

ANNEXES A LA GRILLE DE RECUEIL DE DONNEES : BON USAGE DES ANTIVITAMINES K

EXTRAIT DU REFERENTIEL AFSSAPS : MISE AU POINT SUR LE BON USAGE DES ANTI-VITAMINES K : PRINCIPALES INFORMATIONS CONCERNANT LES INDICATIONS ET LA SURVEILLANCE DU TRAITEMENT POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTE AVRIL 2009

Messages-clés :

1. La prescription ne se conçoit que dans les indications validées, après évaluation individuelle des risques thrombotique et hémorragique, ainsi que des interactions possibles avec les pathologies et traitements associés. L'évaluation doit aussi tenir compte du contexte médico-social, de l'âge et des fonctions cognitives du patient, en raison des contraintes liées au traitement.
2. L'INR (International Normalized Ratio), permet de déterminer la dose efficace pour le patient. L'INR « cible » est la valeur d'INR à atteindre pour obtenir un traitement équilibré : la zone thérapeutique se situe pour la plupart des indications entre 2 et 3 (pour certaines entre 3 et 4,5).
3. L'INR doit être réalisé au minimum une fois par mois (plus fréquemment en début de traitement et à chaque fois que l'on peut craindre sa modification).
4. La réévaluation régulière du bénéfice/risque est indispensable tout au long du traitement par AVK.
5. La prise en charge d'un patient sous AVK nécessite une véritable coordination des soins. En particulier, le biologiste doit connaître l'indication afin de prévenir rapidement le médecin, qui suit régulièrement le patient, et le patient en cas de résultats en dehors de la zone cible.
6. La prescription et la délivrance d'un traitement par AVK doivent être accompagnées d'éléments d'éducation thérapeutique. Il faut notamment insister sur la nécessité de :
 - prendre le traitement sans oubli, tous les jours à la même heure ;
 - effectuer régulièrement une prise de sang pour mesurer l'INR ;
 - connaître les situations exposant à un déséquilibre du traitement et les signes évocateurs de surdosage.
7. Un carnet d'information et de suivi doit être remis au patient.

RISQUE N° 1 : HEMORRAGIQUE, spontané ou traumatique, associé ou non à un surdosage.

Dans le cadre d'un traitement par AVK, une hémorragie grave ou potentiellement grave est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
 - instabilité hémodynamique : PAS < 90 mm Hg ou diminution de 40 mm Hg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mm Hg, ou tout signe de choc ;
 - nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
 - nécessité de transfusion de culots globulaires ;
 - localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (hémorragie intracrânienne, intraoculaire, hémothorax, hématome musculaire profond, hémorragie digestive aiguë...).
- Si aucun de ces critères n'est présent, l'hémorragie est qualifiée de non grave.

SURDOSAGE OU HEMORRAGIE NON GRAVE : situation fréquente, asymptomatique dans 15 à 30% des cas. En cas de surdosage asymptomatique ou d'hémorragie non grave, les mesures suivantes sont recommandées :

En cas de traitement par AVK avec un INR cible à 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)

- INR < 4 : pas de saut de prise, pas de vitamine K ;
- $4 \leq \text{INR} < 6$: saut d'une prise, pas de vitamine K ;
- $6 \leq \text{INR} < 10$: arrêt du traitement, 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) ;
- $\text{INR} \geq 10$: arrêt du traitement, 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte).

En cas de traitement par AVK avec INR cible ≥ 3 (fenêtre 3 – 4,5)

- INR < 6 : pas de saut de prise, pas de vitamine K ;
- $6 \leq \text{INR} < 10$: saut d'une prise. Un avis spécialisé (ex. : cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discussion d'un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) ;
- INR ≥ 10 : un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé.

La cause du surdosage doit être recherchée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie. Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain.

En cas de persistance d'un INR suprathérapeutique, les recommandations précédentes restent valables et doivent être reconduites.

La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement.

HEMORRAGIE GRAVE OU POTENTIELLEMENT GRAVE : (cf. ci-dessous)

se référer aux recommandations de la Haute Autorité de Santé disponibles à l'adresse suivante :

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_682188/prise-en-charge-des-surdosages-des-situations-a-risque-hemorragique-et-des-accidents-hemorragiques-chez-les-patientstraites-par-antivitamines-k-en-ville-et-en-milieu-hospitalier

OUBLI DE PRISE : prise de la dose oubliée possible dans un délai de 8 heures après l'heure habituelle d'administration. Passé ce délai, il est préférable de sauter cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose manquée. Il devra signaler cet oubli lors du contrôle de l'INR et le noter dans son carnet de suivi.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES : risque élevé → mettre les patients en garde contre les dangers de l'automédication.

Lors de chaque co-prescription, il faut :

- se référer à la rubrique « Interactions médicamenteuses » de l'AMM ;
- contrôler l'INR 3-4 jours après toute modification, mise en route ou arrêt d'un médicament associé.

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont très nombreux. En cas de traitement par AVK, il est contre-indiqué d'associer :

- acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires (□ 1 g/prise et/ou □ 3 g/jour),
- acide acétylsalicylique à doses antalgiques ou antipyrétiques (□ 500 mg/prise et/ou □ 3 g/jour), en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal,
- AINS pyrazolés (phénylbutazone),
- miconazole, utilisé par voie générale ou en gel buccal,
- millepertuis.

L'association avec les autres AINS est déconseillée. Si elle s'avère indispensable, une surveillance clinique et biologique étroite doit être pratiquée.

De même, l'association avec l'acide acétylsalicylique est déconseillée :

- à doses antalgiques ou antipyrétiques (□ 500 mg/prise et/ou □ 3 g/jour), en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal,
- à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg/jour), en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal.

La co-prescription avec les antibiotiques nécessite également un contrôle précoce de l'INR.

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque.

Dans ces circonstances, il est difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et le traitement antibiotique dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines, dont l'utilisation impose de renforcer la surveillance de l'INR.

PROBLEME PARTICULIER DES ANTICANCEREUX : recours à un traitement anticoagulant fréquent en raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales. → grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité et éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposant, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Liste complète des interactions médicamenteuses contre-indiquées, déconseillées, nécessitant des précautions d'emploi et à prendre en compte, disponible dans le Thesaurus des interactions médicamenteuses, rubrique anticoagulants oraux,

sur le site Internet : [http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactionsmedicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactionsmedicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)

UTILISATION DES AVK PENDANT LA GROSSESSE : déconseillés de façon générale pendant la grossesse. En effet, avec tous les antivitamine-K, un syndrome malformatif a été décrit dans 4 % à 7 % des grossesses exposées entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée (malformations des os propres du nez, ponctuations épiphysaires) ; au-delà de cette période, une fœtopathie cérébrale est décrite dans 1 à 2 % des cas. De plus, une possibilité de perte embryonnaire ou fœtale est rapportée pendant toute la durée de la grossesse. En conséquence, chez les femmes en âge de procréer, une contraception est souhaitable lors de l'utilisation d'AVK.

Durant la grossesse, la prescription des AVK doit être exclusivement réservée aux cas exceptionnels où l'héparine ne peut être utilisée ou expose à un risque thrombo-embolique supérieur à celui des AVK.

En cas de poursuite d'un traitement par AVK pendant la grossesse, la substitution par l'héparine s'impose à partir de la 36ème semaine d'aménorrhée. Les AVK peuvent être repris après l'accouchement. Dans tous les cas, l'INR cible demeure inchangé.

Le diagnostic prénatal sera adapté à la période d'exposition intra-utérine aux AVK.

UTILISATION DES AVK ET ALLAITEMENT

L'allaitement est :

- contre-indiqué en cas de traitement par une indanedione (Previscan®) du fait du passage dans le lait maternel ;
- possible en cas de traitement par coumariniques (Sintrom®, Minisintrom®, Coumadine®). En effet, les coumariniques passent en très faible quantité dans le lait maternel et aucun effet indésirable n'a été observé chez les enfants allaités. Si l'allaitement est exclusif, l'apport en vitamine K1 du nouveau-né et du nourrisson est recommandé aux doses usuelles.

| INDICATIONS DES AVK | Recommandations INR Cible (fenêtre) durée de traitement |
|---|--|
| <p>Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes, dans les situations suivantes :</p> <p>> fibrillations auriculaires (FA) selon les conditions suivantes :</p> <p>âge</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 65 ans avec facteurs de risque, antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète, rétrécissement mitral. En l'absence de facteur(s) de risque avant 65 ans, la prescription d'aspirine est recommandée. • de 65 à 75 ans. • > 75 ans après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/ risque. | <p>INR cible 2,5 (2 à 3)</p> <p>A vie ou tant que dure la fibrillation auriculaire</p> |
| <p>> valvulopathies mitrales (particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur(s) favorisant(s) : dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelée en échographie trans-œsophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme.</p> | <p>INR cible 3,7 (3 à 4,5)</p> <p>A vie</p> |
| <p>> prothèses valvulaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • prothèses mécaniques en position mitrale • prothèses mécaniques en position aortique : <p>- avec autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thromboembolique, FA...) ou de 1ère génération</p> <p>- sans autre facteur de risque ou de 2ème génération</p> <ul style="list-style-type: none"> • prothèses mécaniques en position tricuspide • prothèses biologiques | <p>INR cible 3,7 (3 à 4,5) ; à vie</p> <p>INR cible 2,5 (2 à 3) ; à vie</p> <p>INR cible 3,7 (3 à 4,5) ; à vie</p> <p>INR cible 2,5 (2 à 3) ; à vie.</p> <p>INR cible 2,5 (2 à 3) ; 3 mois</p> |
| <p>Infarctus du myocarde :</p> <ul style="list-style-type: none"> • prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène... • prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine. | <p>INR cible 2,5 (2 à 3) ; 1-3 mois</p> <p>INR cible 2,5 (2 à 3) ; à vie</p> |
| <p>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire, ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine</p> <p><i>* traitement prolongé si persistance du risque thromboembolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer en évolution).</i></p> | <p>INR cible 2,5 (2 à 3)</p> <p>3-6 mois*</p> |
| <p>Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche</p> | <p>INR cible 2,5 (2 à 3) ;</p> <p>durée en fonction du risque thromboembolique</p> |
| <p>Prévention des thromboses sur cathéter (à faible dose)</p> | <p>L'INR ne doit pas être modifiée. Pas de contrôle, sauf à J8 pour éliminer une hypersensibilité.</p> |

**EXTRAIT DU REFERENTIEL :
HAUTE AUTORITE DE SANTE - GROUPE DE TRAVAIL SUR L'HEMOSTASE ET LA THROMBOSE :**

Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier Avril 2008

SURDOSAGE ASYMPTOMATIQUE :

- **Privilégier la prise en charge ambulatoire si le contexte le permet.**
- **Préférer l'hospitalisation** s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel (âge, antécédent hémorragique, comorbidité).

| INR mesuré | Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible | |
|--------------------------|--|--|
| | INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3) | INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 -4,5) |
| INR < 4 | <ul style="list-style-type: none"> ▸ Pas de saut de prise ▸ Pas d'apport de vitamine K | |
| $4 \leq \text{INR} < 6$ | <ul style="list-style-type: none"> ▸ Saut d'une prise ▸ Pas d'apport de vitamine K | <ul style="list-style-type: none"> ▸ Pas de saut de prise ▸ Pas d'apport de vitamine K |
| $6 \leq \text{INR} < 10$ | <ul style="list-style-type: none"> ▸ Arrêt du traitement ▸ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A) | <ul style="list-style-type: none"> ▸ Saut d'une prise ▸ Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) |
| INR ≥ 10 | <ul style="list-style-type: none"> ▸ Arrêt du traitement ▸ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A) | <ul style="list-style-type: none"> ▸ Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé |

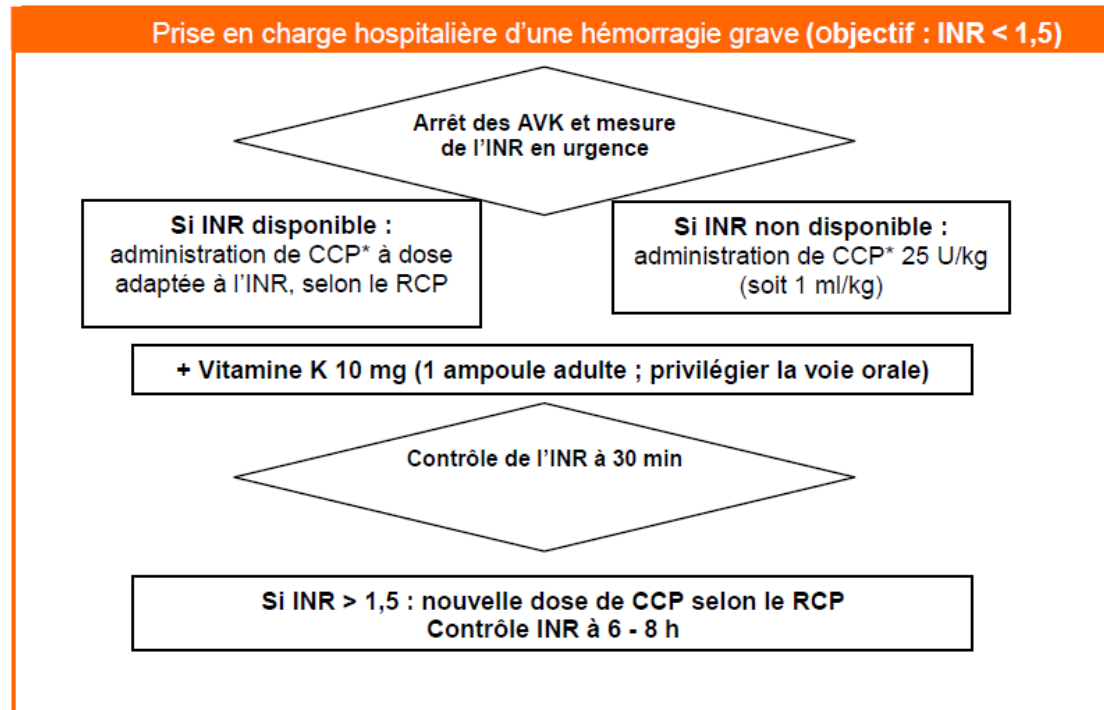
- **Contrôler l'INR le lendemain. Si l'INR reste supratherapeutique, les mesures correctrices proposées restent valables et doivent être reconduites**

HÉMORRAGIES ET TRAUMATISMES

Une hémorragie grave ou potentiellement grave nécessite une prise en charge hospitalière.

• Critères de gravité :

- abondance du saignement, apprécié notamment sur le retentissement hémodynamique
- localisation pouvant engager un pronostic vital ou fonctionnel
- absence de contrôle par des moyens usuels
- nécessité d'une transfusion ou d'un geste hémostatique en milieu hospitalier



* CCP = concentré de complexe prothrombinique, aussi appelé PPSB. L'administration accélérée des CCP est possible en cas d'extrême urgence

- **Hémorragie « non grave » :**

- privilégier la prise en charge ambulatoire
- chercher et corriger un surdosage
- chercher la cause de l'hémorragie.

- **Traumatisme non crânien :** même attitude suivant la nature du traumatisme et la gravité potentielle de l'hémorragie.

- **Traumatisme crânien :**

- hospitaliser systématiquement pour surveiller au moins 24 h
- scanner cérébral :
- immédiat en cas de symptômes neurologiques
- différé de 4 à 6 h dans les autres cas.

- **Reprendre l'AVK dans un délai fonction du risque de récurrence hémorragique et de l'indication initiale de l'AVK**

CHIRURGIE ET ACTES INVASIFS

| |
|--|
| Actes responsables de saignements de faible intensité et aisément contrôlés, pouvant être réalisés sans interrompre les AVK |
|--|

Conditions :

- INR compris entre 2 et 3, à contrôler avant le geste
- absence de risque médical associé (prise d'un autre médicament ou comorbidité interférant avec l'hémostase ou avec l'équilibre du traitement anticoagulant).

Actes :

- chirurgie cutanée
- chirurgie de la cataracte
- actes de rhumatologie à faible risque hémorragique*
- certains actes de chirurgie bucco-dentaire**
- certains actes d'endoscopie digestive***

(sites consultables : * www.rhumatologie.asso.fr ; ** www.societechirbuc.com ; *** www.sfed.org)

| |
|--|
| Actes programmés nécessitant l'interruption des AVK (objectif : INR au moment de l'intervention < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie) |
|--|

| | |
|---|--|
| <p>ACFA sans antécédent embolique MTEV à risque modéré</p> <p>Arrêt des AVK sans relais préopératoire par héparine. Reprise des AVK dans les 24 - 48 h ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé**</p> | <p>Valves mécaniques (tout type) ACFA avec antécédent embolique MTEV à haut risque*</p> <p>Arrêt des AVK et relais préopératoire par héparine à dose curative. Reprise des AVK dans les 24 – 48 h ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé**</p> |
|---|--|

* i.e. TVP proximale et/ou EP < 3 mois, MTEV récidivante idiopathique (n ≥ 2, au moins un accident sans facteur déclenchant). La mise en place d'un filtre cave en préopératoire est discutée au cas par cas.

** L'héparinothérapie à dose curative ne doit pas être reprise avant la 6e heure postopératoire. Si le traitement par héparine à dose curative n'est pas repris à la 6e heure, dans les situations où elle est indiquée, la prévention postopératoire précoce de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles

(MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse ; TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire ; ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire)

RELAIS PRÉOPÉRATOIRE EN CAS D'ACTE PROGRAMMÉ

1. Mesurer l'INR 7 à 10 jours avant l'intervention

Si l'INR est en zone thérapeutique, arrêt des AVK 4 à 5 jours avant l'intervention et introduction des héparines à dose curative :

- 48 h après la dernière prise de fluindione (Previscan®) ou de warfarine (Coumadine®)
- 24 h après la dernière prise d'acénocoumarol (Sintrom®)

Si l'INR n'est pas en zone thérapeutique, l'avis de l'équipe médico-chirurgicale doit être pris pour adapter les modalités du relais.

2. Mesurer l'INR la veille de l'intervention

Les patients ayant un INR supérieur à 1,5 la veille de l'intervention reçoivent 5 mg de vitamine K per os.

Un INR de contrôle est réalisé le matin de l'intervention.

3. Il est souhaitable que les interventions aient lieu le matin.

4. L'arrêt préopératoire des héparines est recommandé comme suit :

HNF intraveineuse à la seringue électrique : arrêt 4 à 6 h avant la chirurgie

HNF sous-cutanée : arrêt 8 à 12 h avant la chirurgie

HBPM : dernière dose 24 h avant l'intervention.

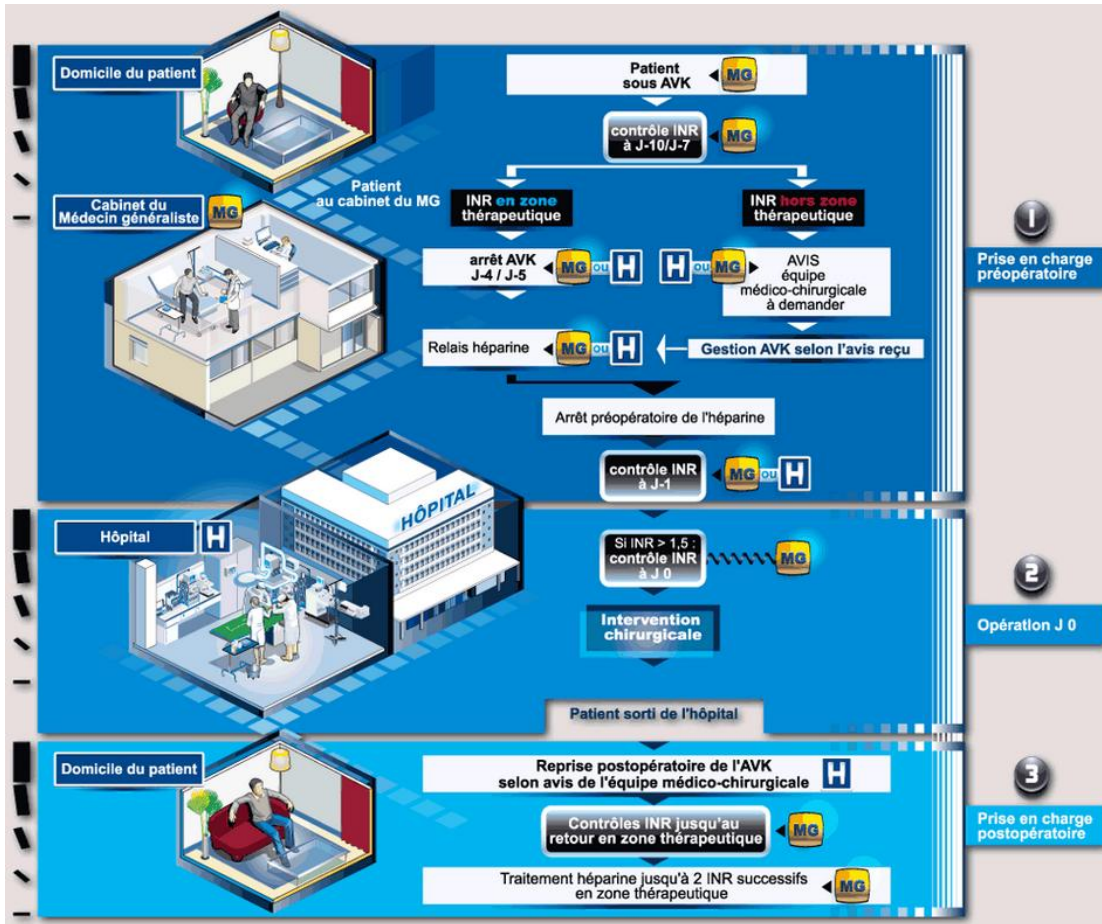
Un exemple de relais préopératoire est donné dans les recommandations disponibles sur www.has-sante.fr

ACTE NON PROGRAMMÉ

En cas de chirurgie ou d'acte invasif urgent, à risque hémorragique et non programmé

- Mesurer l'INR à l'admission du patient et administrer 5 mg de vitamine K
- Si le délai requis pour l'intervention ne permet pas d'atteindre le seuil hémostatique (objectif : INR < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie) par la seule vitamine K : administrer du CCP selon le RCP et contrôler l'INR avant l'intervention
- Un contrôle de l'INR est réalisé 6 à 8 h après l'intervention et la prise en charge postopératoire rejoint celle des actes programmés

**Exemple de patient traité par AVK et dont l'intervention chirurgicale programmée, requiert un relais par héparine :
stratégie de prise en charge coordonnée ville/hôpital - Interaction MG-équipe hospitalière**



Prise en charge pré et posthospitalière, privilégiant la qualité de la communication entre l'équipe médico-chirurgicale et le médecin généraliste