

**HEPARINE, DERIVES HEPARINIQUES ET ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K
MANIEMENT, SURVEILLANCE BIOLOGIQUE,
GESTION DES COMPLICATIONS**

Mise au point, pour la commission pharmacologie et thérapeutique du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) :

Isabelle Gouin-Thibault (Hémostase/Hématologie Biologique, Paris) Thomas Lecompte (Hématologie-HUG, Suisse), Pierre Sié (Hémostase/Hématologie Biologique, Toulouse), Virginie Siguret (Hémostase/Hématologie Biologique, Paris)

Relecture pour la commission pharmacologie et thérapeutique du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) : Nadine Azjenberg (Hémostase/Hématologie Biologique, Paris), Delphine Borgel (Hémostase/Hématologie Biologique, Paris), Emmanuel De Maistre (Hémostase/Hématologie Biologique, Dijon), Valérie Eschwege (Hémostase/Hématologie Biologique, Nancy) , Claire Flaujac (Hémostase/Hématologie Biologique, Paris), Pascale Gaussem (Hémostase/Hématologie Biologique, Paris), Yves Gruel (Hémostase/Hématologie Biologique, Tours), Silvy Laporte (Pharmacologie, Saint-Etienne), Dominique Lasne (Hémostase/Hématologie Biologique, Paris), Patrick Mismetti (Pharmacologie Clinique, Saint-Etienne), Pierre-Emmanuel Morange (Hémostase/Hématologie Biologique, Marseille), Philippe Nguyen (Hémostase/Hématologie Biologique, Reims), Eric Pautas (Médecine Interne-Gériatrie, Paris), Gilles Pernod (Médecine vasculaire, Grenoble).

Les dérivés hépariniques et les antagonistes de la vitamine K (AVK) sont indiqués dans la prévention et le traitement des pathologies thrombo-emboliques veineuses, ainsi qu'en prévention des embolies en cas de cardiopathie emboligène. Ces médicaments sont difficiles à manier du fait d'une marge thérapeutique étroite et d'une grande variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse au traitement rendant nécessaire une surveillance biologique régulière, particulièrement pour les AVK et l'héparine non fractionnée (HNF). Dans cette revue sont rappelées les grandes lignes du maniement et de la surveillance biologique des dérivés hépariniques et des AVK. L'utilisation des anticoagulants dans des populations particulières telles que les femmes enceintes et les enfants n'est pas abordée dans ce chapitre.

I. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

I.1. Héparine non fractionnée, héparines de bas poids moléculaire, danaparoïde sodique, fondaparinux

L'héparine dite « non fractionnée », extraite à partir de muqueuse intestinale de porc, est un mélange hétérogène de chaînes mucopolysaccharidiques diversement sulfatées de masse moléculaire (MM) allant de 2000 à 30000 Da (MM moyenne 15000 Da). Les dérivés hépariniques dits de bas poids moléculaire (HBPM) sont obtenus par dépolymérisation chimique ou enzymatique de l'HNF, avec des procédés différents selon les fabricants, dont résultent des préparations contenant un mélange de chaînes de longueur variable (MM moyenne < 8000 Da) selon les molécules : enoxaparine (Lovenox®), dalteparine (Fragmine®), nadroparine (Fraxiparine ®, Fraxodi®), tinzaparine (Innohep®) [1]. En fonction des préparations, il existe une proportion différente de chaînes dites « courtes » (< 5400 Da) et de chaînes dites « longues » (\geq 5400 Da), ce qui explique des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques propres à chaque spécialité. En particulier, les chaînes longues sont éliminées à la fois par le rein et le système des phagocytes mononucléés, tandis que les chaînes courtes sont exclusivement éliminées par voie rénale. La demi-vie de l'HNF varie de 30 à 150 min en fonction de la dose administrée [1]. Quant aux HBPM, leur demi-vie d'élimination ne dépend de la dose et est de l'ordre de 3 à 6 h après injection SC [1]. Le danaparoïde sodique est un héparinoïde de faible masse moléculaire (MM 6000 Da) constitué d'un mélange de sulfate d'héparane (84%), sulfate de dermatane (12%) et sulfate de chondroïtine (4%). Il est éliminé principalement par voie rénale et la demi-vie d'élimination de l'activité anti-Xa est longue (environ 25 h).

Plus récemment mis sur le marché, le fondaparinux sodique (MM 1728 Da) est entièrement obtenu par synthèse chimique et mime le pentasaccharide naturel, support de l'activité

antithrombotique des dérivés hépariniques. Son élimination est exclusivement rénale. Sa demi-vie est longue (15 h environ).

Tous ces dérivés hépariniques sont des anticoagulants dits « indirects » car ils exercent leur activité anticoagulante *via* l'antithrombine, grâce à leur motif pentasaccharidique de liaison à cet inhibiteur de la coagulation. Ainsi, ils potentialisent de plusieurs centaines de fois le pouvoir inhibiteur physiologique de l'antithrombine vis à vis de facteurs activés de la coagulation, parmi lesquels le facteur X activé (FXa) et le facteur II activé (thrombine), en proportion variable. Il en résulte *in vivo* une diminution de la génération de thrombine, enzyme clef de la transformation du fibrinogène en fibrine. A noter que l'inhibition de la thrombine nécessite une longueur minimale de chaîne d'héparine (5400 Da) alors que l'inhibition du facteur Xa peut s'exercer quelle que soit la longueur de la chaîne. L'HNF, compte tenu de la présence d'une proportion importante de longues chaînes, a par convention un rapport anti-Xa/anti-IIa égal à 1. Les HBPM ont toutes une activité anti-Xa supérieure à l'activité anti-IIa (anti-Xa/anti-IIa > 1,5), mais selon la proportion de longues chaînes, le rapport varie de 1,8 à 3,6 selon les spécialités. Le fondaparinux a quant à lui une activité anti-Xa exclusive : c'est un anticoagulant indirect dit « sélectif ». Le danaparoïde a un rapport anti-Xa/anti-IIa de 22.

L'HNF et le danaparoïde sont administrés par voie IV ou SC ; les HBPM et le fondaparinux sont administrés par voie SC (sauf quelques situations particulières).

I.2. Les antagonistes de la vitamine K

Les AVK appartiennent à deux familles chimiques : coumariniques et indane-diones. Les dérivés coumariniques comprennent l'acénocoumarol (Sintrom[®]) à demi-vie courte (8-9 h), la warfarine (Coumadine[®]) et la phenprocoumone (Marcoumar[®]) à demi-vie longue (35-45 h et 140 h, respectivement). Les coumariniques sont métabolisés dans l'hépatocyte, principalement par une monooxygénase, l'isoforme 2C9 du cytochrome P450 (CYP2C9), avant d'être éliminés sous la forme de métabolites inactifs dans la bile et les urines [2]. Contrairement à la warfarine, qui est l'AVK de référence dans tous les essais internationaux, la fluindione (Préviscan[®]), indane-dione à demi-vie longue (30 h), n'a fait l'objet que de rares études et n'est utilisée qu'en France. Son métabolisme hépatique n'est pas connu précisément.

Le traitement par AVK conduit à la synthèse de facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (II, VII, IX et X) hypo- γ -carboxylés inactifs appelés PIVKA (protein induced by vitamin K antagonists) [2]. A l'état physiologique, la γ -carboxylation des résidus acides

glutamiques appartenant au domaine « Gla » des facteurs vitamine K dépendants est une étape de maturation post-traductionnelle essentielle, permettant la liaison des facteurs, en présence des ions calcium, aux phospholipides anioniques des membranes cellulaires et notamment des plaquettes activées. Les AVK agissent par inhibition de la vitamine K époxyde réductase (VKORC1) qui intervient dans le cycle de régénération de la vitamine K. Les polymorphismes de *CYP2C9* impliqués dans le métabolisme des dérivés coumariniques et surtout ceux de *VKORC1*, cible des AVK, permettent d'expliquer 30 à 50% de la variabilité inter-individuelle de la dose à l'équilibre des patients traités par AVK [3].

II. MANIEMENT ET SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

En 2009, ont été publiées des recommandations de bonne pratique des traitements anticoagulants en prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine, dans lesquelles sont détaillées les indications et les posologies [4] ; ces points ne sont donc pas repris en détail dans ce chapitre. Le danaparoïde sodique n'étant indiqué qu'en cas de thrombopénie induite par l'héparine, il n'est pas abordé dans ce chapitre.

Pour la prévention des accidents thromboemboliques veineux en milieu chirurgical ou en milieu médical, les molécules disponibles en France et leurs schémas posologiques sont listés dans le Tableau 1. La surveillance biologique des traitements à dose préventive ne présente pas d'intérêt démontré pour la prise en charge des patients, même ceux à risque hémorragique plus élevé tels que les patients insuffisants rénaux, âgés ou de petit poids. Ainsi, la surveillance des traitements anticoagulants hépariniques ne concerne que les traitements à dose dite curative (phase aiguë de la pathologie thrombo-embolique).

II.1. Bilan pré-thérapeutique

Le bilan biologique prélevé idéalement avant l'instauration d'un traitement anticoagulant à dose préventive ou curative comprend au minimum un hémogramme, une étude de la coagulation (TP, TCA) à la recherche d'une anomalie, comme l'hypovitaminose K, l'insuffisance hépatique, ou la présence d'un anticoagulant lupique, ainsi qu'une détermination de la créatininémie afin d'évaluer la clairance de la créatinine (ClCr) à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault en l'absence de déshydratation aiguë. Avant toute prescription de dérivé héparinique, l'évaluation de la fonction rénale par la formule de Cockcroft et Gault doit être systématique après l'âge de 75 ans comme le recommande actuellement l'ANSM, anciennement Afssaps [4]. Même si d'autres formules sont désormais recommandées pour l'évaluation du débit de filtration glomérulaire telles que, MDRD ou CKD-EPI, c'est la formule de Cockcroft qui a été utilisée dans la très grande majorité des

essais cliniques menés avec les anticoagulants, notamment comme critère de sélection des patients. Au delà de 75 ans, des discordances importantes sont observées, les valeurs de CrCl calculées avec la formule MDRD étant systématiquement plus élevées que celles obtenues avec la formule de Cockcroft [5]. Ainsi, chez le sujet âgé de plus de 75 ans, l'utilisation de MDRD peut conduire à la sous-estimation de la prévalence de l'insuffisance rénale sévère ($CrCl < 30\text{mL/min}$).

II.2 Etapes pré-analytiques, horaires de prélèvement.

Le respect des recommandations pré-analytiques est fondamental et conditionne l'interprétation des résultats d'examens d'hémostase [6]. Concernant le choix du tube de prélèvement, l'anticoagulant de référence est le citrate trisodique. La concentration recommandée est de 0,105 M (3,13%) à 0,109 M (3,2%) avec une centrifugation dans l'heure suivant le prélèvement [7]. Une attention particulière doit être portée aux prélèvements pour les patients traités par les dérivés hépariniques, en raison du risque d'activation des plaquettes lors du délai entre le prélèvement et la centrifugation, qui peut conduire à une neutralisation de l'héparine par fixation au facteur 4 plaquettaire, et une sous-estimation de l'activité anti-Xa. Le prélèvement peut alors être collecté dans un tube contenant le mélange CTAD (citrate 0,109 M, théophylline, adénosine et dipyridamole) qui permet d'allonger le délai acceptable entre le prélèvement et la centrifugation à 4 h [7].

La plus grande rigueur est aussi requise dans les horaires de prélèvement et d'injection, particulièrement en ambulatoire (cf *infra*) (Tableaux 2 et 3).

L'HNF peut être administrée soit en perfusion IV continue, soit en 2 à 3 injections SC/jour. Le prélèvement pour juger de l'efficacité du traitement est fait à n'importe quel moment en cas de perfusion IV, de préférence 4 à 6 h après chaque changement posologique [1]. En cas d'administration par voie SC (Calciparine[®]), le prélèvement doit être réalisé à mi-temps entre 2 injections (soit 6 h après l'injection pour les schémas en 2 injections/jour et 4 h après l'injection pour les schémas en 3 injections/jour) (Tableau 2) [1,6].

Pour les traitements par HBPM ou fondaparinux, dont la surveillance ne concerne que des cas particuliers (cf *infra*), les activités anti-Xa doivent être mesurées au pic maximal d'activité, c'est à dire 2 à 3 h après l'injection pour le fondaparinux, 3 à 4 h après l'injection pour les HBPM en deux injections quotidiennes, 4 à 6 h après l'injection pour les HBPM en mono-injection (Tableau 3).

II.3. Traitement par HNF

Chez un patient présentant une pathologie thrombo-embolique à la phase aiguë, l'objectif thérapeutique est d'obtenir une anticoagulation adéquate, jugée par des tests de laboratoire, dès les premières heures de traitement. La grande variabilité intra- et inter-individuelle de l'effet anticoagulant de l'HNF oblige, pour chaque patient traité à dose curative, à adapter les doses en fonction des résultats de l'activité anti-Xa et/ou du TCA, en respectant les heures de prélèvement par rapport à celles d'injection (*cf supra* et Tableau 2). La dose adéquate est d'autant plus rapidement atteinte qu'un bolus initial IV (80 UI/kg) est injecté [1]. Cette règle s'étend aux patients âgés chez lesquels le bolus IV sera adapté à 50 UI/kg [8]. En IV (seringue électrique), une dose initiale de 20 UI/kg/h (correspondant à une dose d'environ 500 UI/kg par 24h) est préconisée [4, 9]. En cas d'utilisation de l'HNF en SC, il est préconisé d'administrer la dose de 500 UI/kg par 24h répartie en 2 ou 3 injections par jour (sans dépasser 0,8 mL par injection). En l'absence de bolus, une autre possibilité est pour la première injection, d'administrer une dose SC de 333 UI/kg [1,4].

La surveillance biologique permettant l'adaptation des doses d'héparine peut se faire par la mesure de l'activité anti-Xa et/ou celle du TCA. La mesure de l'activité anti-Xa plasmatique par méthode amidolytique présente l'avantage d'évaluer spécifiquement *in vitro* l'activité inhibitrice d'un plasma contenant des chaînes d'héparine vis à vis de facteur Xa exogène [6]. Ce test pharmacodynamique, improprement appelé « héparinémie », peut être utilisé pour la surveillance de tous les dérivés hépariniques mais avec des calibrations spécifiques pour les HBPM, l'HNF ou le fondaparinux. L'intérêt de l'activité anti-Xa par rapport au TCA, est de ne pas être influencée par les variations des protéines plasmatiques notamment inflammatoires (facteur VIII, fibrinogène...) ou de la coagulation (déficit en facteurs, anticoagulants lupiques...). L'activité anti-Xa sera préférée chez les patients présentant une anomalie préexistante du TCA, notamment chez les patients de réanimation, mais aussi chez les malades présentant un syndrome inflammatoire marqué pouvant évoluer rapidement, et avec un retentissement sur le TCA. Il existe des variations d'activité anti-Xa liées aux différentes méthodes commercialisées, mais dont la portée est limitée en pratique clinique [10]. Par ailleurs, ce test a l'inconvénient de ne pas être disponible dans tous les laboratoires 24h/24, contrairement au TCA.

Il est à noter que certains réactifs de mesure de l'activité anti-Xa contiennent des substances comme le dextran, déplaçant l'héparine du facteur 4 plaquettaire auquel elle peut s'être liée, qui permettent donc de minimiser les effets de l'activation *in vitro* des plaquettes (*cf supra*). Toutefois, ces réactifs ne sont pas adaptés à la surveillance du traitement par HNF des patients

en chirurgie cardiaque après administration de protamine [11].

Pour la surveillance des patients traités par HNF par la mesure du TCA, le choix du réactif est crucial du fait d'une sensibilité extrêmement variable des réactifs à l'héparine [1] ; des essais récents réalisés à l'aide de réactifs de TCA disponibles en France montrent des allongements d'un facteur allant de 3 à 8 fois le temps du témoin, pour la borne thérapeutique supérieure (anti-Xa : 0,7 U/mL) [1, 12]. Les réactifs qui génèrent des allongements du TCA très importants (> 150 sec) pour des concentrations d'HNF dans la zone thérapeutique ne permettent pas une mesure chronométrique précise et, en conséquence, ne devraient pas être choisis pour la surveillance des traitements par HNF.

Selon les recommandations actuelles, l'effet anticoagulant souhaité de l'HNF à dose curative correspond à une activité anti-Xa comprise entre 0,3 et 0,7 U/mL ou à un allongement correspondant du TCA (Tableau 2) [4, 12]. La difficulté est pour chaque laboratoire de définir cet intervalle de ratio de TCA pour chaque couple automate/réactif et théoriquement pour chaque lot de « céphaline » (réactif pour la mesure du TCA). Ces valeurs ne sont en général pas précisées par les fabricants de réactifs. Les modalités de détermination de cet intervalle sont débattues [10]. La manière la plus juste nécessite de disposer de plusieurs plasmas de patients traités par héparine à différents niveaux d'anti-Xa et de mesurer le TCA correspondant. La méthode qui consiste à surcharger un pool de plasmas normaux à l'aide de solutions d'héparine à différentes concentrations ne prend pas en compte la métabolisation *in vivo* de l'héparine et conduit à des allongements du TCA plus importants que ceux obtenus avec des plasmas de patients traités ; cette méthode ne doit donc pas être utilisée. La détermination de l'intervalle thérapeutique est un obstacle supplémentaire à l'utilisation du TCA pour la surveillance des patients traités par HNF.

Les contrôles biologiques sont au minimum quotidiens. Les adaptations posologiques (augmentations ou diminutions) se font classiquement par paliers de 20% par rapport à la dose antérieure. A noter que les sujets âgés de plus de 70 ans requièrent des doses plus faibles pour être équilibrés que les sujets plus jeunes [9].

Les cas de discordances entre allongement du TCA et activité anti-Xa doivent être connus. Lorsque le TCA avant le traitement héparinique est allongé, (présence d'un anticoagulant circulant de type lupique, diminution du facteur XII...), il convient d'ajuster les posologies d'HNF à l'aide de l'activité anti-Xa et non pas du TCA. La présence d'un syndrome inflammatoire important conduit à un raccourcissement du TCA entraînant une discordance entre TCA et activité anti-Xa : il sera alors préférable d'adapter les doses d'HNF à l'aide de l'activité anti-Xa. Ces exemples illustrent la limite de l'utilisation du TCA pour la surveillance du traitement par HNF et l'importance de connaître la valeur du TCA du patient

avant l'instauration du traitement.

Enfin, un déficit en antithrombine doit être évoqué devant une « résistance » biologique ou clinique (extension de la thrombose) au traitement par l'HNF, se traduisant par un TCA anormalement court et une activité anti-Xa faible (mesurée avec une méthode sans ajout d'antithrombine *in vitro*) compte tenu des doses administrées.

II.4. Traitement par HBPM

Etant donnée l'élimination rénale prépondérante des HBPM, il existe un risque de surdosage et/ou d'accumulation des HBPM chez les insuffisants rénaux et chez les patients âgés de plus de 75 ans dont la fonction rénale est fréquemment altérée. La survenue d'accidents hémorragiques chez ces patients traités par HBPM a conduit l'ANSM à restreindre l'utilisation des HBPM. Ainsi, « les HBPM sont contre-indiquées à dose curative en cas d'insuffisance rénale sévère définie par une clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft inférieure à un chiffre de l'ordre de 30 mL/min ; elles sont déconseillées à dose curative, si la clairance est comprise entre 30 et 60 mL/min. Si les HBPM sont contre-indiquées, l'HNF peut être utilisée » [4].

Pour la majorité des patients traités par HBPM à dose curative, la surveillance de l'activité anti-Xa n'est pas nécessaire [13]. L'activité anti-Xa est le seul test courant qui peut être utilisé pour la surveillance des traitements par HBPM [1,14]. Le seul intérêt de la mesure de l'activité anti-Xa est de détecter un surdosage de l'HBPM chez les patients à risque traités à dose curative [15]. L'ANSM propose de surveiller l'activité anti-Xa chez les sujets insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 60 mL/min), chez les sujets de poids extrême (< 40 kg) ou en cas d'accident hémorragique [4]. Le premier contrôle doit être effectué de préférence après la 2^{ème} ou 3^{ème} injection et la fréquence des contrôles ultérieurs sera discutée au cas par cas. Les valeurs moyennes d'anti-Xa au pic attendues propres à chaque molécule d'HBPM sont résumées dans le Tableau 3 : l'interprétation des résultats doit impérativement prendre en compte le type de spécialité utilisée [1,16]. Les données de certains fabricants manquent encore dans ce domaine, notamment la valeur d'activité anti-Xa seuil définissant un surdosage biologique et au-delà duquel pourrait se discuter une diminution de la posologie (Tableau 3). En cas de surdosage, il convient de vérifier l'absence de mésusage : fonction rénale non évaluée ou se dégradant, posologie non calculée en fonction du poids, poids du patient ou volume d'injection erroné. En l'absence de mésusage, il pourra alors être proposé de diminuer la posologie de manière empirique (d'environ 20%) et de refaire un contrôle après cette modification mais cette attitude n'a été validée par aucune étude clinique. En cas

d'activité anti-Xa très inférieure aux valeurs moyennes attendues, après avoir vérifié qu'elle était effectivement mesurée au pic, il ne faut pas augmenter la posologie si celle-ci est correctement adaptée en fonction du poids et si l'HBPM est correctement administrée. Il ne faut pas méconnaître une grande dispersion des valeurs d'activité anti-Xa au pic selon les patients (pour exemple de 0,35 à 1,40 UI/mL, avec la tinzaparine à dose curative).

A noter qu'en dehors d'un surdosage, l'activité anti-Xa ne permet pas de prédire le risque de saignement et ne doit pas être utilisée pour adapter la posologie de l'HBPM [15, 16].

Les traitements par dérivés hépariniques peuvent allonger le TCA des patients de manière variable, et ceci d'autant plus que l'activité anti-IIa est élevée. Ainsi, les patients traités par tinzaparine (Innohep®), à dose curative peuvent avoir, au pic d'activité, un TCA égal à deux fois le temps du témoin. Toutefois, le TCA n'est en aucun cas utilisable pour la surveillance du traitement par ces dérivés.

Dans le cas particulier des patients cancéreux, au-delà des dix premiers jours, le traitement de la maladie thromboembolique veineuse doit reposer sur l'utilisation d'HBPM à dose de type 'curatif' pendant une durée optimale de 6 mois et à défaut 3 mois minimum sans surveillance biologique particulière [17].

II.5. Traitements par fondaparinux (Arixtra®)

Le fondaparinux est utilisé par voie SC en une seule injection par jour, à dose fixe [18]. Etant donnée son élimination rénale exclusive, son utilisation à dose curative est contre-indiquée chez les patients insuffisants rénaux sévères (ClCr < 30 mL/min) et déconseillée chez les insuffisants rénaux modérés. Aucune surveillance biologique n'est actuellement préconisée. La mesure de l'anti-Xa doit être réalisée avec un étalonnage adapté, permettant d'exprimer les résultats en µg/mL. Si elle est envisagée, les valeurs attendues 2 à 3 heures après l'injection sont en moyenne de 1,41 µg/mL (0,97-1,92 pour les 5^{èmes} et 95^{èmes} percentiles) et les valeurs résiduelles sont de 0,52 µg/mL (0,24-0,95 pour les 5^{èmes} et 95^{èmes} percentiles) pour un patient recevant 7,5 mg/jour [18]. Aucun schéma d'adaptation posologique n'est recommandé en fonction du résultat d'activité anti-Xa.

II.6. Surveillance de la numération plaquettaire pendant les traitements hépariniques

Pour dépister les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) chez un patient traité par HNF, la numération plaquettaire doit être surveillée 2 fois par semaine pendant 21 jours, quelle que soit la dose administrée. Depuis 2009, pour les patients traités par HBPM à dose prophylactique ou curative, la surveillance plaquettaire 2 fois par semaine pendant 1 mois est préconisée uniquement dans un contexte post-opératoire ou post-traumatique, ou bien en cas d'administration préalable d'HNF ; en situation médicale, elle n'est plus systématique du fait du risque moindre de TIH [4]. Néanmoins, devant tout nouvel épisode thromboembolique artériel et/ou veineux ou devant toute lésion cutanée douloureuse au site d'injection, il convient de vérifier la numération plaquettaire [4]. Au-delà d'un mois, si le traitement héparinique est poursuivi, notamment chez les patients cancéreux avec un épisode de MTEV, une surveillance régulière ne semble pas nécessaire [4]. Enfin, aucune surveillance plaquettaire n'est nécessaire lors d'un traitement par fondaparinux, mais la numération plaquettaire doit être contrôlée avant l'instauration du traitement et en cas d'événement thrombotique.

II.7. Surveillance des traitements par AVK

L'International Normalized Ratio (INR) est le test recommandé pour la surveillance des patients sous AVK [2]. Il est calculé à partir du temps de Quick selon la formule suivante : $(\text{Temps de Quick du malade} / \text{temps de Quick du témoin})^{\text{ISI}}$. L'ISI (International Sensitivity Index) est l'indice de sensibilité de la thromboplastine par rapport à la thromboplastine de référence ; il est fourni par le fabricant pour un couple appareil-réactif. En effet, l'ISI varie notamment en fonction du type de thromboplastine (animale, humaine, recombinante) et de l'appareil.

Idéalement, le schéma posologique d'instauration d'un AVK doit combiner une atteinte rapide de l'équilibre afin de limiter la durée pendant laquelle le patient reçoit héparine et AVK, et l'absence de surdosage en AVK. Il est recommandé d'utiliser des algorithmes posologiques d'initiation propres à chaque spécialité : après administration d'une dose fixe pendant deux ou trois jours, le résultat de l'INR permet d'ajuster les prises suivantes [2, 19, 20] (Tableau 4). Les contrôles ultérieurs seront réalisés toutes les 48 à 72h jusqu'à stabilisation de l'INR. Si le patient est âgé de plus de 70 ans, il convient d'utiliser un algorithme spécifique validé pour cette tranche d'âge [2, 21, 22] (Tableau 5). Il a été montré que l'utilisation de ces algorithmes réduisait le risque de surdosage en début de traitement et

permettait d'atteindre plus rapidement l'équilibre [2, 19, 22].

Quel que soit l'AVK utilisé, l'équilibre correspond à la stabilisation de l'INR dans la zone thérapeutique; une semaine est le plus souvent nécessaire à l'atteinte de cet équilibre [23]. En effet, la diminution progressive de l'activité coagulante des facteurs vitamine-K dépendants est fonction de la demi-vie de ces facteurs : elle est particulièrement lente pour la prothrombine dont la demi-vie est d'environ 60 h. Cela explique également qu'à chaque changement posologique de l'AVK, le retentissement de ce changement sur la réponse ne soit complet qu'au bout d'une semaine. Modifier trop fréquemment la posologie conduit à une instabilité de l'anticoagulation, notamment en début de traitement. Ainsi, après tout changement posologique, le contrôle doit être fait 3 jours après la modification et les contrôles doivent être répétés jusqu'à stabilisation (1 à 2 fois par semaine) [23].

Dans le cas de relais héparine-AVK, en l'absence de contre-indication ou de geste invasif prévisible, l'AVK doit être débuté si possible dès le premier jour de l'héparinothérapie ; l'héparine est arrêtée lorsque 2 INR à 24h d'intervalle sont supérieurs à la borne inférieure de la zone thérapeutique, soit 2,0 pour la majorité des patients [4].

Dans la pratique, il existe une grande variabilité de réponse au traitement : la dose à l'équilibre peut varier d'un patient à l'autre d'un facteur 15. Les facteurs génétiques participent largement à cette variabilité d'où l'intérêt d'envisager un génotypage de *VKORC1* et *CYP2C9* chez des patients qui ne sont équilibrés qu'à des doses extrêmes ou des patients particulièrement instables en dépit d'une bonne observance et conduite du traitement [3].

Une fois l'équilibre atteint, les surveillances de l'INR peuvent être espacées progressivement, avec au minimum une surveillance par mois. En cas de pathologie intercurrente aiguë ou en cas de modification du traitement associé, les surveillances de l'INR doivent être à nouveau rapprochées étant donné les nombreux facteurs modifiant l'équilibre des traitements par AVK (fièvre, diète alimentaire, diarrhées, interactions médicamenteuses...). Tous les professionnels de santé doivent informer le patient et son entourage (conjoint, famille, aidant, infirmière, etc.) de l'objectif du traitement et du risque hémorragique inhérent à ce traitement. Un carnet de suivi diffusé par l'ANSM (disponible gratuitement) doit être remis au patient ou à son aidant, dans lequel seront notés l'indication de l'AVK, l'INR cible (zone thérapeutique), le nom de l'AVK, et à chaque date de prélèvement, la posologie de l'AVK et la valeur de l'INR : ce carnet doit faciliter la communication entre professionnels impliqués [4].

III. THROMBOPENIE INDUITE PAR L'HEPARINE

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est un effet indésirable compliquant jusqu'à 1 voire 5% des traitements par HNF et 0,1 à 0,2% des traitements par HBPM, quelle que soit la dose. Cette complication est liée à l'apparition d'anticorps dirigés contre des néoantigènes du facteur 4 plaquettaire (PF4) développés en présence d'héparine. La TIH peut-être asymptomatique et découverte lors d'une numération plaquettaire de surveillance. Les manifestations les plus fréquentes sont des complications thromboemboliques veineuses ou artérielles. L'extension d'une thrombose veineuse sous héparinothérapie est aussi évocatrice. Des lésions cutanées notamment au point d'injection (nécroses) peuvent également survenir.

Un diagnostic de TIH doit être évoqué devant toute diminution brutale du chiffre de plaquettes de 30 à 50%, notamment entre le 5^{ème} et 15^{ème} jour de traitement et surtout si elle s'accompagne de manifestations cliniques. La confirmation ou l'infirmité du diagnostic est nécessaire car elle conditionne l'utilisation ultérieure de l'héparine pour le patient. Toute suspicion de TIH chez un patient doit faire l'objet d'une discussion entre le clinicien en charge du patient et le biologiste, afin d'évaluer la possible imputabilité de l'héparine en prenant en compte la cinétique du chiffre de plaquettes interprétée en fonction de l'histoire de la maladie, de l'historique médicamenteux et de la présence ou non de complications thromboemboliques. Un score d'imputabilité clinico-biologique, tel que le score 4-T, peut être établi [24,25].

Après confirmation d'une diminution significative et relative des plaquettes avec souvent une thrombopénie modérée (typiquement entre 100 et 50 G/L) voire parfois l'absence de thrombopénie, et l'absence d'autre cause évidente de thrombopénie, le diagnostic repose sur des tests spécialisés dont la mise en œuvre doit être discutée avec une équipe référente en hémostase : sont disponibles des tests immunologiques permettant la recherche d'anticorps anti-PF4/héparine à un seuil significatif et des tests fonctionnels (mise en évidence d'anticorps activant les plaquettes le plus souvent par agrégométrie ou avec un test de libération de la sérotonine radiomarquée). Les tests ELISA présentent l'avantage d'être très sensibles et donc un résultat négatif est très en faveur de l'absence d'anticorps (valeur prédictive négative) ; les tests fonctionnels sont quant à eux, plus spécifiques mais de réalisation délicate [24]. La prise en charge thérapeutique doit aussi faire l'objet d'une discussion pluridisciplinaire entre clinicien, biologiste, pharmacien et pharmacovigilance et consiste, dans les situations à probabilité forte ou modérée, en l'arrêt de l'héparine, sans attendre le résultat des tests biologiques, et la substitution par du danaparoïde sodique (Orgaran[®]) ou de l'argatroban (Arganova[®]) qui présente l'avantage de pas être éliminé par le rein [25]. Il existe des cas de persistance de TIH sous danaparoïde. Il est donc primordial de

vérifier la normalisation du chiffre de plaquettes par un contrôle quotidien. Ces médicaments nécessitent une surveillance biologique spécifique. Les AVK ne doivent pas être utilisés seuls en substitution de l'héparine pendant la phase aiguë de la TIH. Le fondaparinux n'est pas recommandé et n'a pas d'AMM pour le traitement d'un patient avec une TIH. Néanmoins, des cas de prise en charge avec succès par fondaparinux de patients avec TIH ont été rapportés dans la littérature [25].

IV. GESTION D'UN EPISODE DE SURDOSAGE ET/OU D'UN ACCIDENT HEMORRAGIQUE

En cas de surdosage avec l'HNF, la simple interruption du traitement pendant quelques heures permet de résoudre l'épisode de surdosage, étant donné la demi-vie brève de l'HNF. Le recours à l'antidote, le sulfate de protamine, peut se justifier en cas de saignement actif, après avoir évalué le rapport bénéfice/ risque pour le patient compte-tenu du risque de choc anaphylactique avec ce médicament. Le sulfate de protamine est utilisé de manière réglée dans les cas d'utilisation de doses massives d'HNF (surtout en circulation extra-corporelle pour chirurgie cardiaque) [1].

En cas d'hémorragie chez un patient traité par HBPM, un traitement par sulfate de protamine peut être indiqué, mais son efficacité est nettement inférieure à celle rapportée lors d'un surdosage par l'HNF. Il est recommandé que chaque établissement de santé dispose d'un schéma d'utilisation du sulfate de protamine.

Pour les patients traités par AVK, en cas de surdosage biologique asymptomatique ou associé à saignement, des recommandations ont été publiées sous l'égide de la Haute Autorité de Santé (HAS) (Tableau 6) [26]. La cause potentielle du surdosage doit être systématiquement recherchée. En cas de surdosage asymptomatique, l'utilisation de vitamine K1 *per os* à petite dose, définie selon l'INR, permet de raccourcir la période du surdosage et donc le risque hémorragique, tout en évitant de rendre le malade « résistant aux AVK » comme c'est le cas avec de fortes doses de vitamine K1. En cas d'hémorragie majeure, une perfusion de complexe prothrombinique – facteurs vitamine K dépendants (PPSB) (Kanokad[®], Octaplex[®], Confidex[®]) permet une correction immédiate de l'hémostase ; elle doit être associée à l'injection de vitamine K1. Si le risque thrombotique est élevé et seulement dans ce cas là (chez les porteurs de valve cardiaque notamment ou dans la phase aiguë d'un épisode thromboembolique veineux), un relais par l'héparinothérapie doit être envisagé dès que l'INR est inférieur à la valeur cible et si l'hémorragie est contrôlée [26].

REFERENCES

- [1] Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141: 24S–43S.
- [2] Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest* 2012; 141: 44S-88S.
- [3] Moreau C., Lorient M-A., Siguret V. Pharmacogénétique des antivitamine K. *In Encycl Med Chir*, Ed Elsevier Masson, Issy-les -Moulineaux, 2011, [90-20-0018]
- [4] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae4209ebc36d7164d4b7c876ddeaabab.pdf
- [5] Garg AX, Papaioannou A, Ferko N. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. *Kidney Intern* 2004; 65: 649-53
- [6] Boutière-Albanèse B. Mesure de l'héparinémie par activité anti-Xa. *In Encycl Med Chir Biologie clinique*, Ed Elsevier Masson, Issy-les -Moulineaux, 2003, [90-20-0100].
- [7] Adcock MD, Hoefner DM, Kottke-Marchant K, Marlar RA, Szamosi DI, Warunek DJ, Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; Approved Guideline—Fifth Edition. H21-A5, 28(5), 1-48.
- [8] Leizorovicz A, Siguret V, Mottier D, Clonier F, Janas M, Stinson J, Townshend G, Maddalena M. Safety profile of tinzaparin versus subcutaneous unfractionated heparin in elderly patients with impaired renal function treated for acute deep vein thrombosis: the Innohep® in Renal Insufficiency Study (IRIS). *Thromb Res*. 2011; 128: 27-34.
- [9] Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993 Nov 1;119(9):874-81.
- [10] Cuker A. Unfractionated heparin for the treatment of venous thromboembolism: best practices and areas of uncertainty. *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38: 593-9
- [11] Mouton C, Calderon J, Janvier G, Vergnes MC. Dextran sulfate included in factor Xa assay reagent overestimates heparin activity in patients after heparin reversal by protamine. *Thromb Res*. 2003;111(4-5):273-9.
- [12] Gouin-Thibaut I, Martin-Toutain I, Peynaud-Debayle E, Marion S, Napol P, Alhenc-Gelas M, AGEPS Hemostasis Group. Monitoring unfractionated heparin with APTT: a French collaborative study comparing sensitivity to heparin of 15 APTT reagents. *Thromb Res*. 2012; 129: 666-7
- [13] Bounameaux H, de Moerloose P. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? No. *J Thromb Haemost*. 2004; 2: 551-4
- [14] Boneu B, Nguyen F, Cambus J.P. Difficultés et pièges de la surveillance des traitements par l'héparine. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2003; 15 : 131-134
- [15] Harenberg J. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? Yes. *J Thromb Haemost*. 2004; 2: 547-50.
- [16] Boneu B, de Moerloose P. How and when to monitor a patient treated with low molecular weight heparin?. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 519-22
- [17] Standards, Options, Recommendations (SOR). « Thromboses et Cancer ». www.sor-cancer.fr
- [18] Arixtra® (fondaparinux). Monographie du Dictionnaire Vidal. Ed 2012.
- [19] Cazaux V, Gauthier B, Elias A, Lefebvre D, Tredez J, Nguyen F, Cambus JP, Boneu B, Bocalon H. Predicting daily maintenance dose of fluindione, an oral anticoagulant drug. *Thromb Haemost*. 1996; 75: 731-3.

- [20] Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, Morrow B, Kells G, Kovacs J, Boyle E, Wells PS. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 714-9.
- [21] Guidelines AGS. The use of oral anticoagulants (warfarin) in older people. *J Am Geriatr Soc* 2002;50: 1439-45
- [22] Siguret V, Gouin I, Debray M, Perret-Guillaume C, Boddaert J, Mahé I, Donval V, Seux ML, Romain-Pilotaz M, Gisselbrecht M, Verny M, Pautas E. Initiation of warfarin in elderly medical inpatients: a safe and accurate regimen. *Am J Med* 2005; 118: 137-42.
- [23]http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf
- [24] Warkentin TE, Greinacher A, Gruel Y, Aster RH, and Chong BH, On behalf of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia: a conceptual framework and implications for diagnosis *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2498–500.
- [25] Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M; American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141: 495S-530S
- [26] Pernod G, Godier A, Gozalo C, Tremey B, Sie P, French National Authority for Health. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromb Res* 2010;126:e16774”http://site.geht.org/UserFiles/file/recommandations/Surdosage_avk_situations_reco.pdf

Tableau 1 : Traitement prophylactique de la MTEV par les HBPM disponibles en France et par le fondaparinux

Nom dci	Indication	Posologie 1 injection SC / jour
nadroparine	Prévention en milieu chirurgical Risque modéré	2850 UI
enoxaparine		2000 UI
dalteparine		2500 UI
tinzaparine		2500 UI
tinzaparine	Prévention en milieu chirurgical Risque majoré	3500 UI
nadroparine	Prévention en milieu chirurgical Risque élevé	40 à 60 UI/kg
enoxaparine ¹		4000 UI
dalteparine ¹		5000 UI
tinzaparine		4500 UI
fondaparinux ^{1,2}		2,5 mg
enoxaparine	Prévention en milieu médical	4000 UI ¹
dalteparine		5000 UI
fondaparinux		2,5 mg

¹ prophylaxie possible poursuivie pendant 4 à 6 semaines en chirurgie orthopédique majeure

² uniquement pour la chirurgie orthopédique majeure (fracture de hanche, prothèse totale de hanche ou de genou).

Tableau 2 : Mode d'administration et surveillance biologique d'un traitement à dose curative par l'HNF

HNF	Posologie initiale et voie d'administration	Heure du prélèvement	Activité anti-Xa (U/mL)	TCA
Héparine sodique	400 à 600 UI/kg/24h IV continue*	4h après le début de la perfusion puis indifférent	0,3 à 0,7	1,5 à 3,5-4 fois TCA témoin selon le réactif
Héparine calcique Calciparine®	500 UI/kg/24h en 2 ou 3 injections SC/24h*	à mi-chemin entre 2 injections	0,3 à 0,7	1,5 à 3,5-4 fois TCA témoin selon le réactif

*Un bolus initial est conseillé *cf* texte.

Tableau 3 : Dérivés hépariniques (HBPM et fondaparinux) disponibles à dose curative en France en 2012 – [1,16, 18]

Spécialité	Indications	Posologie	Activité anti-Xa au pic		Allongement du TCA (si mesuré)
			Valeurs moyennes ¹ m±sd	Seuil de surdosage ²	
HBPM : schémas en 2 injections par jour : prélèvement au pic d'activité 3 à 4h après l'injection					
LOVENOX® (enoxaparine DCI)	TVP avec ou sans EP Syndrome coronarien aigu	100 UI/kg/12h (1 mg/kg/12h)	1,20 ± 0,17 U/mL	ND	peu allongé
FRAGMINE® (dalteparine DCI)	TVP constituées Angor instable Infarctus du myocarde sans onde Q	100 à 120 UI/kg/12h	0,6 ± 0,25 U/mL	1,0 U/mL	peu allongé
FRAXIPARINE® (nadroparine DCI)		85 UI/kg/12h	1,0 ± 0,2 U/mL	ND	peu allongé
HBPM : schéma en une seule injection par jour : prélèvement au pic d'activité 4 à 6h après l'injection					
INNOHEP® (tinzaparine DCI)	TVP constituées EP sans signe de gravité	175 UI/kg/24h	0,87 ± 0,15 U/mL	< 1,5 U/mL	allongé
FRAXODI® (nadroparine DCI)	TVP constituées	171 UI/kg/24h	1,34 ± 0,15 U/mL	< 1,8 U/mL	peu allongé
Fondaparinux : schéma en une seule injection par jour : prélèvement au pic d'activité 2 à 3h après l'injection					
ARIXTRA® (fondaparinux DCI)	TVP constituées EP sans signe de gravité	7,5 mg/24h ³	1,41 µg/mL	ND	non allongé
ARIXTRA® (fondaparinux DCI)	Syndrome coronarien aigu	2,5 mg/24h	0,45 µg/mL	ND	non allongé

UI = Unités Internationales

TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire

¹Attention : il s'agit de valeurs moyennes mesurées chez des sujets traités par chaque HBPM ;

²valeurs seuils au-delà desquelles une diminution de dose peut être envisagée

³si patient entre 50 et 100 kg ; 5 mg/24h si poids < 50 kg ; 10 mg/24h si poids > 100 kg

Tableau 4. Schéma d'initiation de la warfarine (Coumadine 5 mg[®]) [20]

Jour	INR	warfarine (Coumadine 5 mg [®])
J1	ND	1 cp (5 mg)
J2	ND	1 cp (5 mg)
J3	<1,5 1,5 ≤ INR < 1,9 2,0 ≤ INR ≤ 3,0 > 3,0	augmenter à 2 cp (10 mg) maintenir à 1cp (5 mg) diminuer à 1/2 cp (2,5 mg) arrêter
J4	<1,5 1,5 ≤ INR < 1,9 2,0 ≤ INR ≤ 3,0 > 3,0	augmenter à 2 cp (10 mg) augmenter à 1 cp + 1/2 cp (7,5 mg) maintenir à 1cp (5 mg) arrêter
J5	< 2,0 2,0 ≤ INR < 3,0 > 3,0	augmenter à 2 cp (10 mg) maintenir à 1cp (5 mg) arrêter
J6	<1,5 1,5 ≤ INR < 1,9 2,0 ≤ INR ≤ 3,0 > 3,0	augmenter à 2 cp + 1/2 cp (12,5 mg) augmenter à 2 cp (10 mg) augmenter à 1 cp + 1/2 cp (7,5 mg) arrêter

INR : « international normalized ratio »; cp : comprimé

Tableau 5. Schéma d'initiation de la warfarine (Coumadine 2mg[®]) chez les patients âgés de plus de 70 ans, dont le TP avant traitement est supérieur à 70% et l'INR cible entre 2,0 et 3,0 [22

Jour	INR	warfarine (Coumadine 2 mg [®])
J0	ND	2 cp (4 mg)
J1	ND	2 cp (4 mg)
J2	ND	2 cp (4 mg)
J3 (lendemain de la 3 ^{ème} prise)	< 1,3 1,3 ≤ INR < 1,5 1,5 ≤ INR < 1,7 1,7 ≤ INR < 1,9 1,9 ≤ INR < 2,5 INR ≥ 2,5	augmenter à 2 cp et demi (5 mg) maintenir à 2 cp (4 mg) diminuer à 1 cp et demi (3 mg) diminuer à 1 cp (2 mg) diminuer à un demi-cp (1 mg) arrêter jusqu'à l'obtention d'un INR < 2,5 (INR tous les jours) puis reprendre à un demi-cp (1 mg)
J6 ±1 (lendemain de la 5 ^{ème} 6 ^{ème} ou 7 ^{ème} prise)	INR ≤ 1,6 1,6 < INR ≤ 2,5 2,5 < INR ≤ 3,5 Si posologie ≥ 1 cp (2 mg) Si posologie = un demi-cp (1mg) 3,5 ≤ INR < 5	Augmenter la posologie d'un demi-cp (1mg) Continuer sans modifier la posologie diminuer d'un demi-cp (1 mg) maintenir à un demi-cp (1 mg) Supprimer prochaines doses jusqu'à INR < 3 INR quotidien Reprise à dose réduite

INR : « international normalized ratio »; ND : non déterminé ; cp : comprimé

Tableau 6 : Mesures recommandées en cas de surdosage asymptomatique en AVK [26]

	INR cible 2,5 (fenêtre 2 à 3)	INR cible $\geq 3,0$ (fenêtre 2,5-3,5 ou 3,0-4,0)
INR < 4,0	<ul style="list-style-type: none"> • pas de saut de prise • pas de vitamine K 	
$4,0 \leq \text{INR} < 6,0$	<ul style="list-style-type: none"> • saut d'une prise • pas de vitamine K 	<ul style="list-style-type: none"> • pas de saut de prise • pas de vitamine K
$6,0 \leq \text{INR} < 10,0$	<ul style="list-style-type: none"> • arrêt du traitement par AVK • 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> • saut d'une prise • un avis spécialisé (ex : cardiologue si patient porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR $\geq 10,0$	<ul style="list-style-type: none"> • arrêt du traitement par AVK • 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> • un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

Dans tous les cas, surveiller INR le lendemain puis quotidiennement jusqu'au retour dans la fenêtre thérapeutique. Si l'INR reste supra-thérapeutique, les mesures correctrices proposées restent valables et doivent être reconduites.