

ANTIVITAMINES K

Ont travaillé à ce document pour l’Afssaps :

- Groupe d’Experts : Pierre-François DEQUIN, Jacques MASSOL, Alain CASTAIGNE, Christine DOSQUET, Jean-Michel JULIARD, Dominique MOTTIER, Claudine SORIA, Alain THIVOLLE.
- Rédacteurs Internes : Catherine DENIS, Agnès CUDENNEC, Guy ROSTOKER, Corinne BLACHIER, sous la direction du Docteur Frédéric FLEURETTE, Directeur des Etudes Médico-Economiques et de l’Information Scientifique à l’Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
- Validation du texte par la Commission de la transparence de l’Afssaps, présidée par le Professeur Bernard DUPUIS, le 20 décembre 2000.

Les Antivitamines K

L'essentiel

1. La classe thérapeutique des antivitamines K (AVK) est à l'origine d'accidents iatrogènes majeurs.
2. Le bénéfice des AVK a été démontré à l'échelle de **populations** dans des indications bien précises (cf. tableau 2). Leur utilisation chez un individu donné ne se conçoit que dans ces indications, et après évaluation **individuelle** du risque thrombotique et du risque de complication hémorragique du traitement (cf. tableaux 3 et 4). Cette évaluation du rapport bénéfice/risque doit être répétée dans le temps. Elle est particulièrement importante chez le sujet âgé, dont les risques thrombotique et hémorragique sont tous les deux majorés.
3. En général, les AVK prennent précocement le relais d'une héparinothérapie. Ils doivent être introduits sans dose de charge, de préférence en une prise quotidienne vespérale. La posologie est strictement individuelle, ajustée sur l'**INR** qui est le seul test de coagulation qui doit être utilisé dans ce contexte. La posologie initiale doit être réduite de moitié chez le sujet âgé.
4. Chez un patient observant et une fois le traitement bien équilibré, un contrôle **mensuel** de l'INR reste le minimum indispensable.
5. Il faut le plus souvent viser un INR de **2,5** (zone thérapeutique entre 2 et 3). Dans certains cas, l'INR visé est de **3,7** (zone thérapeutique entre 3 et 4,5) (paragraphe 4.3.3.2). Le traitement est alors souvent plus difficile à équilibrer.
6. La possibilité d'une **interaction** médicamenteuse et, dans une moindre mesure, alimentaire, doit être une préoccupation constante du prescripteur et du patient. L'association aux AVK de l'acide acétylsalicylique, d'un AINS, de la phénylbutazone ou du miconazole peut être dangereuse. **L'automédication doit être proscrite.**
7. Prescrire ou renouveler un AVK suppose **d'informer et d'éduquer** le patient.
8. La gestion d'un traitement par AVK implique une bonne **coordination** entre le patient et son médecin traitant d'une part, entre le médecin traitant et le ou les médecin(s) spécialiste(s) impliqués d'autre part. Le dialogue et la transmission des informations doivent être irréprochables, notamment quand le patient quitte une structure hospitalière.
9. Il faut savoir **arrêter** un AVK.

1. Qu'est-ce qu'un AVK ?

Les antivitamines K (AVK) sont les seuls traitements anticoagulants oraux utilisables en pratique. Ils agissent en diminuant la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (facteurs II, VII, IX et X) ainsi que des inhibiteurs (protéines C et S), et donc la concentration plasmatique de leur forme active. La demi-vie de ces facteurs varie de 8 à 45 heures : l'équilibre d'un traitement par AVK demande donc plusieurs jours.

Les AVK ont une absorption intestinale très élevée et une fixation aux protéines élevée, de l'ordre de 97 %. Seule leur fraction libre est active. Leur métabolisme est essentiellement hépatique, leur élimination urinaire. Les AVK traversent le placenta et passent dans le lait maternel.

Cinq AVK sont disponibles en France : deux dérivés de l'indanedione, et trois dérivés de la coumarine. Leurs principales caractéristiques sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1
Principales caractéristiques des AVK disponibles en France.

DCI	nom commercial	demi-vie	dose par comprimé (mg)	posologie moyenne pour un adulte (mg/j)	temps de retour à la normale de la coagulation après arrêt du traitement (j)
t1/2 courte					
acénocoumarol	Sintrom® Minisintrom®	8 h	4 1	4-8	2-3
phénindione*	Pindione®	5 à 10 h	50	25-100	2-4
t1/2 longue					
tiocloमारol	Apegmone®	24 h	4	4-8	2-4
fluindione*	Préviscan®	31 h	20	20-40	3-4
warfarine	Coumadine®	35 à 45 h	2 ou 10	4-10	4

* dérivé de l'indanedione.

* DCI : Dénomination Commune Internationale

L'hémorragie est la complication majeure des AVK. Son risque, qui est toujours présent, augmente de façon linéaire dès un INR supérieur à 3 (donc en zone thérapeutique pour certains patients).

2. Quand prescrire un AVK ? Pour quelle durée ?

Les **indications** et **durées de traitement** correspondantes sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2
Indications des AVK et durées de traitement correspondantes.

indications	remarques	durée
thromboses veineuses profondes (TVP), embolies pulmonaires prouvées (imagerie), et prévention de leur récurrence	<ul style="list-style-type: none"> * en relais de l'héparine * en dehors d'un trouble grave de la coagulation, les données actuellement disponibles ne justifient pas la prolongation du traitement sur le seul argument d'une anomalie constitutionnelle ou acquise de la coagulation, lors d'un premier épisode thromboembolique 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 à 6 semaines en cas de TVP distale postopératoire avec disparition du facteur de risque ont pu être proposées • 3 à 6 mois dans la majorité des cas • traitement supérieur à 6 mois en cas de récurrence ou si persistance du risque thromboembolique
prévention primaire des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de la hanche	la prévention repose habituellement sur les HBPM. La durée usuelle recommandée de l'héparinothérapie est de 10 jours. Si nécessaire, une anticoagulation prolongée par AVK est indiquée jusqu'à déambulation complète.	<ul style="list-style-type: none"> • durée fonction du risque thromboembolique, à évaluer au cas par cas
prothèse valvulaire	les AVK sont un élément fondamental du traitement des patients porteurs d'une prothèse valvulaire	<ul style="list-style-type: none"> • à vie pour les prothèses valvulaires mécaniques, et pour les prothèses valvulaires biologiques quand existe un autre facteur de risque thrombotique (notamment fibrillation auriculaire) • pendant les 3 mois postopératoires après implantation d'une bioprothèse, en l'absence de facteur de risque surajouté
rétrécissement mitral (RM)	<ul style="list-style-type: none"> • soit en fibrillation auriculaire, permanente ou paroxystique • soit en rythme sinusal, mais avec facteurs de risque embolique : <ul style="list-style-type: none"> * dilatation de l'oreillette gauche, * thrombus intracavitaires ou contraste spontané, * rétrécissement mitral serré, * antécédent de complication thromboembolique artérielle 	<ul style="list-style-type: none"> • à vie, ou tant que le rapport bénéfice/risque individuel paraît favorable
en cas d'insuffisance mitrale ou de valvulopathie aortique	uniquement si : <ul style="list-style-type: none"> • fibrillation auriculaire • antécédent thromboembolique artériel 	<ul style="list-style-type: none"> • à vie, ou tant que le rapport bénéfice / risque individuel paraît favorable

indications	Remarques	durée
<p>en cas de fibrillation auriculaire paroxystique ou chronique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • si âge ≥ 65 ans • avant 65 ans : - acide acétylsalicylique en • l'absence de facteurs de risque <ul style="list-style-type: none"> - AVK si facteur de risque thrombo-embolique <p>artériel associé :</p> <ul style="list-style-type: none"> * antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique (transitoire ou constitué), * insuffisance coronaire ou cardiaque, * HTA * diabète * rétrécissement mitral * myocardopathie dilatée <ul style="list-style-type: none"> • à tout âge, pour encadrer une cardioversion électrique ou médicamenteuse (en dehors de l'urgence) 	<ul style="list-style-type: none"> • à vie, ou tant que le rapport bénéfice / risque individuel paraît favorable. Ce rapport doit être particulièrement évalué au delà de 75 ans. • 3 semaines avant et 4 semaines après la cardioversion
<p>dans les suites d'un infarctus du myocarde</p>	<ul style="list-style-type: none"> • en prévention des complications thromboemboliques artérielles, si infarctus compliqué : <ul style="list-style-type: none"> * anévrisme ventriculaire gauche * thrombus intracavitaire * dysfonction ventriculaire gauche sévère • si association à une fibrillation auriculaire ou à un antécédent thrombo-embolique artériel • en prévention de la récurrence d'infarctus, chez les patients intolérants à l'acide acétylsalicylique ou au clopidogrel 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 à 3 mois, ou tant que persiste le risque thromboembolique • à vie, ou tant que le rapport bénéfice/risque individuel paraît favorable • à vie, ou tant que le rapport bénéfice/risque individuel paraît favorable
<p>en prévention des thromboses sur cathéter</p>	<p>à très faible posologie, ne modifiant pas l'INR</p>	<ul style="list-style-type: none"> • tant que le cathéter est en place

Les antivitamines K sont utilisés au long cours dans la prévention des thromboses artérielles ou veineuses en cas de syndrome des antiphospholipides. Il s'agit d'une utilisation particulière : le recours à un spécialiste est recommandé.

Les AVK ne sont pas indiqués en prévention primaire ou secondaire d'un accident vasculaire cérébral quand il n'y a pas de facteur de risque thromboembolique artériel associé.

Leur indication est devenue rare après un infarctus du myocarde (cf tableau 2).

Les contre-indications du traitement par AVK sont notées dans le tableau 3.

**Tableau 3.
Contre-indications des AVK**

<ul style="list-style-type: none"> ◇ hypersensibilité connue au produit choisi ou à sa famille (dérivés coumariniques ou de l'indanedione) ou à l'un des excipients ◇ insuffisance hépatique sévère ◇ allaitement (indanediones) ◇ grossesse (notamment les 15 derniers jours) 	<p>En association avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> * acide acétylsalicylique \geq 3g/j * miconazole (voie général ou gel buccal) * millepertuis (plante utilisée en phytothérapie) * phénylbutazone par voie générale
--	---

A ces contre-indications viennent s'ajouter des circonstances où l'utilisation des AVK est **généralement déconseillée (tableau 4)**, et ne se conçoit qu'après évaluation très soigneuse du rapport bénéfice/risque individuel:

**Tableau 4
Circonstances où l'utilisation des AVK est déconseillée**

<ul style="list-style-type: none"> ◇ risque hémorragique, et notamment : <ul style="list-style-type: none"> * lésion organique susceptible de saigner * ulcère gastro-duodéal récent ou évolutif * varices oesophagiennes * HTA non contrôlée (pression artérielle diastolique $>$ 120 mmHg) * Intervention neurochirurgicale ou ophtalmologique récente * Accident vasculaire cérébral récent (sauf en cas d'embolie systémique) 	<ul style="list-style-type: none"> ◇ De façon générale, toute anomalie préexistante de la coagulation ◇ Insuffisance rénale sévère (clairance créatinine $<$ 20 ml/min) ◇ Grossesse ◇ Allaitement (excepté warfarine) ◇ Association à : <ul style="list-style-type: none"> * acide acétylsalicylique à faible dose par voie générale * AINS par voie générale * Chloramphénicol * Diflunisal * Fluoro-uracile
---	--

* En cas d'allaitement, un apport en vitamine K1 est recommandé chez les nourrissons.

Devant une douleur ou un syndrome inflammatoire nécessitant un traitement, l'acide salicylique et les AINS doivent être évités compte tenu d'une majoration du risque hémorragique. On s'adressera plutôt aux antalgiques (paracétamol) et aux anti-inflammatoires stéroïdiens.

L'association aux AVK d'acide acétylsalicylique à visée antiagrégante plaquettaire (100 mg/j) fait l'objet d'évaluation dans certaines indications. Cette association ne peut pas être recommandée en routine en l'état actuel des connaissances.

En cas de contre-indication aux AVK ou lorsque le rapport bénéfice/risque apparaît défavorable, on peut utiliser, suivant les cas, soit l'héparine (notamment, dans les situations à risque hémorragique), l'héparine non fractionnée dont la demi-vie est plus courte, soit un antiagrégant plaquettaire.

3. Quel AVK prescrire ?

Le choix de la spécialité tient compte de sa demi-vie et de sa famille chimique.

La demi-vie ($t_{1/2}$) est-elle importante ?

On distingue (cf. tableau 1) des AVK à demi-vie courte ($t_{1/2} < 12$ heures) et longue ($t_{1/2} > 24$ heures).

La latence d'action étant surtout liée à la demi-vie des facteurs de coagulation, un AVK à demi-vie courte ne sera pas plus rapidement efficace qu'un AVK à demi-vie longue.

Les AVK à demi-vie courte : acénocoumarol (Sintrom®, Minisintrom®) et phénindione (Pindione®), peuvent être administrés en une ou deux prises par jour, à 12 heures d'intervalle. En cas de prise unique, la concentration plasmatique varie pendant le nyctémère, mais cela n'a très probablement pas d'incidence sur l'efficacité anticoagulante. Une prise unique facilite par ailleurs l'observance.

Les AVK à demi-vie longue s'administrent en une prise par jour.

La réversibilité de l'action dépend à la fois de la demi-vie d'élimination du produit utilisé, et de la vitesse de renouvellement des facteurs vitamine K dépendants, donc de leur demi-vie propre. La vitamine K1 permet facilement de neutraliser l'action du produit. Ce point n'est donc pas un critère de choix en faveur des AVK à demi-vie courte.

Bien qu'il n'y ait pas de données cliniques permettant de recommander systématiquement le choix des AVK à demi-vie longue, il existe un assez large consensus professionnel pour considérer qu'ils permettent une meilleure stabilité du traitement.

La famille chimique est-elle importante ?

Il n'y a pas de différence d'efficacité clinique entre les familles chimiques. Le risque hémorragique est identique. Cependant, certains effets indésirables sont spécifiques à certaines familles :

Les **indanediones** peuvent entraîner des accidents immuno-allergiques : insuffisances rénale aiguë, hépatique, médullaire, éruptions cutanées, réactions fébriles et arthralgies. Ces réactions imposent l'arrêt du traitement, sont alors réversibles, et contre-indiquent sa réintroduction ou celle d'un autre indanedione. L'utilisation d'un coumarinique sera alors possible.

Les **dérivés coumariniques** peuvent entraîner des éruptions cutanées (urticaire, prurit) réversibles à l'arrêt immédiat du traitement, et contre-indiquant sa reprise.

Les grands essais thérapeutiques ont essentiellement concerné la warfarine.

Chez certains patients difficiles à équilibrer, on peut essayer de changer de spécialité, en choisissant une molécule de demi-vie et/ou de famille chimique différentes.

4. Comment prescrire un AVK ?

4.1. Préalables à la mise en route du traitement

L'information et l'éducation du patient sont essentielles. Elles doivent notamment porter sur :

- ◇ la nécessité d'une bonne observance, avec une prise régulière tous les jours à la même heure (En cas d'oubli d'une dose, ne pas prendre le lendemain le double de la dose quotidienne habituellement prescrite).
- ◇ les risques d'un traitement insuffisant ou excessif.
- ◇ le caractère indispensable de la surveillance biologique régulière du traitement par l'INR, les contrôles réalisés si possible dans le même laboratoire.
- ◇ l'information sur INR cible de 2,5 dans la majorité des cas (zone thérapeutique entre 2 et 3).
- ◇ la tenue d'un carnet de suivi.
- ◇ la nécessité d'une consultation rapide en cas d'hémorragie même minime, ou devant un INR trop élevé, notamment > 5, en omettant la prise suivante.
- ◇ les dangers de l'automédication.
- ◇ le danger des injections intra-musculaires.
- ◇ la nécessité de prévenir tout soignant de la prise d'AVK.
- ◇ la nécessité d'une contraception chez la femme.
- ◇ la nécessité d'informer son médecin quand une grossesse est programmée.

4.2. Début de traitement, relais héparine - AVK.

Lorsqu'un traitement anticoagulant est indiqué, il est débuté par héparine. C'est en effet la seule façon d'obtenir un effet anticoagulant rapide. Le traitement par AVK peut être introduit très précocement, dès le 1^{er} ou au plus tard le 2^{ème} jour du traitement par héparine, ce qui diminue le risque de thrombopénie induite par l'héparine. Toutefois l'héparine ne sera arrêtée que lorsque 2 INR consécutifs à 24 heures d'intervalle sont dans la zone thérapeutique. L'héparinothérapie et le traitement par AVK doivent se chevaucher pendant 5 à 6 jours en cas de thrombose récente, même si l'INR est rapidement supérieur à 2. En cas de traitement par héparine non fractionnée (HNF), il est nécessaire de surveiller non seulement l'INR mais aussi le TCA.

Il est recommandé de commencer le traitement par AVK en utilisant la posologie moyenne d'équilibre (chez l'adulte, par ordre alphabétique : 4 mg d'acénocoumarol, 20 mg de fluindione, 25 mg de phénindione, 4 mg de ticlopidine ou 5 mg de warfarine). La posologie d'équilibre est strictement individuelle.

L'utilisation d'une dose de charge les premiers jours de traitement entraîne un risque de surdosage et d'hémorragie, notamment chez les sujets âgés ou sensibles. On lui a également imputé des nécroses cutanées, peut-être favorisées par un déficit en inhibiteur de la coagulation. **Son usage est donc à proscrire.**

En cas de thrombopénie immuno-allergique induite par l'héparine, il n'est pas recommandé d'introduire les AVK trop précocement, dès l'arrêt de l'héparine, mais de débiter préalablement une alternative à l'héparine (danaparoiïde ou hirudine) pour éviter le risque d'hypercoagulabilité lié à la baisse précoce des protéines C et S lors de l'introduction de l'AVK.

Les AVK doivent être avalés avec un verre d'eau. En cas de prise unique, il est préférable qu'elle ait lieu le soir, ce qui facilite une adaptation rapide de la posologie au vu du résultat de l'INR prélevé en règle le matin.

Le risque d'accident hémorragique est plus élevé pendant les premières semaines de traitement. La surveillance doit donc être particulièrement rigoureuse pendant cette période. Quand une prescription d'AVK est initiée à l'hôpital, il est essentiel que le médecin hospitalier se mette en rapport avec le médecin appelé à suivre le patient lors de son retour à domicile.

4.3. Quelle surveillance biologique ?

Un traitement AVK doit être suivi par l'INR. La surveillance biologique du traitement par AVK est indispensable en raison de grandes variations pharmacocinétiques interindividuelles.

4.3.1. L'INR

L'INR (International Normalized Ratio) est un mode d'expression du temps de Quick (TQ). Le TQ est sensible à la diminution de trois des quatre facteurs vitamine K dépendants, les facteurs II, VII et X. L'INR est le rapport TQ malade / TQ témoin élevé à une puissance donnée, fonction de la sensibilité de la thromboplastine utilisée, variable d'un lot à l'autre et surtout d'un laboratoire à l'autre. **Seul l'INR doit être utilisé pour surveiller les traitements par AVK.** Il a été montré que la surveillance par l'INR s'accompagnait d'une diminution des complications hémorragiques par rapport à une surveillance par le "taux de prothrombine" (TP), autre expression du TQ. **Le TP doit être abandonné pour la surveillance des AVK.** Malgré cette standardisation, il reste souhaitable que le patient fasse mesurer **son INR dans le même laboratoire.**

4.3.2. Rythme des contrôles

Le premier contrôle doit être réalisé 36 heures (48) 12 heures) après la première prise, dans le cas recommandé d'une prise vespérale.

Il permet de dépister une hypersensibilité individuelle, marquée par un INR déjà supérieur à 2, qui doit faire réduire la posologie.

En début de traitement, les contrôles doivent être réalisés **habituellement tous les deux à quatre jours** jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique lors de 2 contrôles consécutifs. Les contrôles seront ensuite réalisés **2 à 3 fois par semaine** pendant les deux ou trois premières semaines, puis ensuite élargis progressivement jusqu'à un **minimum d'un INR toutes les quatre semaines**, même chez un patient correctement équilibré. En cas de modification posologique, de maladie intercurrente, d'introduction ou de retrait d'un médicament, de vomissements, de diarrhée, les contrôles doivent être de nouveau faits de façon rapprochée jusqu'à stabilisation. Les contrôles doivent également être plus rapprochés en cas d'anticoagulation chroniquement instable.

4.3.3. INR souhaité

4.3.3.1. Dans la majorité des indications, l'INR souhaité se situe entre 2 et 3 :

- ◇ l'INR cible est donc 2,5 (zone thérapeutique entre 2 et 3).
- ◇ un INR < 2 reflète une anticoagulation insuffisante et une insuffisance de prévention du risque thrombotique.
- ◇ un INR > 3 traduit un excès d'anticoagulation et une augmentation du risque hémorragique.

4.3.3.2. Dans quelques cas, l'INR souhaité est plus élevé :

- ◇ prothèses valvulaires mécaniques en position mitrale
- ◇ prothèses valvulaires mécaniques aortiques de 1^{ère} génération, même en l'absence de facteurs de risque associés
- ◇ prothèses valvulaires mécaniques aortiques 1^{ère} ou de 2^{ème} génération associées à des facteurs de risque embolique :
 - * antécédent thromboembolique artériel
 - * fibrillation auriculaire
 - * dilatation des cavités gauches
 - * dysfonction ventriculaire gauche sévère
- ◇ rétrécissement mitral associé à des facteurs de risque :
 - * dilatation de l'oreillette gauche,
 - * thrombus intracavitaire ou image de contraste spontané,
 - * rétrécissement mitral serré,
 - * antécédent thromboembolique artériel

Dans ces situations, il faut donc tendre vers un INR cible de 3,7 (zone thérapeutique entre 3 et 4,5).

4.3.3.3. Prévention des thromboses sur cathéter

Dans ce cas très particulier où les AVK sont prescrits à très faible posologie, par exemple 1 mg de warfarine, l'INR ne doit pas être modifié et doit donc rester **proche de 1**. Un seul contrôle d'INR doit être fait, au huitième jour, pour dépister une hypersensibilité.

4.4. Médicaments associés

De très nombreux médicaments sont susceptibles d'interférer avec les AVK, soit en potentialisant leur action, soit en l'inhibant. Les plus dangereux sont ceux qui modifient la liaison de l'AVK avec les protéines plasmatiques. La liste des interactions possibles étant longue, non exhaustive et difficile à mémoriser, il faut retenir que **toute modification thérapeutique (introduction, changement de posologie ou arrêt d'un autre médicament) doit faire contrôler l'INR 3 à 4 jours après**. Toute nouvelle prescription doit faire se référer aux interactions médicamenteuses, validées par l'Afssaps, reprises dans le cahier des interactions médicamenteuses édité par le dictionnaire Vidal. Les associations contre-indiquées ou déconseillées sont mentionnées au § 2 avec les contre-indications. Pour les associations déconseillées, quand elles ne peuvent absolument pas être évitées, et pour celles nécessitant des précautions d'emploi, le rythme de contrôle de l'INR doit être plus rapproché pendant toute la durée de l'association. Les patients doivent être informés des médicaments qu'il est dangereux d'associer : acide acétylsalicylique, AINS, phénylbutazone, miconazole. De plus, on doit leur déconseiller tout recours à l'automédication et aux compléments alimentaires, en particulier ceux qui contiennent des vitamines.

4.5. Régime alimentaire

Le traitement par AVK ne justifie pas de suivre un régime particulier. Un régime alimentaire équilibré doit être respecté. Ce n'est qu'en cas d'anticoagulation chroniquement mal équilibrée qu'il convient de faire une enquête alimentaire détaillée pour préciser les écarts à éviter, notamment la consommation excessive d'aliments ayant une teneur particulièrement élevée en vitamine K :

◇ Abats	◇ Choucroute	◇ Foie
◇ Avocat	◇ Choux / choux-fleurs / choux de Bruxelles	◇ Laitue
◇ Brocolis	◇ Epinard	◇ Tomates
◇ Carottes	◇ Fenouil	

4.6. Mode de vie

Chez certains patients, des modifications de poste de travail et/ou des activités sportives peuvent être aménagées en tenant compte de la maladie sous-jacente et du traitement par AVK.

4.7. Interventions chirurgicales

L'attitude quant au traitement anticoagulant doit intégrer le risque thrombotique lié à un arrêt de l'AVK momentanée, le risque hémorragique chirurgical, fonction notamment des possibilités d'hémostase locale, et le risque thromboembolique veineux lié à l'intervention.

Le risque thrombotique d'un arrêt peut parfois être évalué comme suffisamment faible par le clinicien (par exemple quand l'indication est une fibrillation auriculaire sans facteur de risque associé) pour décider d'une interruption transitoire du traitement anticoagulant.

Sous réserve de vérifier que l'INR se situe entre 2 et 2,5, il semble possible de poursuivre le traitement par AVK lors de ponctions ou cathétérismes de veines superficielles ou d'artères, de ponction sternale, de biopsie ou petite chirurgie cutanée, d'examen endoscopiques sans biopsie ou d'extractions dentaires simples.

En cas d'intervention chirurgicale plus lourde, la décision est prise en concertation entre le médecin traitant, l'anesthésiste et le chirurgien. En cas d'intervention programmée, il est recommandé d'interrompre l'AVK 3 à 4 jours avant l'intervention, qui sera réalisée quand l'INR sera $< 1,5$. Dans les situations à risque thrombotique élevé, une héparinothérapie doit être introduite quand l'INR est inférieur à 2. L'intervention pourra être réalisée après une interruption de l'héparine de 4 heures (HNF) à 12 heures (HBPM). L'héparine sera reprise après le geste chirurgical jusqu'à l'obtention d'un INR supérieur à 2 sous AVK.

Pour une intervention programmée, si l'INR reste > 2 la veille de l'intervention, une petite dose de vitamine K1 (par exemple 1 mg *per os*) permet habituellement d'obtenir le lendemain un INR autorisant l'intervention.

En cas d'intervention chirurgicale très urgente, on peut utiliser du concentré de facteurs vitamine K dépendants (PPSB, Kaskadil®).

Le moment de la reprise de l'AVK en postopératoire est fonction de chaque cas et notamment du risque hémorragique.

4.8. Terrains particuliers

4.8.1. Sujet âgé

Le risque de thrombose augmentant avec l'âge, les sujets âgés, comme les jeunes, bénéficient d'un traitement par AVK. Toutefois, le risque d'accidents hémorragiques est également plus élevé, du fait de l'âge, des comorbidités, des médicaments fréquemment associés, d'une augmentation de sensibilité aux AVK, des possibles altérations des fonctions cognitives avec risque d'erreur de prise. Pour ces raisons, **le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement pesé dans cette tranche d'âge** ; l'INR souhaité est souvent dans la limite inférieure de la fourchette préconisée et la surveillance doit être plus rapprochée que chez l'adulte plus jeune. **Tout doit être mis en œuvre pour limiter les risques d'erreurs de prise** (heure régulière de prise, pilulier, supervision par un membre de la famille ou une infirmière à domicile)

La dose d'équilibre est en règle générale 50 à 75% de celle d'un adulte plus jeune. **Le traitement doit donc être commencé à faible posologie.** (en règle générale, demi dose).

4.8.2. Insuffisant rénal chronique (Clairance créatinine < 20 ml/min) et patient en hémodialyse

Les AVK sont classiquement déconseillés dans cette situation. S'ils doivent absolument être utilisés, les doses initiales doivent être plus faibles. La surveillance de l'INR doit être plus rapprochée, au minimum hebdomadaire.

4.8.3. Enfant

Bien que d'utilisation rare, les AVK peuvent être utilisés chez l'enfant dans les mêmes indications que chez l'adulte. Il y a toutefois peu d'études spécifiques à la pédiatrie, et les recommandations sont en partie extrapolées de celles en vigueur chez l'adulte. Il existe des données cliniques pour la warfarine (Coumadine®), l'acénocoumarol (Sintrom®, Minisintrom®,) et la fluindione (Préviscan®).

La prescription d'un AVK chez l'enfant relève toujours d'un avis très spécialisé.

Après l'âge de 3 ans, la posologie rapportée au kilo de poids est proche de celle de l'adulte. Avant 3 ans, une posologie par kilo plus forte est nécessaire. Les présentations existantes sont rarement adaptées.

4.8.4. Grossesse, allaitement, contraception

Les AVK franchissent la barrière placentaire et pourraient donc favoriser des complications hémorragiques chez le fœtus. Ils peuvent par ailleurs être tératogènes lorsqu'ils sont administrés pendant le premier trimestre de la grossesse. La possibilité de fausse couche est rapportée pendant toute la durée de la grossesse. Au 3^{ème} trimestre, une hypocoagulabilité excessive, liée à un surdosage en AVK, pourrait entraîner des morts fœtales *in utero*.

En conséquence, la prescription des antivitamines K doit être réservée exclusivement aux cas où l'héparine ne peut être utilisée.

La prescription ou la poursuite d'un AVK chez une femme enceinte relève toujours d'un avis très spécialisé impliquant le médecin traitant, le cardiologue et le gynécologue-obstétricien. Elle concerne essentiellement les femmes porteuses d'une prothèse valvulaire mécanique.

Les indanediones sont contre-indiqués pendant l'allaitement. Il y a peu de données sur les coumariniques qui sont à éviter.

Il est indispensable d'assurer une contraception efficace chez la femme en âge de procréer traitée par AVK, y compris lorsqu'elle a des antécédents de maladie thrombo-embolique. Les dispositifs intra-utérins sont contre-indiqués. Cette contraception relève du médecin traitant qui n'hésitera pas à s'entourer des conseils qui lui semblent nécessaires.

4.9. Que faire en cas de résistance aux antivitamines K ?

La résistance peut être biologique ou clinique.

La résistance biologique est une impossibilité d'obtenir une hypo-coagulabilité malgré des doses d'antivitamines K supérieures aux doses usuelles, en pratique doubles des doses habituelles.

Après avoir vérifié avec le laboratoire les conditions de prélèvement, d'acheminement et de réalisation de l'INR, elle doit faire évoquer :

1. un défaut d'observance.
2. une interaction médicamenteuse (cf. 4.4.).
3. un excès de vitamine K dans l'organisme, notamment conséquence d'un traitement par vitamine K1, ou d'un apport excessif de vitamine K par l'alimentation lors de régimes très déséquilibrés (cf. 4.5).

Si nécessaire, les doses d'AVK peuvent être augmentées sous surveillance rapprochée de l'INR.

La résistance clinique correspond à la persistance ou la récurrence d'un accident thrombotique malgré un traitement antivitamines K *a priori* bien équilibré. Il convient toutefois de vérifier la réalité de l'hypocoagulabilité, en précisant tout d'abord l'INR lors de l'accident thrombotique. Certains patients ont des anomalies de l'hémostase qui rendent l'INR difficilement interprétable (anticoagulant de type lupique, anomalie du fibrinogène...), et nécessitent le recours à un avis spécialisé. Il faut également vérifier avec le laboratoire les conditions de réalisation de l'INR.

En cas de résistance clinique vraie, il convient de rechercher une cause favorisante méconnue de récurrence thrombotique, notamment un cancer.

4.10. Comment éviter les complications hémorragiques ?

Les hémorragies sont les plus fréquentes et les plus graves des complications des AVK. Elles occupent actuellement en France la première place des accidents iatrogènes entraînant l'hospitalisation. **Elles sont essentiellement favorisées par un INR trop élevé**, bien que cet élément soit inconstant. Le risque augmente de façon linéaire quand l'INR dépasse 3. Le risque est plus important dans le premier mois ou les trois premiers mois de traitement. Mais il augmente aussi avec la durée du traitement. La recherche d'éléments simples permet de repérer les patients ayant un risque individuel élevé :

- | | |
|---|--|
| ◇ patient de plus de 65 ans | ◇ comorbidités : |
| ◇ antécédent d'accident vasculaire cérébral | * infarctus du myocarde récent |
| ◇ antécédent d'hémorragie digestive | * insuffisance rénale : créatinémie > 130 µmol/l (14.7 mg/l) |
| ◇ facultés intellectuelles déficientes | * diabète |
| ◇ grande variabilité des INR en début de traitement | * hématokrite < 30 % |

En pratique, leur prévention repose sur :

- l'évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque individuel, lors de l'initiation du traitement mais aussi lors de son renouvellement, ce qui implique notamment de savoir parfois renoncer aux AVK chez les patients *a priori* non observants ;
- le respect des indications, contre-indications, précautions d'emploi et durées de traitement validées ;

- l'éducation des patients, prévenus des dangers de l'automédication, de la nécessité de contrôles réguliers dans le même laboratoire dans la mesure du possible, avec tenue d'un carnet, de la nécessité de consultation rapide en cas d'hémorragie même minime ou d'augmentation excessive de l'INR ;
- le respect du contrôle au minimum mensuel de l'INR, et l'abandon du TP ;
- une fréquence renforcée du contrôle de l'INR chez les sujets à risque individuel élevé, et, chez tous les sujets, lors de tout événement intercurrent susceptible de déséquilibrer le niveau d'anticoagulation ;
- un inventaire soigneux et régulier de toutes les coprescriptions, analysées sous l'angle de leurs interactions potentielles ;
- la connaissance des associations déconseillées (notamment aux AINS ou acide acétylsalicylique ≤ 3 g/j) ou interdites : acide acétylsalicylique ≥ 3 g/j, phénylbutazone, miconazole ;
- la recherche d'un avis spécialisé avant toute association AVK et acide acétylsalicylique (≤ 100 mg/j), qui doit être strictement réservée aux circonstances où son intérêt est démontré ;
- l'abandon des doses de charge en début de traitement ;
- une bonne coordination entre le médecin prescripteur initial, souvent spécialiste libéral ou hospitalier, et le médecin traitant amené à réaliser les adaptations posologiques de début de traitement ;
- une prise en charge adéquate et rapide en cas d'INR trop élevé et (ou) de complication hémorragique ;
- Le rôle important d'alarme des laboratoires de biologie ;
- la réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque du traitement par AVK, pouvant conduire à les arrêter, soit après une durée de traitement préalablement définie comme limitée (cf. tableau 2), soit parce que le risque de la poursuite du traitement apparaît à un moment supérieur au bénéfice que l'on peut en attendre (par exemple chez un patient avec des INR très difficiles à équilibrer). Dans ce cas, une discussion collégiale doit évaluer les alternatives thérapeutiques (antiagrégants, héparine).

4.11. Que faire en cas d'INR trop élevé et(ou) de complication hémorragique ?

Quel que soit le niveau de risque, il faut rechercher la cause ou le mécanisme du saignement.

Une intervention adaptée est nécessaire pour limiter le risque d'hémorragie ou ses conséquences. Il faut éviter l'utilisation systématique de fortes doses de vitamine K1 qui vont rendre impossible l'équilibration du traitement pendant plusieurs jours, avec un risque de thrombose non négligeable. Les conduites proposées sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5.
Conduites pratiques en cas d'INR trop élevé et(ou) de complication hémorragique.
 (Modifié d'après Hirsh, Chest 1998; 114 :445s-69s)

Circonstances	Conduite à tenir
INR <5, pas de saignement, pas d'intervention chirurgicale prévue	Supprimer la prochaine prise puis réduire les doses ultérieures
INR entre 5 et 9, pas de saignement ou minime	Arrêter les prises, prescrire 1 à 2 mg de Vitamine K1 per os, INR quotidien, reprendre l'AVK à plus faible dose lorsque l'INR revient dans la zone thérapeutique
INR >9, pas de saignement, bonne compréhension des consignes	3 à 5 mg de vitamine K1 per os (ou 1 à 1,5 mg IV en perfusion lente), INR 6 heures après (renouveler vitamine K si l'INR n'a pas suffisamment diminué), reprendre l'AVK à plus faible dose lorsque l'INR revient dans la zone thérapeutique
INR >9, hémorragie même minime, ou doute sur la capacité à suivre les consignes	idem + hospitalisation
Saignement majeur, ou INR très élevé	Hospitalisation, vitamine K1 10 mg en IV lent, à renouveler si nécessaire toutes les 6 heures selon le degré d'urgence, et PPSB (Kaskadil ®) et(ou) si besoin, perfusions de plasma frais congelé (PFC). Après traitement par de fortes doses de vitamine K1, un délai sera observé avant le retour à l'efficacité des AVK. Dans ce cas, il faudra utiliser de l'héparine en attendant que les AVK soient efficaces, et surtout éviter de trop augmenter la posologie de ces derniers.

4.12 Comment arrêter un traitement AVK ?

Il n'y a pas de données cliniques permettant de recommander un arrêt progressif plutôt qu'un arrêt brutal.

5. Références utilisées

- Schéma commun des résumés des caractéristiques de produit.
- De Moerlose P, Jude B, Schved JF, Toulon P. Utilisation des antivitamines K en pratique médicale courante. STV 2000 (in press).
- Recommandations de la Société Française de Cardiologie concernant les indications et la surveillance du traitement anticoagulant oral. Arch Mal Cœur Vaiss 1997 ;90 :1289-305.
- Study Group of the Working Group on Valvular Heart Disease of the European Society of cardiology. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. Eur Heart J 1995 ;16 :1320-30.
- ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. J Amer Coll Cardiol 1998 ;32 :1486-582.

- Hirsh J (chair) and the fifth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Oral anticoagulants : mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 1998; 114 :445s-69s.
- Pouyane P, Haramburu F, Bégaud B, Imbs JL. Les hospitalisations dues à un effet indésirable médicamenteux. Enquête réalisée auprès d'un échantillon représentatif des services de spécialités médicales des hôpitaux publics français. BMJ 2000 ; 320 : 1036.
- Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med 1998 ;105 :91-9.
- ♦ Clark SL, Porter TF, West FG. Coumarin derivatives and breast-feeding. Obstet Gynecol 2000 ;95 :938-40.

Annexe : Ce que le médecin doit expliquer au patient lors de la prescription d'AVK (anticoagulant oral).

Prenez votre anticoagulant **tous les jours à la même heure**, habituellement le soir.

Il est très dangereux de prendre d'autres médicaments que ceux prescrits par votre médecin, y compris les médicaments en vente libre ou ceux qui peuvent vous paraître anodins. Ils peuvent, en effet, augmenter l'activité de l'anticoagulant et donc le risque d'hémorragie, ou au contraire le diminuer et faciliter les accidents de thrombose (vaisseau qui se bouche). **Ne prenez jamais d'aspirine, même en cas de douleur ou de fièvre** : votre médecin pourra vous prescrire un autre médicament efficace en cas de douleur ou de fièvre.

Lors d'une consultation chez un médecin, d'une hospitalisation, d'un soin dentaire, d'un soin infirmier, d'un entretien avec un pharmacien, précisez toujours que vous prenez un traitement anticoagulant et mentionnez le nom du médicament et la dose. Vous devez éviter de recevoir une injection intramusculaire.

Un traitement anticoagulant doit être surveillé par une prise de sang régulière. **Une prise de sang au minimum mensuelle est indispensable**, mais votre médecin pourra estimer qu'un contrôle plus fréquent est nécessaire, notamment en début de traitement anticoagulant, ou s'il doit modifier votre traitement (introduction ou arrêt d'un autre médicament), ou si votre traitement est difficile à équilibrer.

Cette prise de sang permet de mesurer l'INR. Votre INR doit être à **2,5** (zone thérapeutique entre 2 et 3), sauf cas particulier, par exemple si on a remplacé une de vos valves cardiaques par une valve artificielle mécanique : l'INR doit alors être plus élevé. Dans ce cas votre médecin vous précisera quel INR est souhaitable.

Portez toujours sur vous, (dans votre portefeuille), une carte de traitement par AVK ou une photocopie de votre ordonnance avec l'ensemble de votre traitement dont les AVK.

Faites toujours faire cette prise de sang **dans le même laboratoire**, sauf impossibilité. N'oubliez pas d'en récupérer le résultat le jour même et de le communiquer à votre médecin traitant. **Notez** régulièrement le résultat (avec la date) dans un petit carnet.

Si l'INR est trop élevé (le plus souvent donc supérieur à 3), **ou en cas de saignement anormal**, ne prenez pas votre anticoagulant et téléphonez immédiatement à votre médecin (ou son remplaçant). S'il n'est pas joignable, appelez le médecin de garde. Il est nécessaire de recueillir un avis médical dans la journée.

Si l'INR est très élevé, supérieur à 5, ou en cas de saignement important, ne prenez pas votre anticoagulant, appelez le SAMU (n° 15) où un médecin vous indiquera la meilleure conduite à tenir : consultation immédiate avec votre médecin ou le médecin de garde, ou hospitalisation en urgence.

Si l'INR est trop bas (généralement inférieur à 2), appelez votre médecin (ou son remplaçant) pour adapter le traitement. S'il n'est pas joignable immédiatement, prenez la

dose habituelle de votre médicament plus $\frac{1}{4}$ de comprimé. Joignez impérativement votre médecin (ou son remplaçant) dans la demi journée.

Certains patients, traités par un anticoagulant oral depuis de nombreuses années, ont eu l'habitude de faire surveiller leur TP. Il s'agit d'une méthode ancienne de surveillance, moins adaptée, qui est aujourd'hui remplacée par la surveillance de l'INR.

Une contraception est indispensable. Les patientes qui souhaitent programmer une grossesse doivent en informer leur médecin ; sauf cas particulier le traitement devra être interrompu.

ANTIVITAMINES K (Voie orale)

PRINCIPE ACTIF	PRODUIT Titulaire d'AMM Date de commercialisation	DOSAGE PRESENTATION	POSOLOGIE MOYENNE / 24h	PRIX AU 29/10/2000	COUT JOURNALIER DU TRAITEMENT
Temps de demi-vie courte					
Acénocoumarol Acénocoumarol	MINISINTROM 1993 SINTROM 1990 Lab. Novartis Pharma SA	1 mg cp sécable B/20 4 mg cp quadrisécable B/30	1-8 mg/j	9,10 FF (1,39 E) 13,80 FF (2,1 E)	0,47 FF (0,0695 E) 0,12 FF (0,0175 E)
Phénindione	PINDIONE 1952 Lab. Lipha Santé	50 mg cp sécable B/20	25-150 mg/j	8,9 FF (1,36 E)	0,22 FF (0,034 E)
Temps de demi-vie longue					
Tioclomarol	APEGMONE 1974 Lab. Lipha Santé	4 mg cp quadrisécable B/30	1-8 mg/j	18,10 FF (2,76 E)	0,15 FF (0,023 E)
Fluindione	PREVISCAN 1988 Lab. Procter et Gamble Pharmaceutical France	20 mg cp quadrisécable B/30	20-40 mg/j	23,7 FF (3,61 E)	0,79 FF (0,1203 E)
Warfarine	COUMADINE 1988 COUMADINE 1959 Lab. Dupont Pharma	2 mg cp sécable B/20 10 mg cp sécable B/30	1-10 mg/j	10,7 FF (1,63 E) 30,80 FF (4,7 E)	0,27 (0,0407 E) 0,10 (0,0156 E)