



# Chapitre 61

## Anticoagulation des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST

F. LAPOSTOLLE<sup>1</sup>, P.-G. REUTER<sup>2</sup>, F. ADNET<sup>3</sup>

### 1. Introduction

La reperfusion myocardique est le principal défi de la prise en charge des patients avec un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST. Que cette reperfusion soit précoce et réalisée dans des délais conformes aux recommandations est aussi difficile à obtenir que déterminant pour le pronostic (1). Au cours des dernières décennies, la mortalité des patients avec un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST a considérablement diminué (2). Cette évolution a concerné aussi bien les patients traités par angioplastie que les patients traités par fibrinolyse et les patients non reperfusés (Figure 1) (2). Ceci suggère que d'autres éléments de la prise en charge (et pas seulement la reperfusion myocardique) sont déterminants. Une entrée dans la filière par un appel au SAMU, une réduction des délais d'appel et de prise en charge et une évolution de l'environnement pharmacologique sont ainsi particulièrement importants. Les thérapeutiques adjuvantes, médicaments de l'anticoagulation et de l'antiagrégation plaquettaire, jouent certainement ici un rôle majeur.

La lutte contre le thrombus est un objectif thérapeutique primordial sur lequel s'est focalisée la recherche ces dernières années. La présence du thrombus, sa persistance ou sa réapparition est associée à une altération du pronostic. C'est la cible de l'anticoagulation. De nombreuses molécules sont venues concurrencer l'historique héparine. L'évaluation de la balance bénéfique/risque est souvent délicate, rendant le choix de la meilleure association pharmacologique problématique (3). Ce choix est dépendant du diagnostic précis, de la stratégie de

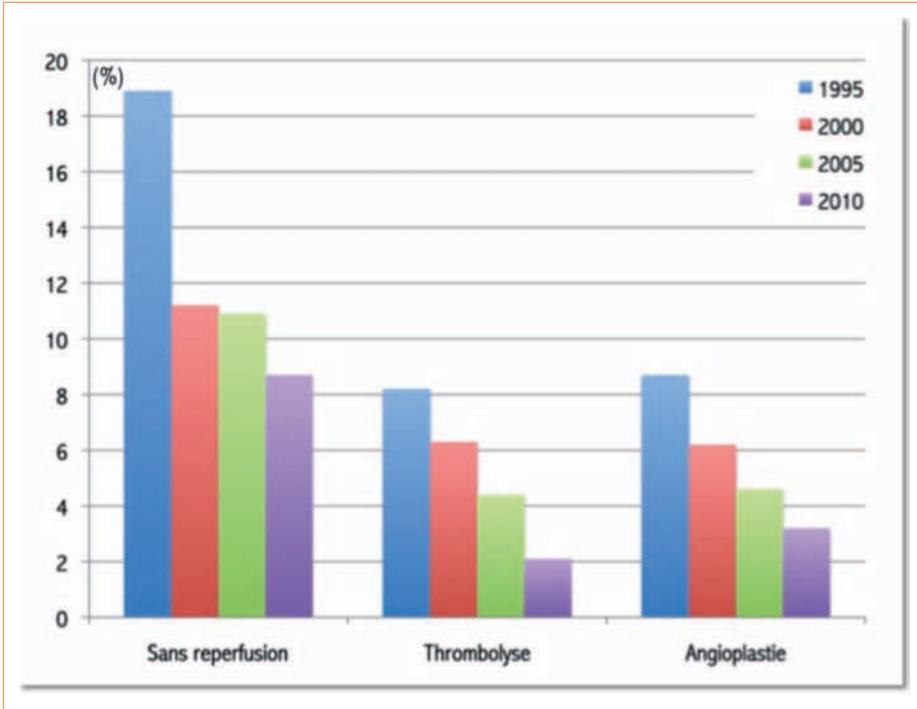
1. SAMU 93 – UF Recherche-Enseignement-Qualité.

2. Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, Inserm U942.

3. Hôpital Avicenne, 125, rue de Stalingrad, 93009 Bobigny, France.

Correspondance : Frédéric Lapostolle. Tél. : + 33 1 48 96 44 54 – Fax : + 33 1 48 96 44 57 / 55 / 56  
E-mail : frederic.lapostolle@avc.aphp.fr

**Figure 1** – Évolution de la mortalité de l'infarctus du myocarde depuis 1995 selon la décision et la stratégie de reperfusion. D'après (1)



reperfusion choisie (thrombolyse ou angioplastie primaire) et de l'évaluation du risque ischémique et hémorragique. Ce choix concerne la détermination de la molécule anticoagulante, de sa dose et du régime d'antiagrégation plaquettaire à lui associer.

Cette revue aborde les données cliniques sur chacune des molécules et, sur ces bases, leurs places dans les recommandations récentes.

## 2. Héparine non fractionnée et syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST

L'héparine non fractionnée est un mélange de polysaccharides de poids moléculaire variable (5 000 à 30 000 Daltons). Elle accélère l'activité de l'antithrombine circulante. Elle limite ainsi l'activité des facteurs IIa (thrombine), IXa et Xa. L'héparine prévient l'extension du thrombus, elle ne le lyse pas. Son activité anticoagulante est hétérogène.

L'héparine est le traitement anticoagulant historique du syndrome coronaire aigu. Cependant, elle n'a pas été solidement validée dans des études contre placebo dans cette indication, en particulier en cas de sus-décalage du segment ST.

La dose utilisée a sensiblement diminuée au cours du temps. S'il est probable que la dose de 4 000 UI, maintenant recommandée, réduit le risque hémorragique par rapport à la dose historique de 5 000 UI, nous n'avons pas trouvé d'étude comparant solidement une dose à l'autre. L'utilisation d'une dose adaptée au poids semble aujourd'hui préférée (1, 4). Les dernières recommandations européennes préconisent des doses dans une large fourchette, de 70 à 100 UI/kg (ou 50 à 60 UI/kg en cas d'utilisation d'un anti GP IIb/IIIa) lors d'un traitement par angioplastie primaire (1, 4). La dose recommandée est de 60 UI/kg (sans dépasser 4 000 UI) en cas de traitement par fibrinolyse (1).

### 3. Héparine de bas poids moléculaire et syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST

L'héparine de bas poids moléculaire est obtenue par dépolymérisation de l'héparine non fractionnée. La forte concentration en chaînes de plus de 18 polysaccharides permet une inactivation du facteur Xa (mais pas de la thrombine).

L'héparine de bas poids moléculaire a d'emblée constitué une alternative séduisante à l'héparine. L'hypothèse d'un pouvoir anticoagulant supérieur, davantage prévisible, associé à une plus grande facilité d'emploi et à une sécurité accrue ont conduit à tester l'énoxaparine (principale héparine de bas poids moléculaire évaluée dans cette indication) dans le syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST.

#### 3.1. Avec la fibrinolyse

L'étude Assent 3 a permis de démontrer la supériorité de l'énoxaparine sur l'héparine non fractionnée en cas de traitement par fibrinolyse (Tableau 1) (5). Néanmoins, l'étude Assent 3+ a montré qu'il existait un risque hémorragique accru chez certains patients, femmes, sujets âgés et patients de petit poids (Tableau 1) (6).

Ainsi, dans l'étude Extract-timi 25, la dose d'énoxaparine était adaptée à l'âge et à la fonction rénale (7). Les patients de plus de 75 ans recevaient une dose réduite d'énoxaparine en injection sous-cutanée (0,75 mg/kg) sans bolus intraveineux (vs 30 mg en bolus intra-veineux puis 1 mg/kg en injection sous-cutanée pour les patients de moins de 75 ans). Avec ce traitement, les patients présentaient moins d'évènements que dans le groupe contrôle (héparine non fractionnée), avec toutefois davantage d'hémorragies majeures (2,1 vs 1,4 % ;  $p < 0,001$ ).

Ceci a conduit, dans les recommandations, à adapter les doses d'énoxaparine à l'âge du patient : 30 mg en bolus intraveineux puis 1 mg/kg en sous-cutané pour les moins de 75 ans et 0,75 mg/kg en sous-cutané (sans bolus) pour les plus de 75 ans (1).

**Tableau 1** – Études Assent 3, Assent 3+ et Extract-timi 25 : principaux résultats pertinents. D’après (5-7)

Étude	Critères d’inclusion	Critère jugement principal	Résultat (critère principal)
ASSENT 3	SCA ST+ < 6 h Traitement par fibrinolyse Aspirine sans clopidogrel	Décès + ischémie + hémorragie à J30	HNF IV : 15,4 % Enoxaparine IV + SC : 11,4 % p = 0,0001
ASSENT 3+	SCA ST+ < 6 h Traitement par fibrinolyse Aspirine sans clopidogrel	Décès + ischémie + hémorragie cérébrale + hémorragie > 75 ans à J30	HNF IV : 14,2 % Enoxaparine IV + SC : 17,4 % p = 0,08
EXTRACT-TIMI 25	SCA ST+ < 6 h Traitement par fibrinolyse Aspirine - Clopidogrel accepté	Décès + récurrence d’infarctus	HNF IV : 12,0 % Enoxaparine : 9,9 % P < 0,001

### 3.2. Avec l’angioplastie

Si l’étude Atoll n’était pas statistiquement significative sur le critère de jugement principal (décès, complication de l’infarctus, échec de procédure, saignement majeur), il existait une forte tendance (sur des critères de jugements secondaires et composites) en faveur de l’énoxaparine (0,5 mg/kg en bolus intraveineux) en comparaison à l’héparine non fractionnée (**Tableau 2**) (8).

Notons enfin que les recommandations préconisent d’éviter le passage d’une héparine à l’autre (héparine de bas poids moléculaire et héparine non fractionnée), en particulier en cas d’angioplastie (1). Ce qui suppose (voir infra) que les procédures utilisées en préhospitalier et aux urgences obéissent à un consensus local, départemental voire régional.

Aucune autre héparine de bas poids moléculaire n’a été suffisamment validée pour figurer dans les recommandations actuelles.

**Tableau 2** – Étude Atoll : critère de jugements principal et résultats pertinents (N = 910). D’après (8)

	HNF*	Enoxaparine	p
Décès, complication de l’infarctus, échec de procédure, saignement majeur	34 %	28 %	0,07
Décès, récurrence d’infarctus ou syndrome coronaire aigu/revascularisation en urgence	11 %	7 %	0,01
Décès, complication de l’infarctus	12 %	8 %	0,02
Décès, récurrence d’infarctus/revascularisation en urgence	8 %	5 %	0,04
Décès, complication de l’infarctus/saignement majeur	15 %	10 %	0,03

\* HNF : héparine non fractionnée.

## 4. Alternatives à l'héparine et syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST

– L'hirudine, prototype d'inhibiteur de la thrombine, n'a pas fait la preuve de son intérêt, essentiellement en raison d'une augmentation de complications hémorragiques.

– La bivalirudine est un analogue synthétique de l'hirudine. Elle a un effet antithrombine direct. Ses avantages théoriques sont de ne pas agir par l'intermédiaire de l'antithrombine III, d'être efficace sur les thrombus organisés et de ne pas nécessiter de surveillance. La bivalirudine a une demi-vie de 25 minutes.

Dans l'étude Euromax, l'administration préhospitalière de bivalirudine (vs héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire et anti GP IIb/IIIa (en option)) à des patients avec un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST de moins de 12 heures traités par angioplastie était associée à une réduction significative du critère de jugement principal (décès, saignement majeur non lié à un pontage) au prix d'une augmentation des thromboses de stent (**Tableau 3**) (9).

Ces résultats ont été secondairement infirmés par ceux de l'étude Heat-PPCI (10). Les auteurs, Britanniques, ont eu recours à une méthodologie inhabituelle. En effet, 1 917 patients avec un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST admis dans leur établissement pour une angioplastie primaire ont été traités, après randomisation (mais sans consentement préalable) par bivalirudine ou héparine non fractionnée. Les auteurs ont rapporté une réduction significative du critère de jugement principal (mortalité toute cause, ré-infarctus, accident vasculaire cérébral et revascularisation supplémentaire non programmée) dans le groupe de patients traités par héparine (**Tableau 4**). La méthodologie (posologies utilisées) et la comparaison de cette étude avec les autres données de la littérature demeurent sujettes à caution (11, 12)

**Tableau 3** – Étude Euromax : critères de jugements principaux et résultats pertinents (N = 2,218). D'après (9)

A J30	Bivalirudine	Héparine	p
Décès, saignement majeur non lié à un pontage	55 (5,1 %)	94 (8,5 %)	0,001
Décès, ré-infarctus, saignement majeur non lié à un pontage	72 (6,6 %)	102 (9,2 %)	0,025
Décès	32 (2,9 %)	34 (3,1 %)	0,86
Ré-infarctus	19 (1,7 %)	10 (0,9 %)	0,08
Saignement majeur non lié à un pontage	28 (2,6 %)	67 (6,0 %)	< 0,0001
Saignement mineur ou majeur non lié à un pontage	85 (7,8 %)	149 (13,4 %)	< 0,0001
Thrombose de stent	17 (1,6 %)	6 (0,5 %)	0,02

**Tableau 4** – Étude Heat-PPCI : critères de jugements principaux et résultats pertinents (N = 1 829). D’après (10)

A J28	Bivalirudine	Héparine	p
Critère de jugement principal	79 (8,7 %)	52 (5,7 %)	0,01
Décès	49 (5,1 %)	39 (4,3 %)	0,43
Ré-infarctus	24 (2,7 %)	8 (0,9 %)	0,0804
Accident vasculaire cérébral	15 (1,6 %)	11 (1,2 %)	0,43
Revascularisation supplémentaire non programmée	24 (2,7 %)	6 (0,7 %)	0,001
Saignement majeur	32 (3,5 %)	28 (3,1 %)	0,59
Saignement mineur ou majeur	113 (12,5 %)	122 (13,5 %)	0,54
Thrombose de stent	24 (3,4 %)	6 (0,9 %)	0,001

Ces résultats ont conduit à une diminution du niveau de recommandations de bivalirudine par la société européenne de cardiologie sur la reperfusion coronaire (ESC) (Tableau 8) (4).

La dose la bivalirudine doit être réduite en cas d’insuffisance rénale sévère (clairance < 30 ml/min). Par contre, la bivalirudine est à considérer en cas d’insuffisance rénale modérée (clairance entre 30 à 60 ml/min).

#### 4.1. Le fondaparinux

L’avantage théorique du fondaparinux, par rapport à l’énoxaparine, est d’avoir une élimination dose-dépendante, une demi-vie plus longue, une anticoagulation davantage prévisible et prolongée permettant l’utilisation de doses fixes en une injection sous-cutanée quotidienne. Son utilisation ne requiert pas de suivi biologique. Le fondaparinux a une élimination rénale.

Dans l’étude OASIS 6, les patients ayant un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST tiraient, globalement, un bénéfice du traitement par fondaparinux (sans différence significative de complications hémorragiques) (Tableau 5) (13). Cependant, il existait une interaction significative avec la stratégie de reperfusion mise en œuvre. Le bénéfice semblait limité aux patients traités par fibrinolyse et aux patients traités ni par fibrinolyse ni par angioplastie primaire (à l’exclusion des patients traités par angioplastie primaire).

Ainsi, les recommandations proscrivent l’utilisation du fondaparinux dans le traitement du syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST traité par angioplastie primaire (4). À l’inverse, il peut être utilisé avec la fibrinolyse, en bolus intraveineux de 2,5 mg suivi par une injection sous-cutanée 2,5 mg (4).

**Tableau 5** – Étude Oasis 6 : critères de jugements principaux et résultats pertinents (N = 12 000). D’après (13)

A J30	Contrôle	Fondaparinux	RR	p
Décès, ré-infarctus	11,2 %	9,7 %	0,86	0,008
Décès	7,8 %	8,9 %	0,87	0,03
Ré-infarctus	2,5 %	3,0 %	0,81	0,06

## 5. Stratégie d’anticoagulation, recommandations récentes

Le choix de l’anticoagulation doit aussi tenir compte des options thérapeutiques retenues, pour l’antiagrégation plaquettaire en particulier. Les associations thérapeutiques n’ont généralement pas été testées ensemble (3). L’analyse des données de la littérature se heurte au fait que les critères d’inclusion, les critères de jugement et les régimes de traitement anticoagulant et/ou antiagrégant retenus dans les études sont difficilement comparables. Dans tous les cas, la recherche du rapport bénéfice/risque optimal doit prévaloir.

L’utilisation d’anticoagulants est associée à un risque hémorragique accru (Tableau 6). Ce risque est corrélé à la dose d’anticoagulant utilisée. Les circonstances associées à ce risque sont détaillées dans le tableau 6. La relation entre la survenue d’hémorragies au décours de l’angioplastie et le mauvais pronostic est démontrée.

Dans tous les cas, le traitement anticoagulant, comme le traitement antiagrégant plaquettaire et plus globalement la prise en charge globale d’un patient avec un syndrome coronaire doit relever d’une stratégie précise, définie et partagée. Des protocoles de prise en charge communs aux urgentistes et aux cardiologues doivent être établis (1). Leur application doit être suivie par la tenue de registres.

**Tableau 6** – Principales circonstances associées à un risque hémorragique lors d’un traitement anticoagulant en cas de syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST

Variable	OR (IC 95 %)
Thrombolyse et anti GP IIb/IIIa	4,2 (1,7-10,4)
Antécédent hémorragique	2,2 (1,1-4,1)
Traitement diurétique	1,9 (1,5-2,5)
Inotropes IV	1,9 (1,3-2,6)
Anti GP IIb/IIIa	1,8 (1,4-2,4)
Antécédent d’insuffisance rénale	1,5 (1,1-2,0)
Sexe féminin	1,4 (1,1-1,7)
Âge (par décade)	1,2 (1,1-1,3)
Héparine de bas poids moléculaire seule	0,7 (0,5-0,9)

## 6. En pratique

La stratégie d'anticoagulation dépend de la stratégie thérapeutique de reperfusion retenue.

- En cas de thrombolyse, les recommandations les plus récentes sont celles de l'ESC en 2012 (1). Plusieurs régimes d'héparinothérapie sont possibles (Tableau 7).

- Une anticoagulation est recommandée jusqu'à l'angioplastie (si elle est réalisée) ou pour la durée de l'hospitalisation (jusqu'à huit jours) (recommandation de niveau I-A).

Cette anticoagulation repose en première intention sur l'énoxaparine et en seconde intention sur l'héparine non fractionnée.

- Enoxaparine : la dose est ajustée au poids et déterminée en fonction de l'âge (recommandation de niveau I-A) :

- pour les patients de moins de 75 ans : 30 mg en bolus intraveineux suivi (15 minutes plus tard) d'une injection sous-cutanée de 1,0 mg/kg à répéter toutes les 12 heures pour la durée de l'hospitalisation (ou huit jours maximum) ;

- pour les patients de plus de 75 ans : injection sous-cutanée de 0,75 mg/kg seule à répéter toutes les 12 heures ;

- en cas de clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, l'injection sous-cutanée de 1,0 mg/kg est à répéter toutes les 24 heures.

- Héparine non fractionnée : bolus intra-veineux de 60 UI/kg avec une dose maximale de 4.000 unités et un relais intra-veineux par 12 UI/kg par 24 heures (sans dépasser 1 000 UI/h) secondairement ajustée à l'hémostase (recommandation de niveau I-C).

- Le fondaparinux est retenu en cas de fibrinolyse par la streptokinase : bolus de 2,5 mg en une injection intra-veineuse puis 2,5 mg par jour en injection sous-cutanée.

- Le même traitement anticoagulant est indiqué chez les patients non reperfusés, c'est à dire hors fibrinolyse et angioplastie.

- En cas d'angioplastie primaire, les recommandations les plus récentes sont celles de l'ESC en 2012 et 2014 (1, 4). Une anticoagulation est recommandée pour l'angioplastie (recommandation de niveau I-C en 2012 et I-A en 2014). Plusieurs régimes d'héparinothérapie sont possibles (Tableaux 7, 8).

- Enoxaparine : bolus intraveineux de 0,5 mg/kg (recommandation de niveau IIb-B puis IIa-B).

- Bivalirudine : 0,75 mg/kg en bolus intraveineux suivi d'une perfusion de 1,75 mg/kg/h quatre heures après la procédure (recommandation de niveau I-B puis IIa-A).

- Héparine non fractionnée : 70 à 100 UI/kg en bolus intraveineux. Une dose moindre (50 à 70 UI/kg) est préconisée en cas d'utilisation des anti GP IIb/IIIa, ce qui ne concerne pas les urgentistes, ces derniers n'étant plus indiqués avant la coronarographie (recommandation de niveau I-C).
- L'usage du fondaparinux est proscrit (recommandation de niveau III-A en 2012).

**Tableau 7** – Synthèse des recommandations de l'ESC sur l'anticoagulation du syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST. D'après (1)

	Recommandation	Niveau de preuve
<b>Traitement par angioplastie primaire</b>		
Un anticoagulant injectable doit être utilisé en cas d'angioplastie primaire	I	C
La bivalirudine est recommandée devant l'héparine non fractionnée et un anti-GP IIb/IIIa	I	B
L'énoxaparine peut être préférée à l'héparine non fractionnée	IIb	B
L'héparine non fractionnée (avec ou sans anti-GP IIb/IIIa) doit être utilisée chez les patients ne recevant pas de bivalirudine	I	C
Le fondaparinux n'est pas recommandé	III	B
<b>Traitement par fibrinolyse</b>		
Un traitement anticoagulant est recommandé	I	A
L'énoxaparine IV (puis relai sous-cutané)	I	A
L'héparine non fractionnée (dose adaptée au poids)	I	C

**Tableau 8** – Synthèse des recommandations de l'ESC sur l'anticoagulation dans le cadre de la reperfusion coronaire par angioplastie. D'après (4)

	Recommandation	Niveau de preuve
L'anticoagulation est recommandée chez tous les patients (en addition du traitement antiagrégant plaquettaire)		A
L'anticoagulant est choisi en fonction du risque ischémique et hémorragique en fonction du profil efficacité/sécurité de la molécule		C
Héparine non fractionnée 70-100 UI/kg*	I	C
Bivalirudine 0,75 mg/kg (puis relais à 1,75 mg/kg/h pendant 4 h)	IIa	A
Enoxaparine 0,5 mg/kg	IIa	B

\* Diminuée à 50-70 en cas d'utilisation d'anti-GP IIb/IIIa.

## Références

1. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. oct 2012 ; 33(20) : 2569-619.
2. Puymirat E., Simon T., Steg P.G., Schiele F., Guéret P., Blanchard D., et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 12 sept 2012 ; 308(10) : 998-1006.
3. Lapostolle F., Catineau J., Lapandry C., Adnet F. Excess dosing of antithrombotic therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA*. 26 avr 2006 ; 295(16) : 1896-7.
4. Authors/Task Force members, Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.-P., Cremer J., et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 1 oct 2014 ; 35(37) : 2541-619.
5. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 25 août 2001 ; 358(9282) : 605-13.
6. Wallentin L., Goldstein P., Armstrong P.W., Granger C.B., Adgey A. a. J., Arntz H.R., et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation*. 15 juill 2003 ; 108(2) : 135-42.
7. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H., Murphy S.A., Ruda M., Sadowski Z., et al. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 6 avr 2006 ; 354(14) : 1477-88.
8. Montalescot G., Zeymer U., Silvain J., Boulanger B., Cohen M., Goldstein P., et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*. 20 août 2011 ; 378(9792) : 693-703.
9. Steg P.G., van 't Hof A., Hamm C.W., Clemmensen P., Lapostolle F., Coste P., et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med*. 5 déc 2013 ; 369(23) : 2207-17.
10. Shahzad A., Kemp I., Mars C., Wilson K., Roome C., Cooper R., et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 22 nov 2014 ; 384(9957) : 1849-58.
11. Berger B.J. Minimum risk and HEAT-PPCI: innovative ideas for informed consent in emergency medical research. *Ann Emerg Med*. déc 2014 ; 64(6) : 17A-19A.
12. Shaw D. HEAT-PPCI sheds light on consent in pragmatic trials. *Lancet*. 22 nov 2014 ; 384(9957) : 1826-7.
13. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S., Afzal R., Pogue J., Granger C.B., et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 5 avr 2006 ; 295(13) : 1519-30.