 2 ml solv. R/ a ! ○
314,03 €

1.000 UI + 2 ml solv. R/ a ! ○
617,34 €

1.500 UI + 2 ml solv. R/ a ! ○
1.002,43 €

2.000 UI + 5 ml solv. R/ a ! ○
1.268,11 €

3.000 UI + 5 ml solv. R/ a ! ○
1.951,52 €

ADYNOVI (Takeda)
rurioctocog alfa, pégol [biosynthétique]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac., Baxject III]

500 UI + 2 ml solv. R/ a ! ○
446,33 €

2.000 UI + 5 ml solv. R/ a ! ○
1.628,02 €

1.000 UI + 2 ml solv. R/ a ! ○
876,52 €

ADYNOVI (Abacus)
rurioctocog alfa, pégol [biosynthétique]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac., Baxject III]

2.000 UI + 5 ml solv. R/ a ! ○
1.628,02 €

1.000 UI + 2 ml solv. R/ a ! ○
876,52 €

(distribution parallèle)

AFSTYLA (CSL Behring)
lonoctocog alfa [biosynthétique]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]

500 UI + 2,5 ml solv. R/ a ! ○
355,14 €

1.000 UI + 2,5 ml solv. R/ a ! ○
699,56 €

2.000 UI + 5 ml solv. R/ a ! ○
1.388,38 €

ALTUVOCT (Swedish Orphan)
éfanésoctocog alfa [biosynthétique]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]

250 UI + 3 ml solv. U.H. [314 €]
500 UI + 3 ml solv. U.H. [628 €]
1.000 UI + 3 ml solv. U.H. [1.255 €]
2.000 UI + 3 ml solv. U.H. [2.511 €]
3.000 UI + 3 ml solv. U.H. [3.766 €]
4.000 UI + 3 ml solv. U.H. [5.021 €]

(médicament orphelin)

ELOCTA (Swedish Orphan)
efmoroctocog alfa [biosynthétique]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]

250 UI + 3 ml solv. R/ a ! ○
199,91 €

500 UI + 3 ml solv. R/ a ! ○
389,08 €

1.000 UI + 3 ml solv. R/ a ! ○
767,47 €

1.500 UI + 3 ml solv. R/ a ! ○
1.145,83 €

2.000 UI + 3 ml solv. R/ a ! ○
1.524,22 €

3.000 UI + 3 ml solv. R/ a ! ○
2.280,95 €

ELOCTA (Orifarm Belgium)
efmoroctocog alfa [biosynthétique]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]

2.000 UI + 3 ml solv. R/ a ! ○
1.524,22 €

3.000 UI + 3 ml solv. R/ a ! ○
2.280,95 €

(distribution parallèle)

ESPEROCT (Novo Nordisk)
turoctocog alfa, pégol [biosynthétique]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]

500 UI + 4 ml solv. R/ a ! ○
389,08 €

1.000 UI + 4 ml solv. R/ a ! ○ 767,47 €

1.500 UI + 4 ml solv. R/ a ! ○ 1.145,83 €

2.000 UI + 4 ml solv. R/ a ! ○ 1.524,22 €

3.000 UI + 4 ml solv. R/ a ! ○ 2.280,95 €

ESPEROCT (Abacus)
turoctocog alfa, pégol [biosynthétique]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]

500 UI + 4 ml solv. R/ a ! ○ 389,08 €

1.000 UI + 4 ml solv. R/ a ! ○ 767,47 €

(distribution parallèle)

FACTANE (C.A.F. - D.C.F.)
facteur VIII [plasma humain]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]

1.000 UI + 5 ml solv. R/ a ! ○ 720,61 €

2.000 UI + 10 ml solv. R/ a ! ○ 1.430,50 €

HEMLIBRA (Roche)
émicizumab [biosynthétique]
sol. inj. s.c. [flac.]

1 x 30 mg / 1 ml R/ a ! ○ 2.295,37 €

1 x 60 mg / 0,4 ml R/ a ! ○ 4.580,01 €

1 x 105 mg / 0,7 ml R/ a ! ○ 8.006,96 €

1 x 150 mg / 1 ml R/ a ! ○ 11.433,92 €

HEMLIBRA (Abacus)
émicizumab [biosynthétique]
sol. inj. s.c. [flac.]

1 x 60 mg / 0,4 ml R/ 4.583,66 €

(distribution parallèle)

JIVI (Bayer)
damoctocog alfa, pégol [biosynthétique]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]

1 x 1.000 UI + 2,5 ml solv. R/ a ! ○ 767,47 €

1 x 2.000 UI + 2,5 ml solv. R/ a ! ○ 1.524,22 €

1 x 3.000 UI + 2,5 ml solv. R/ a ! ○ 2.280,95 €

KOVALTRY (Bayer)
octocog alfa [biosynthétique]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]

500 UI + 2,5 ml solv. R/ a ! ○ 334,90 €

1.000 UI + 2,5 ml solv. R/ a ! ○ 659,04 €

2.000 UI + 5 ml solv. R/ a ! ○ 1.268,11 €

3.000 UI + 5 ml solv. R/ a ! ○ 1.951,52 €

NOVOEIGHT (Novo Nordisk)
turoctocog alfa [biosynthétique]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]

250 UI + 4 ml solv. R/ a ! ○ 178,09 €

500 UI + 4 ml solv. R/ a ! ○ 345,43 €

1.000 UI + 4 ml solv. R/ a ! ○ 680,15 €

1.500 UI + 4 ml solv. R/ a ! ○ 1.014,87 €

2.000 UI + 4 ml solv. R/ a ! ○ 1.349,58 €

3.000 UI + 4 ml solv. R/ a ! ○ 2.018,99 €

NUWIQ (Octapharma)
simoctocog alfa [biosynthétique]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]

250 UI + 2,5 ml solv. R/ a ! ○ 178,09 €

500 UI + 2,5 ml solv. R/ a ! ○ 345,43 €

1.000 UI + 2,5 ml solv. R/ a ! ○ 680,15 €

2.000 UI + 2,5 ml solv. R/ a ! ○ 1.349,58 €

OCTANATE (Octapharma)
facteur VIII [plasma humain]
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]

250 UI + 5 ml solv. R/ a ! ○ 162,38 €

500 UI + 5 ml solv. R/ a ! ○ 314,03 €

1.000 UI + 5 ml solv. R/ a ! ○ 617,34 €

REFACTO AF (Pfizer)
moroctocog alfa [biosynthétique]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [ser. préremplie]

250 UI + 4 ml solv. R/ a ! ○ 161,58 €

500 UI + 4 ml solv. R/ a ! ○ 312,42 €

1.000 UI + 4 ml solv. R/ a ! ○ 614,13 €

2.000 UI + 4 ml solv. R/ a ! ○ 1.217,54 €

3.000 UI + 4 ml solv. R/ a ! ○ 1.820,94 €

Facteur von Willebrand

WILFACTIN (C.A.F. - D.C.F.)
facteur von Willebrand [plasma humain]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]

1.000 UI + 10 ml solv. R/ a ! ○ 899,37 €

Facteur VIII + facteur von Willebrand

HAEMATE P (CSL Behring)
facteur VIII [plasma humain] 500 UI
facteur von Willebrand [plasma humain] 1.200 UI
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
R/ a ! 517,60 €
facteur VIII [plasma humain] 1.000 UI
facteur von Willebrand [plasma humain] 2.400 UI
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
R/ a ! 1.019,43 €
(aussi en cas d'hémophilie acquise)

WILATE (Octapharma)
facteur VIII [plasma humain] 500 UI
facteur von Willebrand [plasma humain] 500 UI
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
R/ a ! 345,95 €
facteur VIII [plasma humain] 1.000 UI
facteur von Willebrand [plasma humain] 1.000 UI
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
R/ a ! 681,18 €

Facteur IX ou antihémophilique B

ALPROLIX (Swedish Orphan)
eftrénonacog alfa [biosynthétique]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]
250 UI + 5 ml solv. R/ a ! 311,98 €
500 UI + 5 ml solv. R/ a ! 613,25 €
1.000 UI + 5 ml solv. R/ a ! 1.215,79 €
2.000 UI + 5 ml solv. R/ a ! 2.420,85 €
3.000 UI + 5 ml solv. R/ a ! 3.625,91 €
(médicament orphelin)

BENEFIX (Pfizer)
nonacog alfa [biosynthétique]
sol. perf. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]
500 UI + 5 ml solv. R/ a ! 311,70 €
1.000 UI + 5 ml solv. R/ a ! 612,67 €
2.000 UI + 5 ml solv. R/ a ! 1.214,62 €

IDELVION (CSL Behring)
albutrépénonacog alfa [biosynthétique]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
250 UI + 2,5 ml solv. R/ a ! 490,97 €
500 UI + 2,5 ml solv. R/ a ! 971,19 €
1.000 UI + 2,5 ml solv. R/ a ! 1.931,68 €
2.000 UI + 5 ml solv. R/ a ! 3.852,65 €
3.500 UI + 5 ml solv. R/ a ! 6.734,10 €
(médicament orphelin)

IDELVION (Orifarm Belgium)
albutrépénonacog alfa [biosynthétique]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
2.000 UI + 5 ml solv. R/ a ! 3.852,65 €
(médicament orphelin; distribution parallèle)

OCTANINE (Octapharma)
facteur IX [plasma humain]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
500 UI + 5 ml solv. R/ a ! 224,14 €
1.000 UI + 10 ml solv. R/ a ! 437,59 €

REFIXIA (Novo Nordisk)
nonacog bêta, pégol [biosynthétique]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]
500 UI + 4 ml solv. R/ a ! 735,40 €
1.000 UI + 4 ml solv. R/ a ! 1.459,87 €
2.000 UI + 4 ml solv. R/ a ! 2.909,02 €

RIXUBIS (Takeda)
nonacog gamma [biosynthétique]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
250 UI + 5 ml solv. R/ a ! 161,22 €
500 UI + 5 ml solv. R/ a ! 311,70 €
1.000 UI + 5 ml solv. R/ a ! 612,67 €

2.000 UI + 5 ml solv. R/ a !
1.214,63 €

Facteur XIII

CLUVOT (CSL Behring)
facteur XIII [plasma humain]
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
250 UI + 4 ml solv. U.H. [122 €]

Concentré de complexe prothrombinique

COFACT (C.A.F. - D.C.F.)
facteur II [plasma humain] 280 UI
facteur VII [plasma humain] 140 UI
facteur IX [plasma humain] 500 UI
facteur X [plasma humain] 280 UI
protéine C [plasma humain] 222 UI
protéine S [plasma humain] 20 UI
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
239 €

CONFIDEX (CSL Behring)
facteur II [plasma humain] 400 UI
facteur VII [plasma humain] 200 UI
facteur IX [plasma humain] 400 UI
facteur X [plasma humain] 440 UI
protéine C [plasma humain] 300 UI
protéine S [plasma humain] 240 UI
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
239 €

OCTAPLEX (Octapharma)
facteur II [plasma humain] 280 UI
facteur VII [plasma humain] 180 UI
facteur IX [plasma humain] 500 UI
facteur X [plasma humain] 360 UI
protéine C [plasma humain] 260 UI
protéine S [plasma humain] 240 UI
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
239 €
facteur II [plasma humain] 560 UI
facteur VII [plasma humain] 360 UI
facteur IX [plasma humain] 1.000 UI
facteur X [plasma humain] 720 UI
protéine C [plasma humain] 520 UI
protéine S [plasma humain] 480 UI
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
467 €

Facteurs de coagulation activés

FEIBA (Takeda)
FEIBA [Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, contenant les facteurs activés du complexe prothrombinique, plasma humain]
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
1.000 U + 20 ml solv. U.H. [713 €]
(principalement facteur VIIa; aussi en cas d'hémophilie acquise)

NOVOSEVEN (Novo Nordisk)
eptacog alfa [activé, biosynthétique]
sol. inj. (pdr + solv.) i.v. [flac. + ser. préremplie]
50.000 UI + 1 ml solv. U.H. [471 €]
100.000 UI + 2 ml solv. U.H. [943 €]
250.000 UI + 5 ml solv. U.H. [2.357 €]
(aussi en cas d'hémophilie acquise)

Fibrinogène

FIBCLOT (LFB)
fibrinogène [plasma humain]
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
1,5 g + 100 ml solv. U.H. [618 €]

FIBRYGA (Octapharma)
fibrinogène [plasma humain]
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v. [2x flac.]
1 g + 50 ml solv. U.H. [412 €]

RIASTAP (CSL Behring)
fibrinogène [plasma humain]
sol. inj./perf. (pdr) i.v. [flac.]
1 x 1 g U.H. [412 €]

2.2.2. Antifibrinolytiques

Positionnement

- L'utilisation d'un antifibrinolytique en prévention d'hémorragies doit prendre soigneusement en compte

les risques éventuels et le bénéfice thérapeutique attendu chez chaque patient individuel.

- Le rapport bénéfice/risque de l'acide tranexamique par voie intraveineuse dans les hémorragies aiguës est incertain et dépend de la cause de l'hémorragie.[32] Un bénéfice a surtout été démontré dans l'hémorragie du post-partum[33] et les traumatismes crâniens.[34] Dans l'hémorragie gastro-intestinale, le rapport bénéfice/risque est défavorable.[35]
- Après une chirurgie, des données d'études montrent une réduction significative du nombre d'hémorragies majeures et de complications hémorragiques après l'administration prophylactique d'acide tranexamique par voie intraveineuse, sans augmentation du risque thrombotique.[36 37]
- En cas de ménorragie, l'acide tranexamique par voie orale diminue significativement les saignements par rapport au placebo, sans augmentation apparente des effets indésirables; sa place par rapport aux traitements hormonaux est moins claire.[38]
- Il n'existe pas de données probantes justifiant une administration en continu.

Indications (synthèse du RCP)

- Acide tranexamique: ménorragies (p.ex. à la suite de la mise en place d'un DIU au cuivre), certains types d'interventions chirurgicales (oto-rhino-laryngologique, gynécologique, urologique, thoracique et abdominale, dentaire).
- Aprotinine: prévention des hémorragies lors d'un pontage aorto-coronarien chez des patients à haut risque d'hémorragie.

Contre-indications

- Thromboembolie artérielle ou veineuse.
- Antécédents de convulsions.
- Acide tranexamique: insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

- Thrombose artérielle ou veineuse susceptible de survenir dans n'importe quel site.
- Acide tranexamique:
  - effets indésirables gastro-intestinaux
  - dermatite allergique, réactions d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie)
  - insuffisance rénale aiguë
  - rare: troubles visuels (y compris altération de la vision des couleurs).
- Aprotinine:
  - choc anaphylactique
  - insuffisance rénale aiguë et aggravation d'une atteinte rénale préexistante, thrombose, ischémie.

Grossesse et allaitement

- Acide tranexamique: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'acide tranexamique pendant la grossesse (pas ou peu d'informations), en particulier au cours du premier trimestre. Les données concernant l'exposition au cours du deuxième et troisième trimestre sont rassurantes et selon certaines sources, l'utilisation d'acide tranexamique est considérée comme sûre pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse.
- Aprotinine: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'aprotinine pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- Risque accru de thrombose en association avec des médicaments augmentant le risque thrombo-embolique (p.ex. les estrogènes).

Précautions particulières

- Prudence chez les patients à risque accru de thrombose.
- En cas de saignement au niveau des voies urinaires, il existe un risque de formation d'un thrombus avec occlusion.

Acide tranexamique

Posol. *per os*: 2 à 4,5 g p.j. en 1 à plusieurs prises

EXACYL (Eurocept)
acide tranexamique
compr. pellic.
100 x 250 mg R/ b 20,60 €
20 x 500 mg R/ b 13,82 €
sol. (unidose)
10 x 1 g / 10 ml R/ b 14,31 €
sol. inj. i.v. [amp.]
6 x 500 mg / 5 ml R/ b 12,94 €

Aprotinine

TRASYLOL (Nordic Pharma)
aprotinine
sol. inj./perf. i.v. [flac.]
1 x 500.000 UIK / 50 ml U.H. [74 €]

2.2.3. Étamsylate

Positionnement

- L'utilisation d'étamsylate, un hémostatique aspécifique, a été largement abandonnée. Il existe peu de preuves issues d'études de qualité concernant son utilisation dans certaines procédures ou dans la ménorragie.[39]

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention et traitement des saignements après extractions dentaires, amygdalectomies et prostatectomies transurétrales.
- Prévention et traitement des ménorragies (dont celles qui font suite à la mise en place d'un DIU).

Contre-indications

- Asthme.
- Thromboembolie veineuse, élévation du nombre de plaquettes.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux.
- Céphalées.
- Rash.
- Hyperthermie.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'étamsylate pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

DICYNONE (Omedicamed)
étamsylate
compr.
20 x 250 mg R/ 11,85 €

2.2.4. Préparations à usage local

Indications (synthèse du RCP)

- Favoriser l'hémostase et la cicatrisation lors d'interventions chirurgicales.

Effets indésirables

- Risque de transmission d'infections avec les dérivés du sang.

ARTISS (Baxter)
composant I
aprotinine 3.000 UIK / 1 ml
fibrinogène [plasma humain] 91 mg / 1 ml
colle (sol.) [ser. préremplie] (I)
composant II
calcium, chlorure 4,44 mg / 1 ml
thrombine [plasma humain] 4 UI / 1 ml
colle (sol.) [ser. préremplie] (II)
2 ml R/ 126,98 € (I+II)
4 ml R/ 223,67 € (I+II)
(solutions congelées)

TACHOSIL (Corza)
fibrinogène [plasma humain] 5,5 mg / 1 cm^2
thrombine [plasma humain] 2 UI / 1 cm^2
éponge médic. épilés.
1 x (3 x 2,5 cm) 42 €
2 x (4,8 x 4,8 cm) 243 €
1 x (9,5 x 4,8 cm) 221 €

TISSEEL S/D (Baxter)
composant I
aprotinine 3.000 UIK / 1 ml
fibrinogène [plasma humain] 72 mg / 1 ml
facteur XIII [plasma humain] 0,6 UI / 1 ml
colle (sol.) [ser. préremplie] (I)
composant II
calcium, chlorure 4,44 mg / 1 ml
thrombine [plasma humain] 500 UI / 1 ml
colle (sol.) [ser. préremplie] (II)
2 ml 130 € (I+II)
4 ml 242 € (I+II)
10 ml 561 € (I+II)
(solutions congelées)

2.3. Médicaments de l'hématopoïèse

Ce chapitre reprend successivement:
- les médicaments de l'anémie
- les médicaments de la thrombopénie
- les médicaments de la neutropénie et dans la mobilisation des cellules souches.

2.3.1. Médicaments de l'anémie

L'anémie peut être causée par une diminution de la production ou une augmentation de la destruction des érythrocytes, ou par une perte de sang.
Le fer (*voir 14.1.1.*) est nécessaire à la synthèse de l'hémoglobine et est utilisé dans le traitement de l'anémie ferriprive.
La vitamine B_{12} (*voir 14.2.2.5.*) et l'acide folique (*voir 14.2.2.6.*) sont nécessaires à la production entre autres des globules rouges et sont utilisés en cas de déficit en vitamine B_{12} ou en acide folique, et dans le traitement de l'anémie pernicieuse.

2.3.1.1. Epoétines

- L'érythropoïétine stimule la production des globules rouges.
- Les époétines (érythropoïétines biosynthétiques) sont identiques à l'érythropoïétine humaine.
- La darbépoétine et l'époétine bêta sont des analogues de l'érythropoïétine qui doivent être administrés moins fréquemment que l'érythropoïétine.

Positionnement

- Avant d'initier un traitement par époétines, il est important d'éliminer ou de corriger les autres causes d'anémie.[40 41 42]
- En cas d'anémie symptomatique due à une maladie rénale chronique, les époétines sont utilisées, selon le RCP, pour réduire le besoin de transfusions sanguines et/ou améliorer la qualité de vie. Les doses visant une hémoglobinémie supérieure à 12 g/dL étant associées à un risque accru de thrombose et d'événements cardiovasculaires, l'anémie n'est généralement pas complètement corrigée (taux cible d'hémoglobine de 10 à 12 g/dL).[40 41]
- En cas d'anémie symptomatique induite par une chimiothérapie, les époétines sont également utilisées, selon le RCP, pour réduire le besoin de transfusions sanguines et/ou améliorer la qualité de vie. L'administration d'époétines n'améliore pas la survie de ces patients; des études ont montré que dans certaines tumeurs malignes, les époétines entraînent une progression tumorale et une augmentation de la mortalité, en particulier lorsque des taux d'hémoglobine plus élevés sont visés. Ici aussi, le taux cible d'hémoglobine se situe entre 10 et 12 g/dL.[40 42]
- Les bénéfices et les risques liés au traitement (voir aussi *la rubrique "Effets indésirables"*) sont toujours évalués individuellement. Rechercher la dose minimale efficace pour contrôler les symptômes de l'anémie.[40 41 42]

Indications (synthèse du RCP)

- Anémie due à l'insuffisance rénale chronique.
- Anémie induite par une chimiothérapie.
- Transfusion sanguine autologue, anémie chez des prématurés.
- Un ou plusieurs biosimilaires de certains de ces médicaments biologiques sont disponibles. Les biosimilaires n'ont pas nécessairement toutes les indications du produit de référence (*voir Intro.3.*).

Contre-indications

- Aplasie érythrocytaire pure (*pure red cell anemia*) après un traitement par des époétines.
- Hypertension non contrôlée.

Effets indésirables

- Asthénie, symptômes grippaux.
- Douleurs ostéoarticulaires.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Céphalées.
- Hypertension.
- Hyperkaliémie.
- Thrombose, veineuse et artérielle (thrombose veineuse profonde, infarctus du myocarde, AVC/AIT, thrombose vasculaire au point d'accès de la dialyse), surtout avec des doses visant à atteindre un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl.
- Rash (rarement syndrome de Stevens-Johnson et Nécrolyse Epidermique Toxique).
- Suspicion d'une progression de certaines tumeurs malignes et diminution de la survie lors de l'usage dans le cadre d'une anémie consécutive à une chimiothérapie, surtout avec des doses visant une hémoglobinémie supérieure à 12 g/dL.

- Rarement: aplasie érythrocytaire pure (*pure red cell anemia*) chez des patients atteints d'une insuffisance rénale chronique.

Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources). Certaines sources recommandent toutefois d'être vigilant quant au risque de thrombose.

ARANESP (Amgen)
darbépoétine alfa [biosynthétique]
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]
4 x 10 µg / 0,4 ml U.H. [76 €]
4 x 20 µg / 0,5 ml U.H. [151 €]
4 x 30 µg / 0,3 ml U.H. [238 €]
4 x 40 µg / 0,4 ml U.H. [303 €]
4 x 50 µg / 0,5 ml U.H. [396 €]
4 x 60 µg / 0,3 ml U.H. [476 €]
4 x 80 µg / 0,4 ml U.H. [634 €]
4 x 100 µg / 0,5 ml U.H. [770 €]
4 x 150 µg / 0,3 ml U.H. [1.094 €]
1 x 300 µg / 0,6 ml U.H. [541 €]
1 x 500 µg / 1 ml U.H. [867 €]

ARANESP (Amgen)
darbépoétine alfa [biosynthétique]
sol. inj. s.c. SureClick [stylo prérempli]
1 x 150 µg / 0,3 ml U.H. [280 €]
1 x 300 µg / 0,6 ml U.H. [541 €]
1 x 500 µg / 1 ml U.H. [867 €]

BINOCRIT (Sandoz)
époétine alfa [biosynthétique]
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]
6 x 10.000 UI / 1 ml U.H. [365 €]
6 x 40.000 UI / 1 ml U.H. [1.139 €]

EPREX (Janssen-Cilag)
époétine alfa [biosynthétique]
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]
6 x 1.000 UI / 0,5 ml U.H. [43 €]
6 x 2.000 UI / 0,5 ml U.H. [86 €]
6 x 3.000 UI / 0,3 ml U.H. [130 €]
6 x 4.000 UI / 0,4 ml U.H. [173 €]
6 x 5.000 UI / 0,5 ml U.H. [216 €]
6 x 6.000 UI / 0,6 ml U.H. [260 €]
6 x 8.000 UI / 0,8 ml U.H. [346 €]
6 x 10.000 UI / 1 ml U.H. [433 €]
6 x 20.000 UI / 0,5 ml U.H. [865 €]
6 x 40.000 UI / 1 ml U.H. [1.478 €]

MIRCERA (Roche)
(méthoxypolyéthylèneglycol)époétine bêta [biosynthétique]
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]
1 x 50 µg / 0,3 ml U.H. [77 €]
1 x 75 µg / 0,3 ml U.H. [115 €]
1 x 100 µg / 0,3 ml U.H. [154 €]
1 x 150 µg / 0,3 ml U.H. [231 €]
1 x 200 µg / 0,3 ml U.H. [307 €]
1 x 250 µg / 0,3 ml U.H. [384 €]

NEORECORMON (Roche)
époétine bêta [biosynthétique]
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]
6 x 500 UI / 0,3 ml U.H. [25 €]
6 x 2.000 UI / 0,3 ml U.H. [100 €]
6 x 3.000 UI / 0,3 ml U.H. [149 €]
6 x 4.000 UI / 0,3 ml U.H. [190 €]
6 x 5.000 UI / 0,3 ml U.H. [238 €]
6 x 6.000 UI / 0,3 ml U.H. [285 €]
6 x 10.000 UI / 0,6 ml U.H. [475 €]
4 x 30.000 UI / 0,6 ml U.H. [951 €]

NEORECORMON (Abacus)
époétine bêta [biosynthétique]
sol. inj. i.v./s.c. [ser. préremplie]
6 x 5.000 UI / 0,3 ml U.H. [238 €]
6 x 10.000 UI / 0,6 ml U.H. [475 €]
(distribution parallèle)

2.3.1.2. Roxadustat

En cas d'hypoxie, le facteur induit par l'hypoxie (HIF) stimule la production de globules rouges et d'hémoglobine. La propyl hydroxylase est une enzyme qui intervient dans sa dégradation. Le roxadustat inhibe cette enzyme, ce qui doit avoir pour effet d'augmenter l'HIF.

Positionnement

- Dans le traitement de l'anémie symptomatique liée à la maladie rénale chronique, l'efficacité du roxadustat est similaire à celle des époétines. L'utilisation du roxadustat semble néanmoins exposer à un surcroît de mortalité, d'événements thrombotiques et d'infections, ce qui rend la balance bénéfice-risque du roxadustat plutôt défavorable [*voir Folia de janvier 2024*].

Indications (synthèse du RCP)

- Anémie symptomatique liée à la maladie rénale chronique.

Contre-indications

- Troisième trimestre de la **grossesse, allaitement**.
- Allergie à l'arachide ou au soja.

Effets indésirables

- Hypertension.
- Hyperkaliémie.
- Thrombose de l'accès vasculaire pour dialyse, thrombose veineuse profonde.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Céphalées, convulsions.
- Sepsis.
- Oedème périphérique.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Le roxadustat est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (sur base du RCP).
  - Une contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement jusqu'à une semaine après l'arrêt.
- Allaitement:
  - Le roxadustat est contre-indiqué pendant l'allaitement (sur base du RCP).

Interactions

- Le roxadustat doit être pris au moins 1h après l'administration de chélateurs du phosphate ou de compléments contenant du calcium, du fer, du magnésium ou de l'aluminium).
- Le roxadustat est un substrat du CYP2C8 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le roxadustat est un inhibiteur de l'OATP1B1 et peut alors augmenter les concentrations plasmatiques (et les effets indésirables) des statines.

Précautions particulières

- L'utilisation de roxadustat est déconseillée en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Administration et posologie

- Le schéma posologique compliqué (prise à 3 jours non consécutifs par semaine) expose à un risque d'erreur.

EVRENZO (Astellas)
roxadustat
compr. pellic.

12 x 20 mg R/ a ! 51,91 €
12 x 50 mg R/ a ! 116,41 €
12 x 70 mg R/ a ! 158,69 €
12 x 100 mg R/ a ! 222,10 €
12 x 150 mg R/ a ! 327,79 €

2.3.1.3. Luspatercept

Le luspatercept est une protéine de fusion recombinante entraînant une maturation érythroïde.

Indications (synthèse du RCP)

- Certaines anémies dépendantes de la transfusion, dues à un syndrome myélodysplasique.
- Anémie associée à une bêta-thalassémie.

Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**

Effets indésirables

- Asthénie, douleurs musculaires, douleurs articulaires.
- Vertiges, céphalées.
- Hypertension.
- Thromboembolie.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Infections (des voies urinaires et des voies aériennes supérieures).

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Le luspatercept est contre-indiqué pendant toute la durée de la grossesse.
  - Le RCP précise que les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et jusqu'à 3 mois après le traitement par luspatercept.
- Allaitement:
  - Le luspatercept est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Le RCP déconseille l'allaitement pendant et jusqu'à 3 mois après le traitement par luspatercept.

REBLOZYL (Bristol-Myers Squibb)
luspatercept [biosynthétique]
sol. inj. (pdr) s.c. [flac.]
1 x 25 mg U.H. [1.567 €]
1 x 75 mg U.H. [4.699 €]
(médicament orphelin)

REBLOZYL (Abacus)
luspatercept [biosynthétique]
sol. inj. (pdr) s.c. [flac.]
1 x 25 mg U.H. [1.567 €]
(médicament orphelin; distribution parallèle)

2.3.2. Médicaments de la thrombopénie

L'avatrombopag, l'eltrombopag et le romiplostim sont des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine, une hormone stimulant la production de plaquettes dans le sang.

Indications (synthèse du RCP)

- Thrombopénie immune résistant aux autres traitements (corticostéroïdes, immunoglobulines).
- Avatrombopag: aussi thrombocytopénie sévère associée à une maladie hépatique chronique, en prévision d'une procédure invasive.

- Eltrombopag: aussi thrombocytopénie en cas d'hépatite C chronique, anémie aplastique sévère réfractaire aux autres traitements.

Effets indésirables

- Augmentation de la numération plaquettaire, rarement thromboembolie.
- Hémorragie à l'arrêt du traitement.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Eltrombopag: aussi élévation des enzymes hépatiques (réversible).
- Romiplostim: aussi infections respiratoires.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).

Interactions

- L'avatrombopag est un substrat du CYP3A4 et du CYP2C9 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Avatrombopag

DOPTELET (Swedish Orphan)
avatrombopag (maléate)
compr. pellic.
10 x 20 mg U.H. [673 €]
15 x 20 mg U.H. [1.049 €]
30 x 20 mg U.H. [2.098 €]

Eltrombopag

REVOLADE (Novartis Pharma)
eltrombopag (olamine)
compr. pellic.
28 x 25 mg U.H. [766 €]
28 x 50 mg U.H. [1.531 €]

Romiplostim

NPLATE (Amgen)
romiplostim [biosynthétique]
sol. inj. (pdr) s.c. [flac.]
1 x 125 µg U.H. [271 €]
sol. inj. (pdr + solv.) s.c. [flac. + ser. préremplie]
1 x 250 µg + 0,72 ml solv. U.H. [467 €]
1 x 500 µg + 1,2 ml solv. U.H. [934 €]

2.3.3. Médicaments dans la neutropénie et la mobilisation des cellules souches

Le filgrastim, le lénograstim, le lipegfilgrastim et le pegfilgrastim sont des facteurs de croissance granulocytaire (*Granulocyte colony-stimulating factors* ou G-CSF). Le plérixafor est un inhibiteur des molécules d'adhésion des cellules souches.

Indications (synthèse du RCP)

- Facteurs G-CSF:
  - Réduction de la durée de la neutropénie ainsi que de l'incidence de la neutropénie fébrile chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique pour des pathologies malignes.
  - Filgrastim et lénograstim: aussi réduction de la durée de la neutropénie chez les patients recevant un traitement myélo-ablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse, et mobilisation des cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang périphérique.
  - Filgrastim: aussi traitement de la neutropénie congénitale ou idiopathique et de la neutropénie persistante chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé.
- Plérixafor (toujours en association avec un G-CSF): stimulation de la mobilisation des cellules souches du sang périphérique en cas d'autogreffe de moelle osseuse.
- Un ou plusieurs biosimilaires de certains de ces médicaments biologiques sont disponibles. Les biosimilaires n'ont pas nécessairement toutes les indications du produit de référence (*voir Intro.3.*).

Effets indésirables

- Douleurs musculo-squelettiques, dysurie, céphalées, thrombopénie, anémie, troubles pulmonaires, hémoptysie.
- Rarement: réactions d'hypersensibilité.

Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
- Le RCP précise que compte-tenu de ses propriétés pharmacodynamiques, le plérixafor pourrait être à l'origine de malformations congénitales; les femmes en âge de procréer doivent donc utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Administration et posologie

- Le lipegfilgrastim et le pegfilgrastim sont des formes de filgrastim à longue durée d'action qui ne nécessitent qu'une seule injection par cure de chimiothérapie.

Filgrastim

ACCOFIL (Accord)
filgrastim [biosynthétique]
sol. inj./perf. à diluer i.v./s.c. [ser. préremplie]
1 x 12 MU / 0,2 ml (0,12 mg/0,2 ml) R/ a ! ⊖ 26,73 €
5 x 30 MU / 0,5 ml (0,3 mg/0,5 ml) R/ a ! ⊖ 225,36 €
5 x 48 MU / 0,5 ml (0,48 mg/0,5 ml) R/ a ! ⊖ 314,40 €
1 x 70 MU / 0,73 ml (0,7 mg/0,73 ml) R/ a ! ⊖ 99,03 €
5 x 48 MU / 0,5 ml (0,48 mg/0,5 ml) R/ a ! ⊖ 322,30 €

NEUPOGEN (Amgen)
filgrastim [biosynthétique]
sol. inj./perf. à diluer i.v./s.c. [flac.]
5 x 30 MU / 1 ml (0,3 mg/1 ml) R/ a ! ⊖ 231,96 €
sol. inj./perf. à diluer i.v./s.c. [ser. préremplie]
5 x 30 MU / 0,5 ml (0,3 mg/0,5 ml) R/ a ! ⊖ 231,28 €

TEVAGRASTIM (Teva)
filgrastim [biosynthétique]
sol. inj./perf. à diluer i.v./s.c. [ser. préremplie]
5 x 30 MU / 0,5 ml (0,3 mg/0,5 ml) R/ a ! ⊖ 231,29 €
5 x 48 MU / 0,8 ml (0,48 mg/0,8 ml) R/ a ! ⊖ 321,87 €

Lénograstime

GRANOCYTE (DHL Pharma Logistics)
lénograstim [biosynthétique]
sol. inj./perf. (pdr + solv.) i.v./s.c. [flac. + ser. préremplie]

5 x 33,6 MUI (0,263 mg) + 1 ml solv. R/ a ! ○ 382,38 €

Lipegfilgrastim

LONQUEX (Teva)
(lipeg)filgrastim [biosynthétique]
sol. inj. s.c. [flac.]
6 x 6 mg / 0,6 ml U.H. [3.931 €]
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 6 mg / 0,6 ml U.H. [655 €]

LONQUEX (Abacus)
(lipeg)filgrastim [biosynthétique]
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 6 mg / 0,6 ml U.H. [655 €]
(distribution parallèle)

LONQUEX (Orifarm Belgium)
(lipeg)filgrastim [biosynthétique]
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 6 mg / 0,6 ml U.H. [655 €]
(distribution parallèle)

Pegfilgrastim

FULPHILA (Biocon Biologics)
(peg)filgrastim [biosynthétique]
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 6 mg / 0,6 ml U.H. [532 €]

NEULASTA (Amgen)
(peg)filgrastim [biosynthétique]
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 6 mg / 0,6 ml U.H. [532 €]

PELGRAZ (Accord)
(peg)filgrastim [biosynthétique]
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 6 mg / 0,6 ml U.H. [532 €]
sol. inj. s.c. [stylo prérempli]
1 x 6 mg / 0,6 ml U.H. [532 €]

PELMEG (Mundipharma)
(peg)filgrastim [biosynthétique]
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 6 mg / 0,6 ml U.H. [532 €]

PELMEG (Abacus)
(peg)filgrastim [biosynthétique]
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 6 mg / 0,6 ml U.H. [532 €]
(distribution parallèle)

PELMEG (Orifarm Belgium)
(peg)filgrastim [biosynthétique]
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 6 mg / 0,6 ml U.H. [494 €]
(distribution parallèle)

ZIEXTENZO (Sandoz)
(peg)filgrastim [biosynthétique]
sol. inj. s.c. [ser. préremplie]
1 x 6 mg / 0,6 ml U.H. [532 €]

Plérixafor

MOZOBIL (Sanofi Belgium)
plérixafor
sol. inj. s.c. [flac.]
1 x 24 mg / 1,2 ml U.H. [2.330 €]

PLERIXAFOR ACCORD (Accord)
plérixafor
sol. inj. s.c. [flac.]
1 x 24 mg / 1,2 ml U.H. [2.330 €]

2.3.4. Hydroxycarbamide

L'hydroxycarbamide est aussi utilisé comme antitumoral (*voir 13.1.2.4.*).

Positionnement

- L'hydroxycarbamide a comme indication dans le RCP la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses chez les patients atteints de drépanocytose symptomatique. En raison des incertitudes sur son profil d'efficacité et d'innocuité à long terme, il doit être réservé aux formes graves de drépanocytose [*voir Folia de juillet 2017*].[43]

Indications (synthèse du RCP)

- Prévention des crises vaso-occlusives douloureuses dans la drépanocytose symptomatique (à partir de l'âge de 2 ans).

Contre-indications

- Immunosuppression.
- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP).

Effets indésirables

- Troubles hématologiques.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Dyspnée, rarement pneumopathie interstitielle.
- Ulcères et autres troubles cutanéo-muqueux.
- Un risque d'affection maligne secondaire ne peut être exclu.

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de l'hydroxycarbamide pendant la grossesse (pas ou peu d'informations).
  - Le RCP précise que l'hydroxycarbamide est potentiellement génotoxique et peut affecter la fertilité masculine. Il est recommandé aux hommes et aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 à 6 mois après, et d'arrêter l'hydroxycarbamide 3 à 6 mois avant une grossesse.
- L'allaitement est une contre-indication.

Précautions particulières

- L'hydroxycarbamide est potentiellement génotoxique et peut affecter la fertilité masculine (voir *rubrique "Grossesse et allaitement"*).

SIKLOS (Theravia)
hydroxycarbamide
compr. pellic.
60 x 100 mg R/ a 87,81 €

Liste des références

1. **Cloetens H. ; Van Cauwenbergh S. ; Calle P. ; Et al.**, *Guide de pratique clinique pour la prise en charge des urgences en première ligne de soins (contenu de la trousse d'urgence) (partie 2)*, ebpracticenet Groupe de travail Développement de Guides de pratique de Première ligne, 2022, www.worel.be
2. **BMJ Best Practice**, *Unstable angina>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000100/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-17)
3. **BMJ Best Practice**, *Transient ischaemic attack>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000090/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-16)
4. **Dolmans L.S. ; Hegeman L.F. ; Et al.**, *NHG-Standaard Beroerte*, NHG, 2022, https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/beroerte
5. **BMJ Best Practice**, *Ischemic stroke>Diagnosis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/1078/diagnosis-approach (consulté le 2014-01-15)
6. **Dynamed**, *Secondary Prevention of Coronary Artery Disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/secondary-prevention-of-coronary-artery-disease#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (consulté le 2024-01-15)
7. **Dynamed**, *Secondary Prevention of Stroke or Transient Ischemic Attack>Overview and*

Recommendations>Management, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/secondary-prevention-of-stroke-or-transient-ischemic-attack#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (consulté le 2024-01-15)

8. **Dynamed**, *Secondary Prevention of Coronary Artery Disease>Antiplatelets and Anticoagulants*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/secondary-prevention-of-coronary-artery-disease#GUID-DE764FE6-8B11-46D5-AE55-78F86672DA67 (consulté le 2024-01-15)
9. **BMJ Best Practice**, *Ischemic stroke>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000114/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-17)
10. **Dynamed**, *Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/aspirin-for-primary-prevention-of-cardiovascular-disease (consulté le 2024-06-17)
11. **Visseren Frank L J ; Mach François ; Smulders Yvo M ; Carballo David ; Koskinas Konstantinos C ; Bäck Maria ; Benetos Athanase ; Biffi Alessandro ; Boavida José-Manuel ; Capodanno Davide ; Cosyns Bernard ; Crawford Carolyn ; Davos Constantinos H ; Desormais Ileana ; Di Angelantonio Emanuele ; Franco Oscar H ; Halvorsen Sigrun ; Hobbs F D Richard ; Hollander Monika ; Jankowska Ewa A ; Michal Matthias ; Sacco Simona ; Sattar Naveed ; Tokgozoglu Lale ; Tonstad Serena ; Tsioufis Konstantinos P ; van Dis Ineke ; van Gelder Isabelle C ; Wanner Christoph ; Williams Bryan**, *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.*, Eur Heart J, 2021, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34458905
12. **BMJ Best Practice**, *Established atrial fibrillation>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1/management-approach (consulté le 2024-01-22)
13. **Dynamed**, *Thromboembolic prophylaxis in atrial fibrillation>Antiplatelet therapy>Comparative efficacy of antiplateletsor clopidogrel plus antiplatelets vs. anticoagulation*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/thromboembolic-prophylaxis-in-atrial-fibrillation#ANTICOAGULATION_VS__CLOPIDOGREL_PLUS_ASPIRIN (consulté le 2024-06-17)
14. **BMJ Best Practice**, *Pre-eclampsia>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/326/prevention (consulté le 2024-01-16)
15. **Dynamed**, *Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Toxicity*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/prevention-of-nsaid-induced-gastrointestinal-toxicity (consulté le 2024-03-18)
16. **Yuan JQ**, *Systematic Review With Meta-Analysis: The Gastrointestinal Benefits of COX-2 Selective Inhibitors With Concomitant Use of Low-Dose Aspirin.*, Aliment Pharmacol Ther, 2016
17. **Dynamed**, *Antiplatelet and Anticoagulant Drugs for Coronary Artery Disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/antiplatelet-and-anticoagulant-drugs-for-coronary-artery-disease (consulté le 2024-01-16)
18. **BMJ Best Practice**, *Non-ST-elevation myocardial infarction>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000113/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-17)
19. **Dynamed**, *Antiplatelet and Anticoagulant Drugs for Acute Coronary Syndromes> P2Y12 Inhibitors and Dual Antiplatelet Therapy (DAPT)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/antiplatelet-and-anticoagulant-drugs-for-acute-coronary-syndromes#GUID-11EB2CAF-EB3B-4D1C-BFD1-BB30F27D4B5F (consulté le 2024-01-16)
20. **Dynamed**, *Antiplatelet and Anticoagulant Drugs for Acute Coronary Syndromes>P2Y12 Inhibitors and Dual Antiplatelet Therapy (DAPT)>Comparative efficacy among P2Y12 inhibitors*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/antiplatelet-and-anticoagulant-drugs-for-acute-coronary-syndromes#GUID-11EB2CAF-EB3B-4D1C-BFD1-BB30F27D4B5F (consulté le 2024-01-16)
21. **Dynamed**, *Coronary Artery Disease (CAD)>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/coronary-artery-disease-cad#TREATMENT_OVERVIEW (consulté le 2024-01-16)
22. **Dynamed**, *Prosthetic heart valves>Antithrombotic prophylaxis*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/procedure/prosthetic-heart-valves#GUID-AB32138A-0F18-4776-8EF1-7A45E2C82ADB (consulté le 2024-06-06)

23. **Dynamed**, *Mitral stenosis>Management>Antithrombotic prophylaxis*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/mitral-stenosis#TOPIC_ZGK_DYM_GYB (consulté le 2024-06-06)
24. **Dynamed**, *Thromboembolic prophylaxis in atrial fibrillation>Direct Oral Coagulants (DOACs)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/thromboembolic-prophylaxis-in-atrial-fibrillation#GUID-F9C9C4AB-08A1-4031-B232-F4051BDB0A17 (consulté le 2024-06-06)
25. **BMJ Best Practice**, *New-onset atrial fibrillation>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000087/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-16)
26. **BMJ Best Practice**, *Chronic atrial fibrillation>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-22)
27. **BMJ Best Practice**, *Venous thromboembolism prophylaxis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1087/management-approach (consulté le 2024-06-06)
28. **Li M. ; Li J. ; Wang X. ; Hui X. ; Wang Q. ; Xie S. ; Yan P. ; Tian J. ; Li J. ; Xie P. ; Yang K. ; Yao L.** , *Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of pulmonary embolism*, Cochrane Database Syst Rev, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37057837
29. **Wang X. ; Ma Y. ; Hui X. ; Li M. ; Li J. ; Tian J. ; Wang Q. ; Yan P. ; Li J. ; Xie P. ; Yang K. ; Yao L.** , *Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of deep vein thrombosis*, Cochrane Database Syst Rev, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37058421
30. **BMJ Best Practice**, *Deep vein thrombosis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000112/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-22)
31. **BMJ Bes Practice**, *Antiphospholipid syndrome>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/469/management-approach (consulté le 2024-06-06)
32. **Massimo Franchini ; Daniele Focosi ; Marco Zaffanello ; Pier Mannuccio Mannucci**, *Efficacy and safety of tranexamic acid in acute haemorrhage*, BMJ, 2024, https://www.bmj.com/content/bmj/384/bmj-2023-075720.full.pdf
33. **BMJ Best Practice**, *Postpartum heamorrhage>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000329/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-04)
34. **BMJ Best Practice**, *Mild traumatic brain injury>Management>Recommendations*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000170/management-recommendations (consulté le 2024-06-04)
35. **BMJ Best Practice**, *Peptic ulcer disease>Management>Recommendations>Full recommendations>Actively bleeding ulcer*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000205/management-recommendations (consulté le 2024-06-04)
36. **Devereaux P.J. ; Marcucci Maura ; Painter Thomas W. ; Conen David ; Lomivorotov Vladimir ; Sessler Daniel I. ; Chan Matthew T.V. ; Borges Flavia K. ; Martínez-Zapata María J. ; Wang Chew-Yin ; Xavier Denis ; Ofori Sandra N. ; Wang Michael K. ; Efremov Sergey ; Landoni Giovanni ; Kleinlugtenbelt Ydo V. ; Szczeklik Wojciech ; Schmartz Denis ; Garg Amit X. ; Short Timothy G. ; Wittmann Maria ; Meyhoff Christian S. ; Amir Mohammed ; Torres David ; Patel Ameen ; Duceppe Emmanuelle ; Ruetzler Kurt ; Parlow Joel L. ; Tandon Vikas ; Fleischmann Edith ; Polanczyk Carisi A. ; Lamy Andre ; Astrakov Sergey V. ; Rao Mangala ; Wu William K.K. ; Bhatt Keyur ; de Nadal Miriam ; Likhvantsev Valery V. ; Paniagua Pilar ; Aguado Hector J. ; Whitlock Richard P. ; McGillion Michael H. ; Prystajecky Michael ; Vincent Jessica ; Eikelboom John ; Copland Ingrid ; Balasubramanian Kumar ; Turan Alparslan ; Bangdiwala Shrikant I. ; Stillo David ; Gross Peter L. ; Cafaro Teresa ; Alfonsi Pascal ; Roshanov Pavel S. ; Belley-Côté Emilie P. ; Spence Jessica ; Richards Toby ; VanHelder Tomas ; McIntyre William ; Guyatt Gordon ; Yusuf Salim ; Leslie Kate**, *Tranexamic Acid in Patients Undergoing Noncardiac Surgery*, N Engl J Med, 2022, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201171|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2201171?articleTools=true
37. **Den Exter P.**, *Tranexaminezuur bij cardio-thoracale chirurgie*, Ge-Bu, 2024
38. **BMJ Best Practice**, *Abnormal uterine bleeding>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/658/treatment-algorithm (consulté le 2024-06-04)
39. **Bofill Rodriguez Magdalena ; Dias Sofia ; Jordan Vanessa ; Lethaby Anne ; Lensen Sarah F ; Wise Michelle R**

; Wilkinson Jack ; Brown Julie ; Farquhar Cindy, *Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis.*, Cochrane Database Syst Rev, 2022, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35638592

40. **BMJ Best Practice**, *Anaemia of chronic disease>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/95/management-approach (consulté le 2024-05-30)
41. **Dynamed**, *Anemia of chronic kidney disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/anemia-of-chronic-kidney-disease (consulté le 2024-05-30)
42. **Dynamed**, *Anemia of cancer>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/anemia-of-cancer (consulté le 2024-05-30)
43. **BMJ Best Practice**, *Sickle cell anaemia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/100/management-approach (consulté le 2024-01-22)