

Item 175 : Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

I Héparines.....	3
I.1 Pharmacocinétique et mode d'administration.....	4
I.2 Surveillance biologique.....	4
I.3 Contre-indications pour HNF, HBPM et fondaparinux.....	5
I.4 Prophylaxie par héparine chez un sujet à risque.....	6
I.5 Prophylaxie par les nouveaux antithrombotiques (NOAT) oraux en chirurgie orthopédique.....	8
I.6 Prescrire et surveiller un traitement héparinique d'une thrombose constituée.....	9
II Antivitamines K.....	11
II.1 Mécanisme d'action des AVK.....	11
II.2 Formes pharmaceutiques.....	11
II.3 Pharmacocinétique et pharmacodynamie des AVK.....	12
II.4 Surveillance biologique d'un traitement par AVK.....	12
II.5 Interactions alimentaires, médicamenteuses et génétiques.....	12
II.6 Contre-indications absolues aux AVK.....	13
II.7 Prescrire et surveiller un traitement par antivitamines K.....	13
II.8 Savoir prescrire le relais héparine-AVK.....	14
III Points clés.....	15

OBJECTIFS

- Prescrire et surveiller un traitement antithrombotique à titre préventif et curatif, à court et à long terme (connaître les posologies).

L'arsenal thérapeutique dont nous disposons aujourd'hui pour prévenir ou traiter les thromboses repose sur deux classes d'anticoagulants : les héparines et molécules apparentées qui ont une action quasi immédiate, mais ne sont disponibles que sous forme injectable, et les antivitamines K qui ont une action retardée et sont administrables per os.

Ces deux classes thérapeutiques sont, encore aujourd'hui, les principales molécules utilisées dans le traitement préventif et curatif des accidents thromboemboliques.

De nouvelles molécules sont en cours de développement et vont probablement modifier radicalement la prise en charge de ces pathologies, puisque ces inhibiteurs réversibles directs de la thrombine et du Xa sont administrables per os et ne nécessitent a priori aucune surveillance biologique. Le rivaroxaban (Xarelto®) et le dabigatran (Pradaxa®) ont déjà l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement préventif des thromboses veineuses profondes (TVP) au décours d'intervention pour pose de prothèse totale de hanche et de genou, et sont largement utilisés en France. Des études internationales sont également publiées concernant ces nouvelles molécules et d'autres dans le traitement curatif des TVP, dans la prévention des accidents thromboemboliques au cours de la fibrillation auriculaire ou en pathologie médicale.

I HÉPARINES

Les héparines sont des polysaccharides sulfatés de taille variable qui exercent leur activité anticoagulante de façon indirecte en se liant à l'antithrombine (AT) par l'intermédiaire d'une séquence spécifique pentasaccharidique. La liaison entre cette séquence pentasaccharidique et l'AT induit un changement de conformation de l'AT et accélère l'inactivation des enzymes de la coagulation. Si les chaînes d'héparine ont une longueur importante (> 18 monosaccharides), la thrombine et le FXa sont inactivés de façon équivalente alors que, lorsque la longueur des chaînes est plus courte, le FXa sera principalement inactivé.

Ainsi, les formes utilisables en thérapeutique sont les suivantes :

- les héparines non fractionnées (HNF), d'origine porcine, exerçant leur action anticoagulante par leur activité anti-Xa et anti-IIa ;
- les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), obtenues par dépolymérisation chimique ou enzymatique des HNF, plus homogènes en masse moléculaire, constituées essentiellement de chaînes courtes, ce qui leur confère une activité anti-Xa prédominante ;
- le fondaparinux (Arixtra®) est un pentasaccharide obtenu par synthèse, à activité exclusivement anti-Xa.

I.1 PHARMACOCINÉTIQUE ET MODE D'ADMINISTRATION

La comparaison des propriétés pharmacocinétiques des différentes héparines est importante et permet de comprendre les limites d'utilisation et la surveillance biologique éventuellement nécessaire (**tableau 1**).

Tableau 1: Mode d'administration et propriétés pharmacocinétiques des héparines

	HNF	HBPM	Fondaparinux
Voie d'administration	Sous-cutanée ou intraveineuse	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Biodisponibilité	30 %	90 %	100 %
Élimination	Cellule endothéliale et rénale	Rénale	Rénale
Demi-vie	1,5 h	3-6 h	17-21 h

I.2 SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

Surveillance de l'efficacité biologique du traitement par HNF et HBPM

Compte tenu de la grande variabilité de réponse individuelle aux HNF, un traitement par HNF à doses curatives doit être surveillé quotidiennement par le temps de céphaline + activateur (TCA) [cible habituellement entre 2 et 3 fois le temps du témoin, normes ajustées par chaque laboratoire] ou la mesure de l'héparinémie (activité anti-Xa, cible : 0,2 à 0,7 UI/ml). Cette mesure doit être effectuée au minimum 4 heures après l'instauration du traitement ou le changement de dose, puis à n'importe quel moment en cas de perfusion intraveineuse continue, mais doit être effectuée à la moitié du temps qui sépare deux injections en cas de traitement par voie sous-cutanée.

Compte tenu de la faible variabilité interindividuelle (hors poids corporels extrêmes, et sous réserve d'une fonction rénale normale), un traitement par HBPM ne nécessite aucune surveillance de son efficacité. Les cas particulier nécessitant la surveillance biologique d'un traitement curatif par HBPM sont les suivants :

- poids extrême (obèse ou < 50 kg) ;
- insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min) : les HBPM sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère ;
- risque hémorragique ou survenue d'une manifestation hémorragique.

Le prélèvement sanguin pour dosage de l'héparinémie doit être réalisé 4 heures après la troisième injection s'il s'agit d'un traitement curatif par HBPM administré deux fois par jour, et au moins 6 heures après la deuxième injection si l'HBPM est administrée une fois par jour. La valeur attendue dépend de l'HBPM injectée et des modalités d'administration.

Surveillance de la numération plaquettaire

Quel que soit le type d'héparine administrée (HNF ou HBPM), la surveillance du taux de plaquettes est indispensable (sauf en cas de traitement préventif par HBPM dans un contexte médical ou lors d'une grossesse) afin de dépister une thrombopénie induite par l'héparine, complication thromboembolique rare (0,5 à 1 % des cas) mais grave nécessitant l'arrêt immédiat de l'héparine ou de l'HBPM et le relais par un autre anticoagulant à action rapide tel que le danaparotide de sodium (Orgaran®).

Il est donc indispensable de réaliser une numération plaquettaire :

- avant le traitement (afin de déterminer le taux de plaquettes de base) ;
- puis deux fois par semaine pendant les 3 premières semaines et une fois par semaine si le traitement est prolongé.

Surveillance biologique du fondaparinux

Le fondaparinux ne nécessite aucune surveillance de son efficacité ni de la numération plaquettaire.

I.3 CONTRE-INDICATIONS POUR HNF, HBPM ET FONDAPARINUX

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Saignement évolutif cliniquement actif
- Endocardite aiguë bactérienne

Contre-indications communes aux HBPM et HNF

- Antécédent de thrombopénie induite par l'HNF ou les HBPM
- Hémorragie intracérébrale
- Anesthésie péridurale ou rachianesthésie lors d'un traitement curatif

Contre-indications spécifiques aux HBPM

- Clairance de la créatinine < 30 ml/min

Contre-indications spécifiques au fondaparinux

- Insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine < 30ml/min
- Très grande prudence en cas de clairance de la créatinine < 50 ml/min

I.4 PROPHYLAXIE PAR HÉPARINE CHEZ UN SUJET À RISQUE

Il est recommandé de lire attentivement le dictionnaire *Vidal* : chaque héparine est un produit original et il existe aujourd'hui cinq HBPM disponibles dans cette indication, ainsi que le fondaparinux. Il est conseillé de connaître les posologies et les modalités de traitement d'au moins un de ces médicaments.

Traitement préventif des TVP en milieu médical

En prévention de TVP en cas d'affection médicale aiguë (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire...), on peut utiliser l'HNF, les HBPM ou le fondaparinux. Parmi les HBPM, l'énoxaparine (Lovenox®) et la dalteparine (Fragmine®) ont l'AMM dans cette indication (**tableau 2**). Le fondaparinux (2,5 mg) est également autorisé dans cette indication.

Les indications de l'AMM concernent les patients de plus de 40 ans, hospitalisés pour une durée de plus de 3 jours en raison d'une décompensation cardiaque ou respiratoire aiguë, d'une infection sévère, d'une affection rhumatologique inflammatoire aiguë, d'une affection inflammatoire intestinale, quand elles sont associées à un facteur de risque thromboembolique veineux (exemple : âge supérieur à 75 ans, cancer, antécédent thromboembolique veineux, traitement hormonal, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, syndrome myéloprolifératif).

Les HBPM et le fondaparinux sont préférés à l'HNF en raison :

- d'une plus grande facilité d'emploi (une injection par jour) ;
- d'une réduction du risque hémorragique ;
- d'une réduction du risque de thrombopénie induite par l'héparine (sous HBPM et surtout sous fondaparinux).

La durée de prescription recommandée est de 7 à 14 jours.

Une prophylaxie par compression veineuse élastique est également préconisée en association au traitement anticoagulant. À titre d'exemple, l'énoxaparine est administrée à la dose de 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, une injection par voie sous-cutanée par jour, et le fondaparinux à la dose de 2,5 mg par jour en sous-cutané.

Si un traitement par HNF est nécessaire en raison de contre-indications aux traitements par

HBPM ou fondaparinux, l'héparine calcique (Calciparine®) est administrée par voie sous-cutanée à la dose de 5000 UI toutes les 12 heures.

La seule surveillance biologique indispensable est celle de la numération plaquettaire, deux fois par semaine pendant les 3 premières semaines et une fois par semaine si le traitement est prolongé pour l'HNF, afin de dépister une éventuelle thrombopénie induite par l'héparine. Aucune surveillance de la numération plaquettaire n'est nécessaire pour le fondaparinux. Elle n'est pas obligatoire pour les HBPM en milieu médical.

En milieu chirurgical

En pathologie chirurgicale, l'HNF est abandonnée (sauf insuffisance rénale sévère, risque d'hémorragie important) au profit des HBPM qui sont d'une utilisation plus commode, voire du fondaparinux en chirurgie orthopédique.

Il est indispensable de tenir compte du niveau de risque, faible (pas de prophylaxie), modéré ou élevé, qui dépend du risque individuel (existence d'une obésité, d'une thrombophilie, d'antécédents de thromboses...) et du type de chirurgie (chirurgie carcinologique ou orthopédique à risque thrombotique élevé).

Si le risque est modéré, l'HBPM est administrée par voie sous-cutanée une fois par jour à la dose de 2000–3000 UI anti-Xa par jour en débutant 2 heures avant l'intervention pour une durée totale de 8 à 10 jours, c'est-à-dire tant que dure le risque thrombogène. Les dosages diffèrent selon les HBPM. On utilisera ainsi par exemple enoxaparine 2000 UI/j (Lovenox® 20mg), daltéparine 2500 UI/j (Fragmine® 2500), tinzaparine 2500 UI/j (Innohep® 2500), nadroparine 2850 UI/j (Fraxiparine® 0,3 ml). Le fondaparinux peut être utilisé dans la prévention thromboembolique de la chirurgie abdominale à la dose de 2,5 mg/j débuté 6 heures après l'intervention en l'absence de saignement actif.

Si le risque est élevé, essentiellement en cas de chirurgie du genou ou de la hanche, les HBPM sont utilisées à 4000–5000 UI/j. Pour chaque HBPM existe ainsi un conditionnement « faible risque » (2000–3000 UI) et « haut risque » (4000–5000 UI). Ainsi, par exemple, l'énoxaparine en chirurgie orthopédique est administrée en sous-cutané une fois par jour à la dose de 4000 UI anti-Xa/0,4 ml par jour en débutant 12 heures avant l'intervention pour une durée totale de 8 à 10 jours. Dans certains cas (chirurgie de la hanche), le traitement doit être prolongé jusqu'à 5 à 6 semaines après l'intervention.

Le fondaparinux peut être utilisé dans la prévention thromboembolique de la chirurgie orthopédique à la dose de 2,5 mg/j, débuté 6 heures après l'intervention en l'absence de saignement actif et poursuivi 5 à 6 semaines en cas de chirurgie de la hanche.

Tableau 2 : Utilisation de l'énoxaparine (exemple d'HBPM) et du fondaparinux en traitement préventif en milieu médical et chirurgical

	Enoxaparine 1 injection/j	Fondaparinux 1 injection/j
Médecine	4000 UI/0,4 ml/j sous-cutané, 7-14 j	2,5 mg/0,5 ml/j sous-cutané, 7-14 j
Chirurgie		
- Risque thrombotique modéré	2000 UI/0,2 ml/j sous-cutané, débuté avant	2,5 mg/0,5ml/j sous-cutané, débuté 6 h après
Durée de traitement	10 jours	10 jours
- <i>Risque thrombotique élevé</i> prothèse totale de genou (PTG) ou de hanche (PTH), fracture de hanche (FH)	4000 UI/0,4 ml/j sous-cutané, débuté 12 h avant l'intervention	2,5 mg/0,5 ml/j sous-cutané, débuté 6 h après l'intervention
Durée de traitement	PTG : 10-15 j PTH, FH : 4-6 semaines	PTG : 5-9 j PTH, FH : 35 j
Surveillance biologique		
- de l'anticoagulation	Aucune	Aucune
- de la numération plaquettaire	Obligatoire en chirurgie	Aucune

I.5 PROPHYLAXIE PAR LES NOUVEAUX ANTITHROMBOTIQUES (NOAT) ORAUX EN CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE

Le rivaroxaban (Xarelto®) est un inhibiteur direct et sélectif du FXa obtenu par synthèse chimique. Il est actif par voie orale. Les concentrations maximales (C_{max}) sont obtenues 2 à 4 heures après la prise. L'élimination est mixte : deux tiers sont dégradés et éliminés par voies rénale et fécale, un tiers subit une excrétion rénale directe sous forme active.

En pratique : 1 cp de 10 mg/j de rivaroxaban pour la prévention de la thrombose veineuse en chirurgie majeure de la hanche et du genou sans adaptation de posologie en fonction de l'âge, du sexe ou du poids. Pas de surveillance biologique. Contre-indication chez l'insuffisant rénal ou hépatique sévère, attention aux interférences médicamenteuses.

Le dabigatran étexilate (Pradaxa®), composé de synthèse, est une prodrogue inactive qui,

après administration orale, est absorbée et transformée en dabigatran, inhibiteur direct et puissant de la thrombine, qu'elle soit libre ou liée à la fibrine. Le pic plasmatique est atteint entre 2 et 6 heures après l'administration (demi-vie = 8 heures). Il est à 80 % éliminé par le rein.

En pratique : 2 × 110 mg/j en une prise per os pour la prévention du risque thromboembolique veineux dans la chirurgie orthopédique (prothèse totale de hanche ou de genou). Pas de surveillance biologique. Contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique ; adaptation de dose (150 mg/j) en cas d'insuffisance rénale modérée. Attention aux interférences médicamenteuses.

I.6 PRESCRIRE ET SURVEILLER UN TRAITEMENT HÉPARINIQUE D'UNE THROMBOSE CONSTITUÉE

On a le choix entre une héparine standard, une HBPM et le fondaparinux.

Les HBPM et le fondaparinux sont préférés à l'HNF en raison :

- d'une plus grande facilité d'emploi (une à deux injections par jour selon le médicament choisi, absence de surveillance plaquettaire systématique pour le fondaparinux) ;
- d'une réduction du risque de thrombopénie induite par l'héparine (sous HBPM et surtout sous fondaparinux).

Traitement par HNF

Le traitement par HNF est recommandé chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et pour les patients instables ou susceptibles de bénéficier d'une intervention nécessitant un arrêt temporaire du traitement anticoagulant. L'HNF peut être administrée en perfusion continue ou par voie sous-cutanée. Dans les deux cas, la dose administrée est de 400–800 UI/kg/24 h. La dose probatoire est uniquement adaptée au poids du patient : elle est généralement de 500 UI/kg/24 h, posologie à ajuster systématiquement selon les résultats du TCA, pratiqué 4 à 6 heures après le début de la perfusion ou à mi-chemin entre deux injections sous-cutanées, ou de l'héparinémie. Le TCA doit être maintenu entre 2 et 3 fois la valeur du témoin selon les normes du laboratoires ou l'héparinémie doit être comprise entre 0,3 et 0,7 UI/ml. Si l'héparine est administrée en perfusion intraveineuse continue, il est recommandé d'administrer un bolus intraveineux de 50 à 70 UI/kg avant de débiter la perfusion pour atteindre plus rapidement le niveau d'anticoagulation optimal. Il est recommandé de contrôler le TCA ou l'héparinémie tous les jours.

Il est également nécessaire de surveiller la numération des plaquettes deux fois par semaine (dépistage des thrombopénies induites par l'héparine) pendant 21 jours puis une fois par

semaine si le traitement est prolongé.

Traitement par HBPM

L'HBPM peut être administrée en une ou deux injections sous-cutanées par jour suivant les héparines utilisées. Si le médicament est administré en deux injections par jour, la dose est comprise entre 80 et 100 UI/kg par injection (voir les résumés des caractéristiques de produits [RCP] de chaque produit, la dose dépendant de l'HBPM). Si le médicament est administré en une injection par jour, la dose est de 160 à 175 UI/kg par injection (voir les RCP pour les recommandations spécifiques à chaque HBPM). Il n'est pas proposé de surveillance biologique spécifique pour évaluer l'effet anticoagulant/antithrombotique, sauf pour les sujets âgés, les insuffisants rénaux modérés, les enfants, les femmes enceintes ou en cas de risque hémorragique particulier. L'héparinémie est alors mesurée sur un prélèvement sanguin effectué 3 à 5 heures après l'injection : les valeurs attendues varient selon chaque HBPM et le type de traitement (une ou deux fois par jour). Il faut consulter les RCP de chaque médicament pour connaître les héparinémies cibles pour chaque HBPM. Par exemple, l'énoxaparine est administrée deux fois par jour à raison de 100 UI/kg et la tinzaparine de 175 UI/kg par jour. Bien entendu, les niveaux d'activité anti-Xa obtenus à la 4^e heure, par exemple, seront nécessairement très différents selon que l'on a opté pour le premier ou pour le second schéma (activité anti-Xa 4 heures après enoxaparine : $1,2 \pm 0,34$ U/ml, et après tinzaparine : $0,87 \pm 0,3$ U/ml).

La surveillance biologique nécessite une numération des plaquettes deux fois par semaine (dépistage des thrombopénies héparino-induites) pendant 21 jours puis une fois par semaine si le traitement est prolongé.

Les HBPM sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Utiliser de l'héparine standard dans ce cas.

Traitement par fondaparinux

En l'absence de contre-indication, le fondaparinux pourra être prescrit et administré à la dose de 7,5 mg/j, en sous-cutané, sans surveillance biologique. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale.

Si le poids du patient est inférieur à 50 kg, la dose est de 5 mg/j, et de 10 mg/j si le poids est supérieur à 100 kg.

Sauf contre-indication, les antivitamines K (AVK) sont introduites entre le 1^{er} et le 3^e jour après le début du traitement par l'héparine, de sorte que la durée totale d'héparinothérapie n'excède pas 8 à 10 jours (évitant ainsi la survenue de thrombopénie induite par l'héparine).

II ANTIVITAMINES K

Les AVK sont utilisées dans la prévention primaire et secondaire de la TVP et dans la prévention d'embolies systémiques. Les AVK sont des molécules difficiles à utiliser pour les raisons suivantes :

- la fenêtre thérapeutique est étroite ;
- il existe une grande variabilité de la réponse individuelle en raison de facteurs génétiques et environnementaux ;
- il existe de nombreuses interférences médicamenteuses et alimentaires ;
- les méthodes de contrôles biologiques sont difficiles à standardiser ;
- le maintien dans la zone d'équilibre nécessite une bonne coopération entre le patient et le médecin et une bonne compréhension du traitement par le patient.

II.1 MÉCANISME D'ACTION DES AVK

Les AVK interfèrent avec le cycle de la vitamine K au niveau hépatique et empêchent la transformation en formes biologiquement actives de quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X) et de deux inhibiteurs physiologiques (les protéines C et S), réduisant ainsi l'activité coagulante de ces protéines.

II.2 FORMES PHARMACEUTIQUES

Sont disponibles en France deux familles d'AVK :

- les dérivés de l'indanedione : fluindione (Previscan®) ;
- les coumariniques : acénocoumarol (Sintrom®) et warfarine (Coumadine®).

Ces différentes molécules ont des délais et des durées d'action différents et sont représentées dans le **tableau 3**.

Tableau 3. Principales caractéristiques des AVK utilisées en France

Durée d'action	DCI	Nom commercial	Demi-vie (h)	Délai d'action (h)	Dose par comprimé (mg)	Posologie moyenne (mg/j)
Courte	Acénocoumarol	Sintrom®	8	18-24	4	4-8
	Acénocoumarol	Minisintrom®	1			
Moyenne	Fluindione	Previscan®	31	24-48	20	20-40
Longue	Warfarine	Coumadine®	35-45	36	2 ou 5	4-10

II.3 PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACODYNAMIE DES AVK

Les AVK sont absorbés par voie digestive. Dans le plasma, elles sont fortement liées à l'albumine (90 à 99 %). Seule la forme libre est active et métabolisée par le foie. Son élimination est urinaire, sous forme de métabolites inactifs. La demi-vie des AVK est représentée dans le tableau 3. Le délai d'action dépend de la demi-vie des facteurs inhibés et varie entre 6 heures (facteur VII et protéine C) et 2-3 jours (facteurs X et II). Ainsi, l'équilibre d'un traitement par AVK est atteint au bout de 8 jours en moyenne.

II.4 SURVEILLANCE BIOLOGIQUE D'UN TRAITEMENT PAR AVK

La surveillance biologique se fait sur l'INR (*international normalized ratio*) = (temps de Quick du malade/temps de quick du témoin)ISI, avec ISI = index de sensibilité internationale défini par le fabricant de thromboplastine, réactif permettant de réaliser le temps de Quick (**tableau 4**). La surveillance de l'INR permet de comparer les résultats entre différents laboratoires utilisant des automates et des réactifs différents.

Tableau 4 : Valeurs des INR cibles selon les indications

	INR cible
TVP, embolie pulmonaire	2-3
Fibrillation auriculaire avec facteurs de risque thromboembolique	2-3
Infarctus du myocarde compliqué d'un thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère ou dyskinésie emboligène	2-3
Valvulopathie mitrale	3-4,5
Prothèse valvulaire mécanique*	2,5-4,5*

*L'INR cible varie en fonction du type de valve et de sa position (mitrale ou aortique).

II.5 INTERACTIONS ALIMENTAIRES, MÉDICAMENTEUSES ET GÉNÉTIQUES

Pour une même dose d'AVK, l'effet anticoagulant augmente si l'apport en vitamine K diminue : diète, trouble du transit intestinal, ictère par rétention, trouble de l'absorption de la vitamine K, traitement antibiotique oral (modification de la flore intestinale source de synthèse de vitamine K endogène). Inversement, certains médicaments (exemple : barbituriques) diminuent l'effet des AVK. Les légumes verts sont riches en vitamine K (salade, épinards, choux-fleur et brocolis). Il faut informer le malade pour qu'il ait un régime alimentaire équilibré et régulier, mais les restrictions (aliments interdits) sont inutiles.

De nombreux médicaments potentialisent ou inhibent l'effet anticoagulant des AVK. En cas de doute, consulter impérativement les RCP des médicaments utilisés. En pratique, chez un malade traité par AVK, toute introduction d'un nouveau médicament doit conduire à un contrôle de l'INR 48 à 72 heures après.

Il existe des facteurs génétiques de résistance ou de sensibilité aux AVK.

II.6 CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES AUX AVK

Elles sont recensées dans le **tableau 5**.

Tableau 5 : Principales contre-indications aux AVK

	En association avec
Hypersensibilité connue au médicament ou à sa famille	Acide acétylsalicylique > 3 g/j
Insuffisance hépatique sévère	Miconazole
Allaitement (indanédiones)	Millepertuis
Grossesse : risque tératogène entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée (SA) et risque hémorragique à partir de 36 SA (donc autorisé uniquement au 2e trimestre de grossesse si héparine impossible)	Phénylbutazone

II.7 PRESCRIRE ET SURVEILLER UN TRAITEMENT PAR ANTIVITAMINES K

Le traitement par AVK est utile mais potentiellement dangereux : environ 0,5 à 1 % de décès par hémorragie et 3 % d'hémorragies graves pour 100 patients/années. Il faut donc toujours évaluer le rapport bénéfice/risque.

La prescription d'un traitement par AVK nécessite une information et une éducation du patient. L'indiscipline, le manque de compréhension, certains handicaps mentaux sont des contre-indications au traitement.

Il est habituellement proposé d'utiliser une AVK à demi-vie longue pour une meilleure stabilité de l'efficacité.

La dose moyenne d'équilibre varie selon les patients. Il est recommandé de commencer le traitement avec une dose de 20 mg de Previscan® (1 cp), de 5 mg de Coumadine® (cp à 2 mg et à 5 mg) et de 4 mg de Sintrom® (cp à 4 mg et à 1 mg). Cette dose s'administre en une prise, le soir de préférence. Le premier contrôle de l'INR est effectué 2 à 3 jours après la

première prise. Il permet surtout de dépister une hypersensibilité. Il faut ensuite augmenter ou diminuer la dose par 25 % selon le médicament et vérifier l'INR 3 à 5 jours après chaque modification de dose.

Trouver la dose moyenne d'équilibre demande au minimum 1 semaine et parfois beaucoup plus. Pendant cette période, les contrôles d'INR ont lieu tous les 3 jours. Quand la dose d'équilibre est trouvée, les contrôles sont espacés, tous les 15 jours puis au moins une fois par mois. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'alterner deux doses différentes un jour sur deux, par exemple 1 cp de Previscan® un jour et 1,5 cp le jour suivant. Le risque hémorragique augmente de façon exponentielle avec l'augmentation de l'INR qui ne doit pas dépasser 5.

Il est nécessaire de donner au patient un carnet de surveillance de traitement par AVK, dans lequel il note la dose d'AVK prescrite et les résultats d'INR. Par ailleurs, une éducation appropriée du patient est nécessaire et fournit les explications indispensables : la notion d'une interdiction de toute injection intramusculaire et de toute prise médicamenteuse sans avis médical, le conseil d'un régime alimentaire équilibré et régulier.

La durée du traitement est classiquement d'au moins 3 mois en cas de TVP et d'embolie pulmonaire.

II.8 SAVOIR PRESCRIRE LE RELAIS HÉPARINE-AVK

- Au cours du traitement d'une maladie thromboembolique, compte tenu de leur délai d'action, les AVK sont prescrites en relais d'une héparinothérapie initiale. En l'absence de contre-indication, elles sont introduites en même temps que l'héparinothérapie ou 1 à 3 jours après son début.
- Commencer le traitement comme indiqué ci-dessus, sans modifier la dose d'héparine administrée. Effectuer le premier contrôle de l'INR 48 à 72 heures après l'introduction de l'AVK pour détecter une éventuelle hypersensibilité aux AVK. L'INR cible ne sera pas atteint lors de ce premier contrôle. Si c'est le cas, il y a risque de surdosage, à l'équilibre.
- Modifier la dose d'AVK par 25 % de la dose journalière et contrôler l'INR 3 à 5 jours plus tard.
- L'INR doit être dans la fourchette désirée (2 à 3 ou 3 à 4,5 selon l'indication : voir le tableau 4) sur deux contrôles consécutifs avant d'arrêter le traitement héparinique qui doit être, jusque-là, poursuivi à dose inchangée.

- Équilibrer un traitement AVK demande 8 jours au minimum. Après cette phase d'équilibration, les contrôles seront espacés toutes les semaines puis tous les 15 jours, et enfin tous les mois. Il ne faut pas hésiter, même en phase d'équilibre, à proposer un INR dès lors qu'une situation de déséquilibre aura été anticipée, notamment chez le sujet très âgé.

III POINTS CLÉS

- La fonction rénale est le premier paramètre à évaluer avant le choix de la molécule anticoagulante. Les sujets très âgés sont à considérer, jusqu'à preuve du contraire, comme ayant potentiellement une fonction rénale limitée, par rapport au sujet jeune.
- En cas d'insuffisance rénale sévère, les HBPM sont contre-indiquées de façon absolue en curatif et déconseillées en préventif ; le fondaparinux est toujours contre-indiqué. L'héparine non fractionnée sera utilisée.
 - Dans le cadre d'un traitement préventif de TVP :
 - utiliser les HBPM en l'absence d'insuffisance rénale sévère ; le fondaparinux 2,5 mg/j est utilisé si la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min ;
 - aucune surveillance biologique cherchant à évaluer l'efficacité antithrombotique du médicament n'est nécessaire ;
 - si insuffisance rénale sévère : traitement par calciparine (5000 UI deux fois par jour).
 - Dans le cadre d'un traitement curatif de TVP :
 - commencer préférentiellement par HBPM ou fondaparinux à 7,5 mg/j (si contre-indication, utiliser l'HNF) ;
 - aucune surveillance biologique de l'efficacité n'est nécessaire sauf cas particuliers ;
 - surveillance de la numération plaquettaire si HBPM ou HNF ;
 - relais par AVK le plus tôt possible ;
 - surveiller l'INR 48 à 72 heures après la première prise ;
 - poursuivre le traitement par HNF, HBPM ou fondaparinux à la même dose jusqu'à INR dans la zone thérapeutique ;

- surveiller l'INR deux fois par semaine lors de l'instauration du traitement puis une fois par semaine, puis tous les 15 jours et enfin une fois par mois ;
- si modification de dose du traitement associé, arrêt d'un médicament associé, introduction d'un nouveau médicament ou pathologie intercurrente : vérifier rapidement l'INR.