



## 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.

#### 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 transurétrale 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 recommandations suivantes peuvent être données pour les différents antithrombotiques (source: *recommandations UZGent* et guideline du *Kennisinstituut Mondzorg*).
    - *Acide acétylsalicylique*
      - Patients à faible risque cardio-vasculaire: arrêter l'acide acétylsalicylique au moins 5 jours avant l'intervention.
      - Lorsqu'un traitement antiagrégant est strictement indiqué, 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 au moins 5 jours avant l'intervention.
      - Il n'existe pas suffisamment d'arguments pour recommander de passer temporairement à



- l'héparine.
- Reprendre le traitement 12-24 heures après l'intervention.
- *Inhibiteurs du récepteur P2Y (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 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 : 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 de passer temporairement à l'héparine.
  - Reprendre le traitement 12-24 heures après l'intervention.
- *Dipyridamole (plus disponible depuis novembre 2022)*
  - Si l'on décide d'interrompre la prise de dipyridamole, arrêter au moins 2 jours avant l'intervention.
  - Reprise du traitement après l'intervention : les données à ce sujet ne sont pas claires.
- *Héparines*
  - 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 du traitement.
  - Reprendre le traitement 12 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.
  - En cas d'interruption du traitement par antagoniste de la vitamine K:
    - interrompre l'acénocoumarol 4 jours avant l'intervention.
    - interrompre la phénprocoumone 7 jours avant l'intervention.
    - interrompre la warfarine 5 jours avant l'intervention.
  - En cas de relais préopératoire par héparine de bas poids moléculaire, celle-ci doit être initiée 3 jours avant l'intervention. La dernière dose doit être administrée au plus tard 24 heures avant l'intervention.
  - Reprendre le traitement 24 heures après l'intervention.
  - En cas de relais préopératoire par héparine: réinstaurer la première dose d'héparine 12 heures après l'intervention. Poursuivre l'héparinothérapie jusqu'à ce que l'INR thérapeutique soit à nouveau atteint.
- *Anticoagulants oraux directs*
  - 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 (ou 36 à 48 heures en cas d'insuffisance rénale sévère).
    - 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.
  - Etant 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 d'insuffisance rénale sévère et de risque hémorragique élevé; voir le RCP).
- Pas de remplacement temporaire par une héparine de bas poids moléculaire.
- 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 thiényridines (clopidogrel, prasugrel et ticlopidine)
- les inhibiteurs réversibles du récepteur P2Y (cangrélor, ticagrélor)
- le dipyridamole
- 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 A<sub>2</sub>, 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 aiguë* d'un syndrome coronarien aigu, d'un AIT ou d'un AVC mineur, et phase aiguë d'un AVC grave après avoir exclu une hémorragie: une dose de charge unique de 160-300 mg d'acide acétylsalicylique (forme non gastro-résistante) doit être administrée aussi rapidement que possible, suivie de 80-100 mg par jour, éventuellement en association avec un inhibiteur du récepteur P2Y (voir 2.1.1.2.).
- 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) reste le premier choix. Après la pose d'un stent, un inhibiteur du récepteur P2Y y est associé (voir 2.1.1.2.).
- En prévention cardio-vasculaire *primaire*, l'acide acétylsalicylique n'a pas de place, même chez les patients diabétiques [voir Folia d'avril 2019].
- *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. L'association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel est moins efficace que les anticoagulants oraux et s'accompagne d'un risque hémorragique aussi élevé. Elle n'a donc qu'une place très limitée dans la fibrillation auriculaire lorsque les anticoagulants oraux sont contre-indiqués, ou ne sont pas souhaitables pour d'autres raisons, chez des patients à faible risque hémorragique.
- *Douleur et fièvre*: la place de l'acide acétylsalicylique est très limitée. Le rapport bénéfice/risque dans ces indications est moins favorable que celui du paracétamol (voir 8.1.).
- Chez les femmes enceintes à haut risque de pré-éclampsie, l'acide acétylsalicylique à faible dose (< 100 mg p.j.) est utilisé à titre préventif (voir rubrique "Grossesse et allaitement"). 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.
- 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 centrales 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 de 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 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, 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.
- 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 300 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 de l'accident vasculaire cérébral ischémique (après avoir exclu une hémorragie cérébrale): première dose de 160 à 300 mg, suivie de 80 à 100 mg par jour.
- Prévention: 80 à 100 mg par jour.

### 2.1.1.2. Inhibiteurs du récepteur P2Y

#### 2.1.1.2.1. Thiénoxyridines

Le clopidogrel, le prasugrel et la ticlopidine sont des inhibiteurs irréversibles du récepteur P2Y 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 n'a qu'une place limitée dans la prévention cardio-vasculaire secondaire. Il est surtout utilisé lorsque l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué ou n'est pas toléré, mais il n'a pas été étudié spécifiquement dans ces populations.
- Le clopidogrel et le prasugrel ont une place en phase aiguë d'un syndrome coronarien.
- Le clopidogrel et le prasugrel, en association à l'acide acétylsalicylique, ont une place après la mise en place d'un stent (3-6 mois) et après un syndrome coronarien aigu (généralement 12 mois). Passé ce délai, il n'est pas prouvé que le bénéfice éventuel l'emporte sur le risque hémorragique accru. 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).
- L'association clopidogrel + acide acétylsalicylique est proposée en post-AVC [voir Folia de juillet 2019].
- 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. Elle n'a donc qu'une place très limitée dans la fibrillation auriculaire: lorsque les anticoagulants oraux sont contre-indiqués ou ne sont pas souhaitables pour d'autres raisons chez des patients à faible risque hémorragique.
- La ticlopidine n'a qu'une place très limitée, notamment en raison de ses effets indésirables hématologiques.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Clopidogrel:



- en monothérapie:
  - 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;
  - fibrillation auriculaire: prévention des événements thromboemboliques artériels chez les patients à faible risque hémorragique qui ne peuvent être traités par un anticoagulant oral.
- Prasugrel (toujours en association à l'acide acétylsalicylique): syndrome coronarien aigu avec angioplastie coronaire percutanée.
- Ticlopidine: prévention des événements thromboemboliques artérielles, p.ex. en cas d'angioplastie coronaire et périphérique, et dans certains types d'hémodialyse.

## 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.

## Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association des thiényopyridines 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'ésooméprazole 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 concomitamment avec 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.
- Ticlopidine: un contrôle régulier de la formule sanguine est nécessaire.

### 2.1.1.2.2. Inhibiteurs réversibles du récepteur P2Y

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.



## Positionnement

- La place du ticagrélol par rapport aux autres antiagrégants dans la prise en charge de la maladie coronarienne n'est pas claire. Il a principalement été étudié dans le syndrome coronarien aigu avec stent.
- Le cangrélol est administré par voie intraveineuse et constitue donc une alternative aux inhibiteurs du récepteur P2Y 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 cangrélol n'est pas plus efficace et il est beaucoup plus coûteux [voir *Folia de mars 2019*].

## Indications (synthèse du RCP)

- Cangrélol: 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 avant cette intervention et chez qui la voie orale d'un tel traitement n'est ni faisable, ni souhaitable.
- Ticagrélol: prévention des événements 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.
- Cangrélol: aussi antécédent d'AVC ou d'AIT.
- Ticagrélol: 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.
- Ticagrélol: aussi céphalées, hyperuricémie.

## 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 noradréline (IRSN).
- Le cangrélol ne doit pas être administré en même temps que le clopidogrel parce que le cangrélol diminue l'effet anti-plaquettaire du clopidogrel.
- Le ticagrélol 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.



### 2.1.1.3. Dipyridamole

Le dipyridamole inhibe la recapture de l'adénosine dans les plaquettes et inhibe ainsi l'agrégation plaquettaire. Le dipyridamole n'est plus disponible depuis novembre 2022.

#### Positionnement

- En ce qui concerne le dipyridamole en monothérapie, les preuves d'efficacité dans la prévention cardiovasculaire sont très faibles.
- Dans certaines études, en prévention secondaire après un AIT ou un AVC, l'association (fixe) dipyridamole + acide acétylsalicylique s'est avérée plus efficace que l'acide acétylsalicylique en monothérapie [voir *Folia de juin 2017* et *Fiche de transparence "AVC: prévention secondaire"*]. Ces études portaient sur le dipyridamole à libération modifiée. Concernant l'association dipyridamole à libération normale + acide acétylsalicylique, les données limitées ne montrent aucun bénéfice par rapport à l'acide acétylsalicylique seul.
- L'angine de poitrine n'est pas une indication.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Prévention des complications thromboemboliques chez les patients porteurs de prothèses valvulaires, en association à un antagoniste de la vitamine K.

#### Effets indésirables

- Hémorragie.
- Troubles gastro-intestinaux, céphalées, bouffées de chaleur, hypotension.

#### Interactions

- Risque accru d'hémorragie en cas de prise de plusieurs antithrombotiques ou d'association du dipyridamole 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 de l'effet de l'adénosine par le dipyridamole: une diminution de la dose d'adénosine s'impose.

#### 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.

### 2.1.1.4. Époprosténol

L'époprosténol est une prostaglandine naturelle (PGI<sub>2</sub>), 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)

- En cas d'hémodialyse avec un risque hémorragique élevé, à la place de l'héparine.
- Hypertension pulmonaire.

#### Contre-indications

- Dysfonction ventriculaire gauche sévère.

#### Effets indésirables

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





- Hypotension, brady- et tachycardie.

## 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).

### 2.1.1.5. Antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa

Léptifibatide et le tirofiban sont des antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa qui interviennent dans l'agrégation plaquettaire.

## 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.

## 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.

## 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).

### 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 doivent toujours être mis en balance avec le risque hémorragique.
- *Prévention et traitement de la thromboembolie artérielle:*
  - Traitement en phase aiguë d'un syndrome coronarien aigu (certains anticoagulants par voie parentérale)
  - Prévention chez les patients porteurs de prothèses valvulaires et en cas de valvulopathie cardiaque: chez les porteurs de valves mécaniques et en cas de sténose mitrale modérée à sévère, les AOD sont



contre-indiqués et les antagonistes de la vitamine K restent la seule option. L'utilisation d'AOD est également déconseillée pendant les 3 premiers mois suivant la pose d'une bioprothèse valvulaire. Chez les patients souffrant d'une valvulopathie autre qu'une sténose mitrale, ou 3 mois après la pose d'une bioprothèse valvulaire, les AOD sont considérés, dans les guidelines les plus récents, comme une bonne alternative aux antagonistes de la vitamine K lorsqu'une anticoagulation est indiquée.

- 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.). Des antagonistes de la vitamine K et des AOD peuvent être utilisés, leur profil d'efficacité et d'innocuité est similaire [voir *Folia de janvier 2017*, *Folia de janvier 2020* et *Fiche de transparence "Fibrillation auriculaire"*]. Différentes échelles permettent d'évaluer le risque thromboembolique dans la FA, dont le score CHADS-VASc, fréquemment utilisé [voir *Folia de mars 2012*]; pour évaluer le risque hémorragique, le score HAS-BLED est souvent utilisé.
- 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). En ce qui concerne la prévention dans les situations associées à un moindre risque (p.ex. patients alités), il convient d'évaluer le rapport bénéfice/risque.
- Pour le *traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire*, on utilise des héparines de bas poids moléculaire ou des anticoagulants oraux directs (AOD): leur efficacité et leur innocuité sont comparables. Pour la poursuite du traitement pendant quelques mois, on a recours aux antagonistes de la vitamine K ou aux AOD.
- Le fait de ne pas pouvoir surveiller un traitement par AOD (surtout chez les patients insuffisants rénaux), l'absence d'antidote pour certains et le coût beaucoup plus élevé doivent être mis en balance avec la plus grande facilité d'utilisation des AOD par rapport aux antagonistes de la vitamine K [voir *Folia de janvier 2017* et *Folia de janvier 2020*].
- L'héparine non fractionnée (classique) est encore utilisée pour une anticoagulation aiguë dans certains cas (p.ex. instabilité hémodynamique, risque très élevé de saignement, insuffisance rénale sévère).
- La place du danaparoiide, du fondaparinux et de la bivaluridine est limitée aux situations aiguës.

### 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.

<p>AUGMENTATION OU DIMINUTION DE L'EFFET</p> <p>A été décrite avec les classes et les médicaments suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Antirétroviraux contre le VIH (voir <a href="http://www.hiv-druginteractions.org">www.hiv-druginteractions.org</a>)</li><li>• Médicaments antitumoraux (voir <a href="http://www.cancer-druginteractions.org">www.cancer-druginteractions.org</a>)</li><li>• Médicaments de l'hépatite C chronique (voir <a href="http://www.hep-druginteractions.org">www.hep-druginteractions.org</a>)</li><li>• Phénytoïne</li></ul>
<p>AUGMENTATION DE L'EFFET</p> <p>A été décrite avec les classes et les médicaments suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Acide acétylsalicylique</li></ul>



- Acides gras oméga-3 (surtout à fortes doses)
- A/NS
- Amiodarone
- *Androgènes et stéroïdes anabolisants*
- *Antibiotiques*
- *Autres antithrombotiques (antiagrégants, anticoagulants, thrombolytiques)*
- Bézafibrate
- Capécitabine
- *Céphalosporines (surtout la céfazoline)*
- Cimétidine
- Ciprofibrate
- *Corticostéroïdes (en cas d'utilisation systémique de fortes doses)*
- Co-trimoxazole
- Déférasirox
- Disulfirame
- Fénofibrate
- Fluconazole
- Fluorouracil
- *ISRS et IRSN*
- Itraconazole
- Léflunomide
- Lévothyroxine
- Métronidazole (probablement aussi avec l'ornidazole et le tinidazole)
- Miconazole (toutes les formes d'administration)
- Noscapine
- Orlistat
- Piroxicam
- Propafénone
- *Statines (surtout la fluvastatine et la rosuvastatine)*
- Sulfaméthoxazole
- Tamoxifène
- Tégafor
- Tibolone
- Voriconazole
- Vortioxétine

#### DIMINUTION DE L'EFFET

A été décrite avec les substances suivantes:

- Aprépitant
- Azathioprine
- Bosentan
- Carbamazépine
- Colestipol
- 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.
- Les antagonistes de la vitamine K restent la seule option chez les porteurs de valves mécaniques, dans les 3 premiers mois suivant la pose d'une bioprothèse valvulaire et chez les patients atteints de FA avec une sténose mitrale modérée à sévère.
- Les antagonistes de la vitamine K restent aussi un bon choix chez de nombreux patients lorsqu'une anticoagulation orale prolongée est souhaitée [voir *Folia de janvier 2017* et *Folia de janvier 2020*]. Ceci vaut particulièrement en cas d'insuffisance rénale et chez les personnes âgées vulnérables polypathologiques. 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.
- **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

- **Chez la femme enceinte, les antagonistes de la vitamine K sont contre-indiqués: il existe un effet**



**térotogène pendant le premier trimestre et un risque accru d'hémorragies chez le nouveau-né en cas d'administration en fin de grossesse; les héparines de bas poids moléculaire sont à préférer.**

## 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, certains produits à base de plantes et certaines denrées alimentaires 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).
- 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 1c. 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 [voir *Folia de février 2009*]. 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 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  $\leq 3,0$  (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  $\leq 3,0$  (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  $\leq$  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.
- 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.

### 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.*
- La place du rivaroxaban à faible dose, associé à l'acide acétylsalicylique, dans la prévention cardiovasculaire secondaire chez les patients atteints de coronaropathie et/ou d'artériopathie périphérique, n'est pas claire. 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 chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque;
    - 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 chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque;
    - traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire après un traitement anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours.
  - Chez l'enfant:
    - traitement et prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux (ETEVE), après un traitement anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours.
- Edoxaban:
  - Chez l'adulte:



- prévention thromboembolique dans la FA non valvulaire chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque;
- traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire après un traitement anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours.
- 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 chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque;
    - traitement et prévention secondaire de la TVP et de l'embolie pulmonaire.
    - Faible dose:
      - 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 récurrences d'événements thromboemboliques veineux (ETE), après un traitement anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours.

## 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.
- Usage déconseillé chez les patients ayant des antécédents de thrombose et atteints du syndrome des antiphospholipides, le risque de récurrence 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).
- Dabigatran: aussi insuffisance rénale sévère (chez les enfants: DFGe < 50 ml/min/1,73m).

## 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

- On dispose de très peu de données quant à un éventuel effet néfaste de ces médicaments pendant la grossesse et l'allaitement; la plus grande prudence est de rigueur.

## 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).
- 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).*

- Lédoxaban 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 routine de l'effet du traitement anticoagulant n'est pas possible actuellement.
- 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.
- Le rivaroxaban doit être pris avec des aliments, en particulier aux doses  $\geq 15$  mg, pour optimiser sa biodisponibilité.

### **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.*
- Les héparines non fractionnées (classiques) sont de moins en moins utilisées dans la prévention thromboembolique veineuse.
- Les héparines non fractionnées (classiques) sont encore utilisées pour une 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.
- Thrombopénie et antécédents de thrombopénie induite par l'héparine.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).

## Effets indésirables

- Hémorragie.
- Thrombopénie: fréquent (même dans les semaines qui suivent l'arrêt du traitement), hyperkaliémie (*voir Intro.6.2.7.*), augmentation transitoire des enzymes hépatiques.
- Rare: réactions allergiques; en cas d'utilisation prolongée: ostéoporose et alopecie 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 noradréline (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.*).

### 2.1.2.2.1.2. Héparines de bas poids moléculaire

## Positionnement

- *Voir 2.1.2.*
- Les héparines de bas poids moléculaire ont une longue demi-vie et une biodisponibilité élevée.
- 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.
- En remplacement des antagonistes de la vitamine K pendant la grossesse ou en cas d'intervention avec un risque hémorragique élevé.
- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle dans l'hémodialyse.

## Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Thrombopénie et antécédents de thrombopénie induite par l'héparine.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Nadroparine: aussi insuffisance rénale sévère (RCP).

## Effets indésirables

- Hémorragie.
- Thrombopénie: fréquent, mais risque plus faible qu'avec les héparines non fractionnées; 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 alopecie 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 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 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).
- 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.
- Un suivi clinique minutieux est recommandé en cas d'insuffisance rénale et chez les patients extrêmement maigres.
- 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.
- La durée de traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire est généralement de 10 jours, après quoi le traitement est poursuivi par un antagoniste de la vitamine K ou un AOD.

### 2.1.2.2.1.3. Héparinoïdes

Le danaparoiide 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 et risque accru d'hémorragie.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie (RCP).

## Effets indésirables

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

## 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.

### 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**

- On dispose de très peu de données quant à un éventuel effet néfaste de la bivalirudine pendant la grossesse; la plus grande prudence est de rigueur.

### **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.

### **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'hémorragie.
- Endocardite bactérienne.

### **Effets indésirables**

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



## 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

- 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.

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

## 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).

### 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.
- Risque de transmission d'infections comme avec tous les dérivés du sang.
- Rare: thrombopénie.

## 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).

## 2.1.3. Thrombolytiques

Les thrombolytiques permettent de dissoudre des thrombi récents en transformant le plasminogène en plasmine qui exerce une activité fibrinolytique.



## Indications (synthèse du RCP)

- Altéplase: infarctus aigu du myocarde, embolie pulmonaire, AVC ischémique.
- Ténecteplase: infarctus aigu du myocarde.
- Urokinase: embolie pulmonaire, thrombose artérielle ou veineuse.

## Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- Endocardite bactérienne, péricardite.
- 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.

## 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).

### 2.1.4. Autres antithrombotiques

Le caplacizumab est un anticorps monoclonal qui inhibe l'aggrégation plaquettaire en cas de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis, en se liant spécifiquement au facteur de von Willebrandt.

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: 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.

## 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).



## 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 d 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 5.5.5.*): 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 sont indiqués en cas d'hémorragies liées à une carence en ceux-ci. 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'efmoroctocog alfa, le lonoctocog alfa, le moroctocog alfa, le simoctocog alfa, le turoctocog alfa et le susoctocog alfa 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.

### Indications (synthèse du RCP)

- Traitement et prophylaxie des hémorragies liées à une carence congénitale en facteurs de coagulation ou (pour certains produits) liées à une hémophilie acquise.

### 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.
- Risque de transmission d'infections avec les dérivés du sang.
- Risque d'apparition d'anticorps neutralisants.
- Emicizumab: arthralgies, céphalées, diarrhée, myalgie et pyrexie; microangiopathie thrombotique et thromboembolie.



## Grossesse et allaitement

- Emicizumab: les femmes en âge de procréer doivent recevoir une contraception efficace jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.

### 2.2.2. Antifibrinolytiques

#### Positionnement

- Toute utilisation d'antifibrinolytiques en prévention d'hémorragies nécessite une évaluation du rapport bénéfique/risque. L'administration continue ou l'utilisation chez les patients à risque accru de thrombose n'est pas recommandée.

#### 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 (prostatectomie, amygdalectomie, extraction 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 ou antécédents de telles affections.
- Antécédents de convulsions.
- Acide tranexamique: insuffisance rénale sévère.

#### Effets indésirables

- Thrombose artérielle ou veineuse susceptible de survenir dans n'importe quel site.
- Acide tranexamique: insuffisance rénale aiguë, effets indésirables gastro-intestinaux, formation de thrombus au niveau de l'uretère ou de la vessie en cas de saignement au niveau des voies urinaires; rare: troubles visuels et altération de la vision des couleurs.
- Aprotinine: choc anaphylactique, insuffisance rénale aiguë et aggravation d'une atteinte rénale préexistante, thrombose, ischémie.

#### Interactions

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

### 2.2.3. Étamsylate

#### Positionnement

- L'étamsylate, un hémostatique aspécifique, est utilisé sans beaucoup d'arguments dans des hémorragies sans origine précise. En présence d'une hémorragie, il faut d'abord chercher à en découvrir l'origine.

#### Effets indésirables

- Céphalées, rash, hyperthermie.
- Administration orale: aussi troubles gastro-intestinaux.
- Administration intraveineuse: aussi hypotension.

### 2.2.4. Préparations à usage local

#### Positionnement

- Ces préparations sont proposées pour favoriser l'hémostase et la cicatrisation, p.ex. lors d'interventions





chirurgicales. On ne dispose pas de preuves d'efficacité sur des critères d'évaluation cliniques.

### **Effets indésirables**

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

## **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 (*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 ou en acide folique, et dans le traitement de l'anémie pernicieuse.

### **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.
- Avatrombopag: aussi thrombocytopenie sévère associée à une maladie hépatique chronique, en prévision d'une procédure invasive.
- Eltrombopag: aussi thrombocytopenie en cas d'hépatite C chronique, anémie aplastique sévère réfractaire aux autres traitements.

#### **Effets indésirables**

- Thromboembolie en cas d'augmentation exagérée du nombre de thrombocytes.
- Hémorragie à l'arrêt du traitement.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Eltrombopag: aussi hépatotoxicité.
- Romiplostim: aussi infections respiratoires.

#### **Interactions**

- L'avatrombopag est un substrat du CYP3A4 et du CYP2C9 (*voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.*).

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

Il s'agit des *Granulocyte colony-stimulating factors* (G-CSF), et du plérixafor qui est un inhibiteur des molécules d'adhésion des cellules souches.

#### **Positionnement**

- Les G-CSF sont utilisés pour combattre la neutropénie induite par un traitement cytostatique ou immunosuppresseur, mais aussi dans certains cas de neutropénie idiopathique ou congénitale. L'objectif



est entre autres de limiter le risque et la durée des infections en augmentant le nombre de neutrophiles.

- Ils sont aussi utilisés pour la collecte de cellules souches hématopoïétiques dans la transplantation de moelle osseuse.
- Le plérixafor est utilisé, en association avec des G-CSF, pour la mobilisation des cellules souches du sang périphérique en cas d'autogreffe de moelle osseuse.

### **Effets indésirables**

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

### **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.

### **2.3.4. Hydroxycarbamide**

#### **Positionnement**

- L'hydroxycarbamide est à réserver aux formes graves de drépanocytose (*voir Folia de juillet 2017*).
- L'hydroxycarbamide est aussi utilisé comme antitumoral (*voir 13.1.2.4*).

#### **Indications (synthèse du RCP)**

- Prévention des crises vaso-occlusives douloureuses dans la drépanocytose (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.
- Ulcères et autres troubles cutanéomuqueux.
- Un risque d'affection maligne secondaire ne peut être exclu.

#### **Grossesse et allaitement**

- Il est recommandé d'arrêter l'hydroxycarbamide 3 à 6 mois avant une grossesse.
- L'allaitement est une contre-indication.