



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

Comment et chez qui faut-il surveiller les traitements anticoagulants ?

Who should supervise anticoagulant treatment and how?

**D.-M. Smadja^{a,b}, N. Gendron^c, O. Sanchez^{a,d,e,*},
pour le groupe de travail Recommandations de bonne
pratique pour la prise en charge de la MVTE**

^a F-CRIN INNOVTE, 42055 St-Étienne cedex 2, France

^b Inserm UMR-S1140, service d'hématologie, laboratoire de recherche biochirurgicale, Fondation Carpentier, hôpital européen Georges-Pompidou, université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 75015 Paris, France

^c Inserm UMR 1148, laboratoire d'hématologie, hôpital Bichat–Claude Bernard, université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, AP-HP, 75018 Paris, France

^d Service de pneumologie et de soins intensifs, hôpital européen Georges-Pompidou, université de Paris, Sorbonne Paris Cité, Assistance publique des Hôpitaux de Paris, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

^e Innovations thérapeutiques en hémostase, Inserm UMRS 1140, 75006 Paris, France

Surveillance biologique des traitements anticoagulants parentéraux

Héparine non fractionnée

L'effet anticoagulant de l'héparine non fractionnée (HNF), qu'elle soit prescrite par voie sous-cutanée (SC) ou par voie intraveineuse (IV), doit être directement évalué par la

détermination de l'activité anti-facteur Xa ou à défaut par le TCA. En effet, il existe une grande variabilité de réponse en fonction de l'influence des états inflammatoires, des réactifs et des appareils de mesure utilisés pour la mesure de ce TCA. L'objectif thérapeutique est défini par une zone optimale comprise entre 0,3 à 0,7 unités anti-facteur Xa/mL [1]. En cas de surveillance par le TCA, une détermination initiale avant tout traitement est recommandée afin d'éliminer un allongement de ce temps de coagulation par la présence éventuelle d'un anticoagulant circulant. L'index thérapeutique recherché avec le TCA exprimé par rapport à une valeur témoin doit correspondre à une activité anti-facteur Xa comprise entre 0,3 et 0,7 unités/mL et être déterminé par chaque laboratoire concerné en fonction de la méthode

* Auteur correspondant. Service de pneumologie et soins intensifs, université de Paris, hôpital européen Georges-Pompidou, 75015 Paris, France.

Adresse e-mail : olivier.sanchez@aphp.fr (O. Sanchez).

<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2019.06.002>

0761-8425/© 2019 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de SPLF.

de mesure utilisée. La détermination du TCA ou de l'activité anti-facteur Xa se fait entre 2 injections lorsque l'HNF est administrée par voie SC ou 6 heures après le début du traitement par voie IV et 4 à 6 heures après chaque changement posologique. Enfin, il a été montré que l'HNF prescrite par voie SC selon un schéma posologique adapté uniquement au poids corporel (333 unités/kg en bolus SC puis 250 unités/kg toutes les 12 heures) et sans surveillance biologique était aussi efficace et sûre qu'un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) [2]. Ce schéma posologique sans surveillance biologique peut donc être une alternative au schéma conventionnel avec adaptation à la biologie.

Héparine de bas poids moléculaire et fondaparinux

Les HBPM et le fondaparinux sont administrés selon un schéma posologique fixe pour la thromboprophylaxie, et adapté au poids corporel pour les traitements curatifs conformément aux RCP individuels. Le rapport bénéfice-risque des HBPM et du fondaparinux a été évalué avec ces schémas posologiques sans surveillance biologique. Une surveillance systématique de l'activité anticoagulante par la mesure de l'activité anti-facteur Xa n'est donc pas recommandée ni pour les HBPM ni pour le fondaparinux, pour qui les données d'activité anti-Xa sont encore plus imprécises que celles des HBPM. Pour les populations particulières à risque d'accumulation (insuffisant rénal modéré) et/ou à risque hémorragique élevé (âge élevé, petit poids corporel...), le recours à une surveillance biologique pourrait permettre de contrôler ce risque, sans preuve évidente validée. Cependant, compte tenu de l'absence de données fiables sur l'efficacité d'un schéma posologique adapté à l'activité anti-facteur Xa avec les HBPM, l'HNF doit être considérée comme le traitement de référence en cas d'insuffisance rénale sévère. Les HBPM, prescrites à dose thérapeutique, sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère définie par une clairance de la créatinine évaluée à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault inférieure à 20 mL/mn pour la tinzaparine et à 30 mL/mn pour les autres HBPM.

Par ailleurs, certains auteurs ont montré qu'il pouvait y avoir un intérêt à surveiller par la mesure de l'anti-Xa les patients traités par HBPM pour un syndrome coronarien [3]. Toutefois ces données ne sont pas transposables au traitement de la MVTE.

Surveillance de la numération plaquettaire au cours d'un traitement par dérivés hépariniques

En cas de traitement ambulatoire, le patient doit être informé de la possibilité de survenue d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et des manifestations pouvant faire évoquer ce diagnostic [4]. Parmi les effets indésirables des anticoagulants, seules les TIH peuvent nécessiter une surveillance biologique systématique et régulière. La grande majorité des séroconversion surviennent entre 5 à 21 jours après l'introduction de dérivés hépariniques. L'incidence des TIH est toujours plus élevée chez les patients recevant un traitement héparinique à dose curative [5] et dans un

contexte postopératoire et chez les patients traités par HNF (2,6 %) que ceux traités par HBPM (0,2 %) [6] et fondaparinux (rares descriptions de cas). La chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (CEC) est la chirurgie associée à une incidence d'anticorps anti-PF4 la plus importante (environ 50 % des cas). La TIH est un syndrome clinico-biologique et son diagnostic repose avant toute chose sur la mise en évidence d'une thrombopénie définie par un compte plaquettaire inférieur à 150 Giga/L ou par une diminution des plaquettes de 50 % par rapport au compte plaquettaire avant tout traitement. Il est donc indispensable d'obtenir une numération plaquettaire avant tout traitement héparinique ou par fondaparinux ou au plus tard 24 h après l'instauration du traitement [4]. D'autres manifestations que les événements thromboemboliques veineux et/ou artériels sont également évocateurs de TIH. Il s'agit de lésions cutanées à proximité du site d'injection dans 10 % à 20 % des cas [5] et pouvant nécroser mais aussi des réactions de type anaphylactoïde en cas de traitement héparinique antérieur [7] et plus rarement des hémorragies surrenaliennes étant la conséquence d'une thrombose veineuse. Le diagnostic de TIH doit être évalué à l'aide de scores cliniques (score 4T, Tableau 1) et tests biologiques spécialisés permettant de confirmer avec certitude le diagnostic. Aucun test biologique n'étant spécifique, c'est la combinaison de critères cliniques et biologiques qui doit être utilisée pour confirmer le diagnostic (idéalement dans un centre expert). Au total, il est nécessaire de réaliser une numération plaquettaire pendant le premier mois de traitement uniquement chez les patients en post opératoire ou dans un contexte post traumatique. Une numération plaquettaire devra être également réalisée quel que soit le contexte devant tout épisode clinique pouvant faire suspecter la survenue d'une TIH.

Surveillance biologique des traitements par antagoniste de la vitamine K

La surveillance biologique des anvitamines K (AVK) est indispensable compte tenu de la variabilité interindividuelle, des interférences médicamenteuses et/ou alimentaires et de la fluctuation des résultats biologiques au cours du temps. Cette surveillance repose sur la mesure du temps de Quick, dont le résultat doit être exprimé en INR : $INR = (\text{temps de Quick du patient} / \text{temps de Quick du témoin})^{ISI}$. L'ISI (*International Sensitivity Index*) est l'indice de sensibilité de la thromboplastine par rapport à la thromboplastine de référence qui permet de réduire les variations des résultats inter laboratoires du calcul de l'INR. Le traitement par AVK doit être débuté dès le premier ou second jour du traitement par HBPM/HNF ou fondaparinux. Dans le traitement de la MVTE, le niveau d'INR optimal en termes de rapport bénéfice/risque correspond à un INR cible de 2,5 avec des valeurs extrêmes comprises entre 2 et 3 [8–11]. Des abaques d'initiation de traitement par AVK ont été développés et validés afin d'atteindre le plus précocement l'INR cible des patients en fonction du jour depuis l'introduction de l'AVK, du résultat de l'INR et de la molécule utilisée. Ces abaques ne sont utilisables que si le TP du patient avant initiation est normal (> 70 %). La warfarine bénéficie

Tableau 1 Score clinico-biologique des 4Ts recommandé pour évaluer la probabilité pré-test du diagnostic de TIH.

Score 4T	2 points	1 point	0 point
Thrombopénie	Diminution > 50 % de la numération plaquettaire et plaquettes nadir \geq 20 G/L sans chirurgie dans les 3 jours précédents	Diminution de 30 % à 50 % de la numération plaquettaire et plaquettes nadir entre 10–19 G/L sans chirurgie dans les 3 jours précédents Ou diminution > 50 % de la numération plaquettaire avec chirurgie récente (3 derniers jours)	Diminution < 30 % de la numération plaquettaire et plaquettes nadir < 10 G/L
Délai de survenue de la thrombopénie (<i>timing</i>)	Chute de la numération plaquettaire (ou thrombose) 5 à 10 jours après le début de l'héparine Ou dans un délai de 24 h si héparinothérapie récente documentée (5 à 30 jours)	Chute de la numération plaquettaire après plus de 10 jours d'héparine Ou dans un délai de 24 h si héparinothérapie semi-récente (31 à 100 jours)	Thrombopénie survenant avant 4 jours de traitement sans héparinothérapie dans les 100 derniers jours
Thromboses et autres complications	Nouvelle thrombose veineuse ou artérielle (confirmée) Ou nécrose cutanée Ou réaction systémique après injection d'HNF Ou hémorragie des surrénales	Extension ou récurrence d'une thrombose préexistante Ou suspicion d'une nouvelle thrombose en attente de confirmation Ou érythème cutané après injection d'héparine	Aucun évènement
Autres causes de thrombopénies	Aucune autre cause possible de thrombopénie	Aucune autre cause possible de thrombopénie : sepsis sans confirmation microbiologique ; thrombopénie associée à une ventilation mécanique ; autres étiologies possibles	Autre cause probable : chirurgie dans les 72 h ; infection confirmée ; chimio ou radiothérapie dans les 20 derniers jours ; CIVD due à une autre cause ; purpura post-transfusionnel ; plaquettes < 20 G/L probablement d'origine médicamenteuse

Si le score de probabilité est ≤ 3 : il est recommandé ne pas réaliser la recherche d'anticorps anti-PF4 et le diagnostic de TIH peut être écarté. Si score de probabilité entre 4–6 : il est recommandé de réaliser la recherche d'anticorps anti-PF4. Si score de probabilité est > 6 : il est recommandé d'arrêter le traitement héparinique et de prescrire un anticoagulant non héparinique à doses curatives (danaparoiide sodique ou argatroban). La recherche d'anticorps anti-PF4 est recommandée. Il est recommandé de ne pas prescrire un AVK avant que la thrombopénie ne soit corrigée ainsi que des transfusions prophylactiques plaquettaires.

d'abaques d'initiation chez le sujet adulte permettant un équilibre en 5 jours [12] (Tableau 2) et en 3 jours chez le sujet âgé > 70 ans [13,14] (Tableau 3). La fréquence de surveillance est dépendante des fluctuations de l'INR, des comorbidités, de l'introduction ou de l'arrêt d'autres médicaments/molécules interférentes, de changement de doses d'un médicament interférant, de modifications du régime alimentaire ou de la qualité des réponses aux modifications de posologie quotidienne. Cependant, après la période d'initiation du traitement et quand le patient est proche de l'INR cible dans la zone recherchée, un intervalle de 3 ou au maximum 4 semaines entre 2 contrôles de l'INR semble réduire les fluctuations de l'INR et par extrapolation le risque d'échec thérapeutique [15,16]. L'évaluation des

surdosages en AVK et la gestion des hémorragies sous AVK dépendent de l'interprétation de l'INR. Les recommandations françaises de la Haute Autorité de santé (HAS) reprennent la prise en charge de ces situations [17].

La surveillance des traitements AVK par mesure de l'INR au bout du doigt à partir de sang capillaire à l'aide d'un dispositif de *point of care* (POC) validé peut être envisageable. Certains pays européens utilisent des dispositifs POC remboursés d'automesure de l'INR sans diminution de la fraction du temps passé la cible thérapeutique [18]. Lors d'une étude prospective randomisée ayant inclus 2664 patients traités par AVK pour une MVTE dont 2220 patients étaient suivis par l'INR au laboratoire et 444 patients surveillaient leur INR avec un POC. L'automesure de l'INR avec *self management*

Tableau 2 Abaque d’initiation d’un traitement AVK par warfarine chez les patients adultes [12].

	INR	Warfarine
j1	ND	5 mg
j2	ND	5 mg
j3	< 1,5	10 mg
	1,5–1,9	5 mg
	2,0–3,0	2,5 mg
	> 3,0	0 mg
	< 1,5	10 mg
j4	1,5–1,9	7,5 mg
	2,0–3,0	5 mg
	> 3,0	0 mg
	< 2	10 mg
j5	2,0–3,0	5 mg
	> 3,0	0 mg
	< 1,5	12,5 mg
j6	1,5–1,9	10 mg
	2,0–3,0	7,5 mg
	> 3,0	0 mg
	ND : non demandé.	

Tableau 3 Abaque d’initiation d’un traitement AVK par warfarine chez les patients > 70 ans. Applicable que si TP avant traitement > 70 % (13).

	INR	Posologie warfarine
j0	ND	4 mg
j1	ND	4 mg
j2	ND	4 mg
j3	< 1,3	5 mg
	1,3 ≤ INR < 1,5	4 mg
	1,5 ≤ INR < 1,7	3 mg
	1,7 ≤ INR < 1,9	2 mg
	1,9 ≤ INR < 2,5	1 mg
	INR ≥ 2,5	Arrêter jusqu’à obtention d’un INR < 2,5 (INR quotidien) puis reprendre à 1 mg
	j6±1	INR ≤ 1,6
	1,6 < INR ≤ 2,5	Continuer sans modifier posologie
	2,5 < INR ≤ 3,5	Dose ≥ 2 mg : –1 mg
	3,5 ≤ INR < 5	Dose = 1 mg : inchangée
		Supprimer prochaines doses jusqu’à INR < 3 (INR quotidien) puis reprise à doses réduites
		ND : non demandé.

était associée à une diminution du risque de récurrence thromboembolique veineuse (HR 0,63 (0,41–0,95) et de la mortalité (HR 0,41, IC_{95%} 0,21–0,81), sans augmentation du risque de saignement [19]. Plusieurs méta-analyses ont confirmé l’efficacité supérieure sur le risque de récurrence thromboembolique veineuse des POC [20,21]. Ainsi, les dispositifs autorisés actuellement [22] représentent une

alternative efficace et plus confortable à la mesure au laboratoire pour des patients ayant reçu une éducation thérapeutique. Elles peuvent donc être utilisées dans le cadre du traitement de la MVTE.



















	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
TP			
INR			
TCA			
TT			
dTT, ECT			
Anti-Xa			

Figure 1. Explorations de l’hémostase réalisables ou non lors d’un traitement par AOD. Le TT peut être utilisé uniquement lors d’un traitement par dabigatran afin d’évaluer de manière qualitative la présence ou non de faible concentration de dabigatran. La mesure de l’activité anti-facteur Xa peut être mesurée lors d’un traitement par rivaroxaban ou apixaban (utilisation de réactifs calibrants et contrôles spécifiques à chacune des molécules anti-Xa). TP : temps de thromboplastine ; INR : *International Normalized Ratio* ; TCA : temps de céphaline activée ; TT : temps de thrombine ; dTT : temps de thrombine dilué ; ECT : temps d’Ecarine.

Surveillance biologique des traitements par anticoagulants oraux directs

De par leur pharmacocinétique prévisible, leurs larges fenêtres thérapeutiques [23,24] et leurs faibles interactions médicamenteuses ou alimentaires, les anticoagulants oraux directs (AOD) sont prescrits à doses fixes dans le traitement ou la prévention de la MVTE et ne nécessitent pas de surveillance biologique, ni à l'instauration du traitement, ni pour réaliser une adaptation posologique [25,26]. Les AOD modifient les tests globaux d'hémostase. Cette interférence est variable selon les molécules et dépend des réactifs utilisés (Fig. 1) [27–31] qui ne permettent qu'une appréciation relative de la concentration plasmatique d'AOD. De plus, un TP et un TCA normaux n'excluent pas des concentrations plasmatiques d'AOD significatives [31,32]. Les données disponibles reliant les taux d'AOD avec les événements cliniques thrombotiques ou hémorragiques ont été réalisées surtout sur les populations de patients avec fibrillation atriale plus âgés [23–26,33] et ne permettent pas l'établissement de liens entre dosage et événement clinique. L'évaluation de la fonction rénale semble le seul paramètre qui influence la survenue d'événements cliniques [23,24,33]. Ainsi, comme pour les HBPM, l'évaluation de la fonction rénale des patients traités par AOD doit être estimée par la formule de Cockcroft et Gault avant la mise en route puis régulièrement notamment en cas d'événement intercurrent. Dans les conditions d'urgence (geste chirurgical ou hémorragie engageant le pronostic vital) où le dosage des AOD peut être nécessaire, l'estimation de l'activité anticoagulante des AOD par le TP et le TCA est inappropriée [34] et doit être réalisée avec des réactifs, contrôles et calibrants adaptés pour un rendu, en ng/mL, de leur concentration. Seul le temps de thrombine peut être utilisé pour détecter la présence de dabigatran circulant [35]. L'évaluation des hémorragies sous AOD, d'une chirurgie et/ou geste invasif à réaliser en urgence sous AOD ou encore l'arrêt des AOD en cas de chirurgie ou geste invasif programmés fait l'objet d'accord d'experts francophones publiés par le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) [36].

R12.1 – Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale à partir d'une estimation de la clairance de la créatinine (Cl Cr), à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault, avant tout traitement anticoagulant parentéral ou le plus tôt possible après l'instauration du traitement (Grade 1+).

R12.2 – Il est recommandé de ne pas déterminer l'activité anti-Xa lors d'un traitement par héparite de bas poids moléculaire (HBPM) ou fondaparinux administré par voie sous-cutanée (Grade 1–).

R12.3 – Il est recommandé de prescrire l'héparine non fractionnée (HNF) selon une posologie adaptée à un test biologique (Grade 1+). Pour le test biologique, il est suggéré de suivre l'effet anticoagulant de HNF, prescrite par voie intraveineuse, par la mesure de l'activité anti-Xa préférentiellement au TCA (Grade 2+). L'effet anticoagulant optimal de l'HNF à dose curative correspond à une activité anti-Xa comprise entre 0,3 et 0,7 UI/mL.

R12.4 – Il est recommandé de déterminer l'activité anti-Xa ou à défaut le TCA 6 heures après le début du traitement par HNF par voie intraveineuse continue et 4 à 6 heures après chaque changement posologique (Grade 1+). Dans le cadre d'un traitement par HNF par voie sous-cutanée, il est possible de ne pas faire de surveillance biologique à condition d'utiliser les posologies suivantes (330 UI/kg pour la première injection sous-cutanée et 250 UI/kg toutes les 12 heures pour les suivantes) (Grade 2+).

R12.5 – Il est recommandé d'obtenir une numération plaquettaire avant tout traitement héparinique/HBPM ou par fondaparinux ou le plus tôt possible après l'instauration du traitement (Grade 1+).

R12.6 – Dans le cas d'un traitement par HBPM, dans le contexte de maladie thromboembolique veineuse non chirurgicale, il est suggéré de ne pas faire de surveillance systématique de la numération plaquettaire (Grade 2–), mais il est recommandé de réaliser une numération plaquettaire en cas de suspicion clinique de TIH (Grade 1+).

R12.7 – Dans le cadre d'un traitement par HNF, dans le contexte de maladie thromboembolique veineuse non chirurgicale, il est recommandé de faire une surveillance systématique de la numération plaquettaire (Grade 1+).

R12.8 – Dans le cas d'un traitement dans le contexte de maladie thromboembolique veineuse chirurgicale, il est recommandé de réaliser une surveillance systématique de la numération plaquettaire (Grade 1+) :

- en cas de traitement par HNF sous-cutanée ou intraveineuse/HBPM avec une numération plaquettaire 2 fois par semaine pendant 1 mois ;
- devant toute suspicion clinique de TIH ;
- 24 h après le début de toute héparinothérapie chez les patients chirurgicaux préalablement exposés à une héparine dans les 3 mois précédents.

R12.9 – Il est recommandé de débiter, le plus précocement possible, le traitement par antivitamine K (AVK) (Grade 1+).

R12.10 – Il est recommandé de surveiller le traitement par AVK par la mesure de l'INR avec un INR cible entre 2 et 3 (Grade 1+).

R12.11 – Il est recommandé de poursuivre au moins 5 jours l'HNF, l'HBPM ou le fondaparinux et de les arrêter lorsque deux INR à 24 heures d'intervalle sont compris entre 2 et 3 (Grade 1+).

R12.12 – Il est suggéré de contrôler l'INR toutes les 3 ou 4 semaines après la période d'équilibration du traitement (Grade 2+).

R12.13 – Il est suggéré d'utiliser les abaques de prescription des AVK (Grade 2+).

R12.14 – Il est recommandé de ne pas surveiller l'activité anticoagulante des anticoagulant oral direct (AOD), ni à l'instauration, ni au cours du suivi du traitement (Grade 1–).

R12.15 – Toutefois, il est recommandé d'évaluer l'activité anticoagulante par le dosage de l'activité spécifique de chaque AOD, dans les situations suivantes (Grade 1+) :

- en cas d'hémorragie majeure ;
- en cas de procédure invasive non programmée.

R12.16 – Il est suggéré d'évaluer l'activité anticoagulante par le dosage de l'activité spécifique de chaque AOD en cas de récurrence de MVTE, pour évaluer l'adhérence au traitement (Grade 2+).

R12.17 – Il est recommandé de ne pas suivre les concentrations d'AOD avec les tests de coagulation globaux TP et TCA (Grade 1–).

Déclaration de liens d'intérêts

Au cours des 5 dernières années, David M. Smadja a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des laboratoires Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim et Léo Pharma.

Au cours des 5 dernières années, Nicolas Gendron a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications et conseil de la part des laboratoires Bristol-Myers Squibb, Bayer, Aspen, Alexion et Stago.

Au cours des 5 dernières années, Olivier Sanchez a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des laboratoires Bayer ; BMS-Pfizer ; MSD ; Léo Pharma ; Sanofi Aventis. Au cours des 5 dernières années, Olivier Sanchez a été investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques promues par les laboratoires Bayer ; MSD.

Références

- [1] Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:1415–59S.
- [2] Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006;296:935–42.
- [3] Montalescot G, Collet JP, Tanguy ML, et al. Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patients treated with enoxaparin. *Circulation* 2004;110:392–8.
- [4] ANSM. Modification des recommandations sur la surveillance plaquettaire d'un traitement par heparine de bas poids moléculaire (HBPM); 2011. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/58af9a851799004cfc1317baf34a70c9.pdf.
- [5] Scully M, Gates C, Neave L. How we manage patients with heparin induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2016;174:9–15.
- [6] Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005;106:2710–5.
- [7] Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. 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:e4955–530S.
- [8] Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425–34.
- [9] ANSM. BBP - prevention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en medecine; 2009. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae4209ebc36d7164d4b7c876ddeabab.pdf.
- [10] Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:75–47S.
- [11] Keeling D, Baglin T, Tait C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol* 2011;154:311–24.
- [12] Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, et al. 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.
- [13] Siguret V, Gouin I, Debray M, et al. Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: a safe and accurate regimen. *Am J Med* 2005;118:137–42.
- [14] Moreau C, Pautas E, Gouin-Thibault I, et al. Predicting the warfarin maintenance dose in elderly inpatients at treatment initiation: accuracy of dosing algorithms incorporating or not VKORC1/CYP2C9 genotypes. *J Thromb Haemost* 2011;9:711–8.
- [15] Pengo V, Barbero F, Biasiolo A, et al. A comparison between six and four-week intervals in surveillance of oral anticoagulant treatment. *Am J Clin Pathol* 2003;120:944–7.
- [16] Shalev V, Rogowski O, Shimron O, et al. The interval between prothrombin time tests and the quality of oral anticoagulants treatment in patients with chronic atrial fibrillation. *Thromb Res* 2007;120:201–6.
- [17] HAS. Surdosage en AVK, situations à risque et accidents hémorragiques - Synthèse des recommandations; 2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf.
- [18] Le Heuzey JY, Ammentorp B, Darius H, et al. Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation. Data from the PREFER IN AF registry. *Thromb Haemost* 2014;111:833–41.
- [19] Larsen TB, Skjoth F, Grove EL, et al. Effectiveness of self-managed oral anticoagulant therapy in patients with recurrent venous thromboembolism. A propensity-matched cohort study. *Thromb Haemost* 2016;116:524–9.
- [20] Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD003839.
- [21] Pozzi M, Mitchell J, Henaine AM, et al. International normalized ratio self-testing and self-management: improving patient outcomes. *Vasc Health Risk Manag* 2016;12:387–92.
- [22] HAS. COAGUCHEK XS 4918; 2016. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4918_COAGUCHEK_XS_08_mars_2016_\(4918\)_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-4918_COAGUCHEK_XS_08_mars_2016_(4918)_avis.pdf).
- [23] Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation

- of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321–8.
- [24] Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129:961–70.
- [25] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315–52.
- [26] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–62.
- [27] Douxfils J, Mullier F, Loosen C, et al. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res* 2012;130:956–66.
- [28] Douxfils J, Mullier F, Robert S, et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012;107:985–97.
- [29] GEHT. Rivaroxaban_tests_biologiques_GEHT; 2012. http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Rivaroxaban_tests_biologiques_GEHT.pdf.
- [30] GEHT. Dabigatran_tests_biologiques_GEHT; 2013. http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Dabigatran_tests_biologiques_GEHT.pdf.
- [31] GEHT. Apixaban_tests_biologiques_GEHT; 2013. http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Apixaban_GEHT.pdf.
- [32] Godier A, Martin AC, Leblanc I, et al. Peri-procedural management of dabigatran and rivaroxaban: duration of anti-coagulant discontinuation and drug concentrations. *Thromb Res* 2015;136:763–8.
- [33] ADMINISTRATION USFD. FDA Cardiovascular Renal Advisory Committee 2010-2015: www.fda.gov.
- [34] Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, et al. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2013;11:756–60.
- [35] Lessire S, Douxfils J, Baudar J, et al. Is Thrombin Time useful for the assessment of dabigatran concentrations? An in vitro and ex vivo study. *Thromb Res* 2015;136:693–6.
- [36] Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, et al. Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) - September 2015. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2016;36:73–6.