

AGENCE FRANÇAISE de SÉCURITÉ SANITAIRE **des PRODUITS de SANTÉ**

SCHÉMA COMMUN **ANTIVITAMINES K (AVK)**

Information destinée au professionnel de santé

Texte utilisé pour la rédaction des AMM

Ce texte a été approuvé le 03 Juillet 2008 par la commission d'AMM de l'AFSSAPS, présidé par le Professeur Daniel VITTECOQ

1. Spécialités commercialisées, principes actifs et familles pharmacologiques
2. Indications thérapeutiques
3. Posologie et mode d'administration
 - ◇ Mode d'administration
 - ◇ Rythme d'administration
 - ◇ Choix de la dose
 - ◇ Posologie chez le sujet âgé et très âgé
 - ◇ Utilisation chez l'enfant
 - ◇ Surveillance biologique et adaptation posologique
 - ◇ Relais de l'héparinothérapie
 - ◇ Oubli d'une dose
4. Contre-indications
5. Mises en garde et précautions particulières d'emploi
 - ◇ Mises en garde
 - ◇ Précautions d'emploi
6. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
 - ◇ Associations contre-indiquées
 - ◇ Associations déconseillées
 - ◇ Associations nécessitant des précautions d'emploi

- ◇ Associations à prendre en compte
- ◇ Problème particulier des antibiotiques
- ◇ Problème particulier des anti-cancéreux

7. Grossesse et allaitement

- ◇ Grossesse
- ◇ Allaitement

8. Effets indésirables

- ◇ Affections vasculaires
- ◇ Affections du système immunitaire
- ◇ Autres effets indésirables

9. Surdosage

10. Propriétés pharmacologiques

11. Propriétés pharmacocinétiques

1. Spécialités commercialisées, principes actifs et familles pharmacologiques

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale	Nom commercial
Coumarinique	Acénocoumarol Novartis	SINTROM 4 mg, comprimé quadri sécable VNL 4782 – CIS 61510352
		MINISINTROM 1 mg, comprimé sécable NL 18493 – CIS 62148714
	Warfarine Bristol-Myers-Squibb	COUMADINE 2 mg, comprimé sécable V07026 – CIS 64631925
		COUMADINE 5 mg, comprimé sécable NL 26436 - CIS 63245753
Indanedione	Fluindione Procter Gamble	PREVISCAN 20 mg, comprimé sécable VNL 7046 – CIS 68133651

2. Indications thérapeutiques

- Cardiopathies emboligènes :

. prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certaines fibrillations auriculaires, certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.

- Infarctus du myocarde :

. Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine,

. Prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde, en cas d'intolérance à l'aspirine.

- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.

- Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche.

- Prévention des thromboses sur cathéter.

Ces indications sont détaillées au § 3 Posologie et mode d'administration – INR recommandés et durées de traitement (tableau).

3. Posologie et mode d'administration

- Mode d'administration

VOIE ORALE.

Avaler les comprimés avec un verre d'eau.

- Rythme d'administration

SINTROM/ MINISINTROM : ces médicaments peuvent être administrés en une ou deux prises par jour à 12 heures d'intervalle. En cas de prise unique, il est préférable que la prise ait lieu le soir, afin de pouvoir modifier la posologie dès que possible après les résultats de l'INR.

Autres spécialités : ces médicaments doivent être administrés en une prise par jour. Il est préférable que la prise ait lieu le soir, afin de pouvoir modifier la posologie dès que possible après les résultats de l'INR.

- Choix de la dose

En raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie d'antivitamine K est strictement individuelle.

La dose initiale, toujours probatoire, doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre. La dose initiale habituelle figure dans le tableau ci dessous, elle doit être adaptée en fonction des résultats biologiques.

Ne pas utiliser de dose de charge.

Chez les sujets à risque hémorragique particulier (poids < 50 kg, sujet âgé, insuffisant hépatique), la dose initiale est habituellement plus faible.

La surveillance biologique d'un traitement par AVK est indispensable et repose sur l'INR. La dose d'équilibre sera déterminée en adaptant la dose initiale en fonction de l'INR (Cf ci-dessous).

L'ajustement de posologie s'effectue par palier (Cf Tableau ci-dessous).

Dose initiale et palier d'ajustement des posologies par spécialité.

SINTROM 4 mg,	Dose initiale : 4 mg (1 comprimé à 4 mg) Ajustement : palier de 1 mg (soit 1 comprimé à 1mg ou ¼ de comprimé à 4 mg).
MINISINTROM 1 mg,	Dose initiale : 4 mg (4 comprimés à 1 mg ou 1 comprimé à 4 mg) Ajustement : palier de 1 mg (soit 1 comprimé à 1mg ou 1/4 de comprimé à 4 mg).
COUMADINE 2 mg,	Dose initiale : 5 mg (1 comprimé à 5 mg) Ajustement : palier de 1 mg (½ comprimé à 2 mg).
COUMADINE 5 mg,	Dose initiale : 5 mg (1 comprimé à 5 mg) Ajustement : palier de 1 mg (½ comprimé à 2 mg)
PREVISCAN 20 mg,	Dose initiale : 20 mg (1 comprimé) Ajustement : palier de 5 mg (soit ¼ de comprimé).

- Posologie chez le sujet âgé et très âgé

Le traitement doit être débuté par une dose plus faible. En effet, la dose moyenne d'équilibre est plus faible chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, habituellement ½ à ¾ de la dose (Cf. Mises en garde et Précautions d'emploi.).

- Utilisation chez l'enfant

L'expérience des anticoagulants oraux chez l'enfant demeure limitée. L'initiation et la surveillance du traitement relèvent d'un service spécialisé.

Les AVK sont à éviter autant que possible chez le nourrisson de moins d'un mois.

COUMADINE 2mg, 5 mg : pour cet anticoagulant oral, les posologies chez l'enfant reposent à la fois sur l'expérience pratique et des données issues des études en pédiatrie.

SINTROM/ PREVISCAN : pour ces anticoagulants oraux, les posologies chez l'enfant reposent sur l'expérience pratique.

SINTROM/ PREVISCAN/COUMADINE 2mg: la dose moyenne à administrer per os, pour obtenir un INR cible à l'état d'équilibre entre 2 et 3, doit être calculée en fonction de l'âge mais surtout du poids.

Chez l'enfant de plus de 3 ans, la dose par kg de poids corporel est proche de celle de l'adulte. En revanche, avant l'âge de 1 an la dose nécessaire rapportée au poids, est 2 à 4 fois supérieure, pour diminuer progressivement jusqu'à l'âge de 10 ans environ.

Les doses moyennes (en mg/kg/jour) à administrer per os pour obtenir un INR entre 2 et 3 sont proposées à titre indicatif dans le tableau suivant :

Doses moyennes en pédiatrie, en mg/kg/jour

	< 12 mois	12 mois - 4 ans	4 – 18 ans
SINTROM	0,14	0,08	0,05
PREVISCAN	1,4	0,65 – 0,70	0,37

	< 12 mois	12 mois - 11 ans	11 ans – 18 ans
COUMADINE dose moyenne à l'équilibre	0,32	0,10 – 0,20	0,09

Le rythme d'administration (une ou deux fois par jour), la surveillance biologique par l'INR et surtout l'adaptation de la dose au cours du temps sont effectués suivant les mêmes principes que chez l'adulte. Chez le très jeune enfant, il faudra tenir compte de la particularité liée à l'utilisation de ce produit (contrôle des prises, difficultés d'observance).

- Surveillance biologique et adaptation posologique

Le test biologique adapté est la mesure du temps de Quick exprimé en INR.

Le temps de Quick permet d'explorer les facteurs II, VII, X qui sont déprimés par les antivitamines K.

Le facteur IX, lui aussi déprimé par les antivitamines K, n'est pas exploré par le temps de Quick.

L'INR ou International Normalized Ratio est un mode d'expression du temps de Quick, qui tient compte de la sensibilité du réactif (thromboplastine) utilisé pour réaliser le test.

Ce mode d'expression réduit les causes de variabilité inter-laboratoire et permet une meilleure surveillance du traitement, que l'ancien taux de prothrombine (TP).

En dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet normal est de 1.

Dans la majorité des situations (cf tableau ci-dessous), un INR compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5 est recherché, ce qui signifie que :

- l'INR idéal vers lequel il faut tendre est de 2,5,
- un INR inférieur à 2 reflète une anticoagulation insuffisante,
- un INR supérieur à 3 traduit un excès d'anticoagulation.

Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 est associé à un risque hémorragique. (voir Conduite à tenir en cas de surdosage - Surdosage)

Rythme des contrôles biologiques.

Le premier contrôle doit s'effectuer dans les 48 +/- 12 heures après la première prise d'antivitamine K, pour dépister une hypersensibilité individuelle : un INR supérieur à 2 annonce un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie.

Le deuxième contrôle s'effectue en fonction des résultats du premier INR, pour apprécier l'efficacité anticoagulante (selon les cas entre 3 à 6 jours après la première prise).

Les contrôles ultérieurs doivent être pratiqués tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR, puis avec un espacement progressif jusqu'à un intervalle maximal de 1 mois. L'équilibre du traitement n'est parfois obtenu qu'après plusieurs semaines.

Après un changement de posologie, le premier contrôle doit être fait 2 à 4 jours après une modification de dose, les contrôles doivent être répétés jusqu'à stabilisation tous les 4 à 8 jours.

INR recommandés et durées de traitement

Les zones thérapeutiques et durées de traitement conseillées sont précisées dans le tableau ci-après, en fonction des principales situations. Elles sont conformes aux recommandations actuelles françaises et internationales.

○ Relais de l'héparinothérapie

En raison du temps de latence de l'action anticoagulante des antivitamines K, l'héparine doit être maintenue à dose inchangée pendant toute la durée nécessaire, c'est à dire jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique recherchée 2 jours consécutifs.

Quand il y a eu arrêt des AVK, suite à une hémorragie grave, lorsque le saignement est contrôlé, et si l'indication des AVK est maintenue, un traitement par héparine non fractionnée ou HBPM à dose curative est recommandé, en parallèle de la reprise des AVK. Il est recommandé que la réintroduction de l'anticoagulation orale se déroule en milieu hospitalier, sous surveillance clinique et biologique.

En cas de thrombopénie induite par l'héparine (TIH de type II), il est déconseillé d'introduire précocement les AVK dès l'arrêt de l'héparine en raison du risque d'hypercoagulabilité par baisse précoce de la protéine S (anticoagulante). Les AVK ne seront administrés qu'après la mise en route des antithrombines (danaparotide ou hirudine)

Tableau ci-dessous : Recommandations INR et durée de traitement en fonction de l'indication

○ Oubli d'une dose :

En cas d'oubli d'une dose, la prise est possible dans les 8 heures après l'heure habituelle d'administration. Passé ce délai, il est préférable de ne pas prendre la dose oubliée et le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose manquée. Le patient devra signaler un oubli lors du contrôle de l'INR et le noter dans son carnet de suivi.

INDICATIONS	Recommandations INR - durée de traitement
<p>Prévention des complications thrombo-emboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes, dans les situations suivantes</p> <p>Fibrillations auriculaires (FA) selon les conditions suivantes :</p> <p><u>Age</u> < 65 ans avec facteurs de risque * 65 à 75 ans > 75 ans **</p> <p>* <i>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.</i></p> <p>** <i>après évaluation soigneuse du rapport bénéfice /risque</i></p> <p>valvulopathies mitrales (particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur(s) favorisant(s) : dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transoesophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme.</p> <p>prothèses valvulaires * prothèses mécaniques en position <u>mitrale</u> * prothèses mécaniques en position <u>aortique</u> - avec autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thromboembolique, FA....) ou de 1ère génération - sans autre facteur de risque ou de 2ème génération * prothèses mécaniques en position <u>triscupide</u> * prothèses <u>biologiques</u></p>	<p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie ou tant que dure la fibrillation auriculaire</p> <p>cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie</p> <p>cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie</p> <p>cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie</p> <p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; 3 mois</p>
<p>Infarctus du myocarde : Prévention des complications thrombo-emboliques 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>	<p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; 1-3 mois</p> <p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie</p>
<p>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leur récurrences, en relais de l'héparine. * <i>Traitement prolongé si persistance du risque thromboembolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer en évolution).</i></p>	<p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 3-6 mois*</p>
<p>Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche.</p>	<p>cible 2,5 ; INR 2 à 3 durée en fonction du risque thrombo-embolique</p>
<p>Prévention des thromboses sur cathéter (à faible doses).</p>	<p>L'INR ne doit pas être modifié. Pas de contrôle, sauf à J8 pour éliminer une hypersensibilité.</p>

4. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité connue à ce médicament ou aux dérivés des *coumariniques* (ou dérivés de l'*indanedione*), ou à l'un des excipients,
- insuffisance hépatique sévère,
- en cas d'association avec les médicaments suivants (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) :
 - . l'acide acétylsalicylique:
 - Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ($\geq 1\text{g}$ par prise et/ou $\geq 3\text{g}$ par jour)
 - pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geq 500\text{mg}$ par prise et/ou $< 3\text{g}$ par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal
 - . le miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal,
 - . les AINS pyrazolés : phénylbutazone (toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales),
- en cas d'association avec le millepertuis,
- en cas d'allaitement (*groupe des indanediones*),
- *uniquement pour PRÉVISCAN* : en cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).

5. Mises en garde et précautions particulières d'emploi

- Mises en garde

Avant de décider l'instauration d'un traitement par AVK, une attention particulière sera portée aux fonctions cognitives du patient ainsi qu'au contexte psychologique et social, en raison des contraintes liées au traitement.

Ce médicament est généralement déconseillé :

- en cas de risque hémorragique. La décision de débiter ou de continuer le traitement par AVK, doit être prise en fonction du rapport bénéfice/risque propre à chaque patient et à chaque situation. Les situations à risque sont en particulier les suivantes :
 - . lésion organique susceptible de saigner,
 - . intervention récente neuro-chirurgicale ou ophtalmologique ou possibilité de reprise chirurgicale,
 - . ulcère gastro-duodéal récent ou en évolution,
 - . varices oesophagiennes,
 - . hypertension artérielle maligne (diastolique $> 120\text{ mm Hg}$),
 - . accident vasculaire cérébral (excepté en cas d'embolie systémique),

- en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min).
- en association avec (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) :
 - l'acide acétylsalicylique :
 - Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal
 - pour des doses antiagrégantes (de 50mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.
 - les AINS (sauf AINS pyrazolés : phénylbutazone, cf. Contre-indications),
 - le diflunisal,
 - Le 5-fluoro-uracile et par extrapolation tegafur et capecitabine (uniquement pour COUMADINE 5 mg et 2 mg).

Le patient doit être informé et éduqué au bon suivi de son traitement. Il faut notamment insister sur la nécessité :

- de prendre son traitement sans oubli, tous les jours à la même heure;
- d'effectuer régulièrement le contrôle biologique (INR), *de préférence* dans le même laboratoire ;
- d'être très vigilant sur les médicaments associés, qui peuvent perturber l'équilibre du traitement (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

La remise au patient et l'utilisation du carnet d'information et de suivi prévu pour le traitement par AVK sont recommandés.

Le risque d'accident hémorragique est maximal durant les premiers mois du traitement. La surveillance doit donc être particulièrement rigoureuse durant cette période, en particulier lors du retour à domicile d'un patient hospitalisé.

En cas de saignement lors d'un traitement par anticoagulant, il faut rechercher un surdosage par la pratique d'un INR (*Voir Surdosage*).

En l'absence de surdosage, l'origine du saignement sera recherchée et si possible traitée. De plus, une adaptation thérapeutique transitoire sera discutée en fonction de l'indication et de la situation.

La ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intrarachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible.

En raison du temps de latence de plusieurs jours, les antivitamines K ne constituent pas un traitement d'urgence.

En raison de la présence de lactose dans ces médicaments, ils sont contre-indiqués en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

- Précautions d'emploi

Chez le sujet âgé et très âgé, la décision d'un traitement et son suivi doivent prendre en compte les risques particuliers liés au terrain :

- fréquence des pathologies associées et des associations thérapeutiques,
- fréquence et gravité des accidents hémorragiques, liés en particulier au risque de chute,
- risque d'altération des fonctions cognitives entraînant un risque d'erreur de prise.

Le risque de surdosage, en particulier en début de traitement, doit être particulièrement surveillé.

En cas d'insuffisance rénale sévère, ce médicament est généralement déconseillé.

Cependant, dans les cas où il est utilisé, les doses initiales administrées devront être plus faibles et la surveillance de l'INR plus rapprochée.

La posologie sera adaptée et la surveillance accrue en cas :

- d'insuffisance hépatique modérée,
- d'hypoprotidémie,
- au cours de tout événement pathologique intercurrent, en particulier d'épisode infectieux aigu.

En cas de chirurgie ou d'actes médicaux invasifs, plusieurs attitudes sont possibles et doivent être discutées en fonction du risque thrombotique propre au patient et du risque hémorragique, lié en particulier au type de chirurgie :

- Le traitement par AVK avec maintien de l'INR dans la zone thérapeutique habituelle (2 à 3) peut être poursuivi dans certaines chirurgies ou actes invasifs, responsables de saignements peu fréquents, de faible intensité ou aisément contrôlés. Des gestes d'hémostase locale peuvent s'avérer nécessaires. Toutefois, la prise d'autres médicaments interférant avec l'hémostase, ou l'existence d'une comorbidité, augmente le risque hémorragique et peut conduire à choisir l'interruption des AVK. Ces situations concernent : la chirurgie cutanée, la chirurgie de la cataracte, les actes de rhumatologie de faible risque hémorragique, certains actes de chirurgie bucco-dentaire, certains actes d'endoscopie digestive.

- Si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé, lorsque le risque trombo-embolique fonction de l'indication du traitement par AVK est élevé, un relais pré et post opératoire par une héparine à doses curatives (héparine non fractionnée ou HBPM si elles ne sont pas contre-indiquées) est recommandé.

L'interruption se fera 4 à 5 jours avant l'intervention sous surveillance de l'INR, intervention lorsque l'INR est inférieur à 1,5 puis reprise du traitement AVK en post opératoire sous couvert, éventuellement, d'une héparinothérapie tant que l'INR est inférieur à 2.

- Dans les autres cas, le relais post-opératoire par une héparine à doses curatives est recommandé lorsque la reprise des AVK dans les 24 à 48 heures post- opératoires n'est pas possible du fait de l'indisponibilité de la voie entérale.

- En cas de chirurgie ou d'acte invasif URGENT (un acte urgent est défini par un délai d'intervention ne permettant pas d'atteindre un objectif d'un INR < 1,5, ou 1,2 en neurochirurgie) à risque hémorragique (en chirurgie abdominale, orthopédique, neurochirurgie), la mesure de l'INR doit être réalisée à l'admission du patient.

La conduite à tenir est la suivante :

* L'administration de concentrés de complexes prothrombiniques (CCP aussi appelés PPSB de type Kaskadil et Octaplex) est recommandée.

* Association de 5 mg de vitamine K à l'administration des concentrés de complexes prothrombiniques, sauf si la correction de l'hémostase est nécessaire pendant moins de 4 heures. L'administration par voie entérale doit être privilégiée, lorsqu'elle est possible.

* Réalisation d'un INR dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP et avant la réalisation de la chirurgie ou acte invasif recommandé. En cas d'INR insuffisamment corrigé, il est recommandé d'administrer un complément de dose de CCP, adaptée à la valeur de l'INR suivant les recommandations des RCP du médicament.

* La réalisation d'un INR 6 à 8 heures après l'antagonisation est recommandée.

- dans certains cas à risque thrombotique élevé, par exemple en cas d'accident thrombotique datant de moins d'un mois : arrêt de l'AVK en surveillant l'INR et héparinothérapie IV ou S/C dès que l'INR est inférieur à 2. L'intervention pourra être réalisée après interruption de l'héparine. L'héparine intra-veineuse est reprise très rapidement après le geste chirurgical et poursuivie jusqu'à l'obtention sous AVK d'un INR supérieur à 2.

Au cours d'un traitement anticoagulant, éviter les injections intra-musculaires qui peuvent provoquer des hématomes.

En cas de déficit congénital connu en protéine S ou C, l'administration d'antivitamine K doit toujours se faire sous couvert d'une héparinothérapie et, dans le cas de déficits importants en protéine C (< 20 %), de la perfusion de concentré de protéine C.

L'apport en vitamine K du régime alimentaire doit être régulier, afin de ne pas perturber l'équilibre de l'INR. Les aliments les plus riches en vitamine K sont : *les choux (frisé, choux de Bruxelles, chou blanc, brocolis, ...), les épinards, les asperges.*

Une contraception est souhaitable chez les femmes en âge de procréer (voir Grossesse et allaitement)

6. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont très nombreux.

Si un autre traitement doit être débuté, modifié ou supprimé, il est nécessaire d'effectuer un contrôle de l'INR 3 à 4 jours après chaque modification.

◇ Associations contre-indiquées

+ Acide acétylsalicylique :

- Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ($\geq 1\text{g}$ par prise et/ou $\geq 3\text{g}$ par jour)
- pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geq 500\text{mg}$ par prise et/ou $< 3\text{g}$ par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal

Majoration du risque hémorragique.

+ AINS pyrazolé : phénylbutazone

Pour toutes les formes de phenylbutazone, y compris locales :

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

+ Miconazole (voie générale et gel buccal) :

Hémorragies imprévisibles qui peuvent éventuellement être graves.

+ Millepertuis

Diminution des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant oral, avec risque de baisse d'efficacité, voire annulation, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (événement thrombotique).

En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du millepertuis.

◇ **Associations déconseillées**

+ Acide acétylsalicylique :

- Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal. Majoration du risque hémorragique.

- pour des doses antiagrégantes (de 50mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal. Majoration du risque hémorragique. Nécessité d'un contrôle en particulier du temps de saignement.

+ AINS (sauf AINS pyrazolés voir associations contre-indiquées) :

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

+ Diflunisal :

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique

Utiliser d'autres antalgiques (notamment paracétamol).

+ 5-Fluoro-uracile et, par extrapolation, tegafur et capecitabine (uniquement avec COUMADINE 5 mg et 2 mg) :

Augmentation importante de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Si elle ne peut être évitée, contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR.

◇ **Associations nécessitant des précautions d'emploi**

+ Allopurinol :

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant et du risque hémorragique (diminution de son métabolisme hépatique).

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par allopurinol et 8 jours après son arrêt.

+ Aminogluthétimide :

Décrit pour warfarine et acénocoumarol.

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral (augmentation de son métabolisme hépatique).

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'aminogluthétimide et 2 semaines après son arrêt.

+ Amiodarone :

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par amiodarone et 8 jours après son arrêt.

+ Androgènes :

Variation de l'effet anticoagulant (modification de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation avec tendance à l'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral).

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'androgène et 8 jours après son arrêt.

+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone)

Diminution (ou, rarement, augmentation avec la phénytoïne) de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'anticonvulsivant inducteur et 8 jours après son arrêt.

+ Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) :

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant la durée de l'association et après son arrêt.

+ Aprepitant

Risque de diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique par l'aprepitant.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant et après l'association.

+ Azathioprine

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral à la mise en route du traitement par l'immunosuppresseur (ou le cytotoxique) et après son arrêt.

+ Benzbromarone :

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par benzbromarone et après son arrêt.

+ Bosentan :

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent de l'INR et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.

+ Céphalosporines (céfamandole, céfopérazone, céfotétan, ceftriaxone):

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la céphalosporine et après son arrêt.

+ Cimétidine (à des doses ≥ 800 mg/j):

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (diminution de son métabolisme hépatique)

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cimétidine et 8 jours après son arrêt.

+ Cisapride :

Augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le cisapride et 8 jours après son arrêt.

+ Colchicine

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la colchicine et 8 jours après son arrêt.

+ Colestyramine :

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral (diminution de son absorption intestinale).

Prendre la colestyramine à distance de l'anticoagulant oral (plus de 2 heures, si possible)

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) (voies générale et rectale):

Impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation.

Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.

Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8^{ème} jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

Pour la méthylprednisolone (en bolus de 0,5 à 1 g) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle de l'INR 2 à 4 jours après le bolus de méthylprednisolone ou en présence de tous signes hémorragiques.

+ Cyclines :

Augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.

+ Danazol :

Augmentation du risque hémorragique par effet direct sur la coagulation et/ou les systèmes fibrinolytiques.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le danazol et après son arrêt.

+ Disulfirame (*uniquement avec COUMADINE 5 mg et 2 mg*) :

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (diminution de son métabolisme hépatique).

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le disulfirame et 8 jours après son arrêt.

+ Econazole :

Quelle que soit la voie d'administration de l'éconazole : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'éconazole et après son arrêt.

+ Fibrates :

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'association et 8 jours après son arrêt.

+ Fluconazole, itraconazole, voriconazole :

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'azolé et 8 jours après son arrêt.

+ Fluoroquinolones (ofloxacine, péfloxacine, enoxacine, lomefloxacin, moxifloxacin, ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine):

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la fluoroquinolone et après son arrêt.

+ Griseofulvine :

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique par la griséofulvine. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la griséofulvine et 8 jours après son arrêt.

+ Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) :

Augmentation du risque hémorragique.

Lors du relais de l'héparine par l'anticoagulant oral, renforcer la surveillance clinique.

+ Hormones thyroïdiennes : levothyroxine, liothyronine sodique, thyroxines, tiratricol

Augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique (augmentation du métabolisme des facteurs du complexe prothrombique). Contrôle plus fréquent de l'INR ;

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral lors de l'instauration du traitement d'une hypothyroïdie ou d'un surdosage par les hormones thyroïdiennes. Un tel contrôle n'est pas nécessaire chez les patients sous traitement thyroïdien substitutif stable.

+ Inhibiteurs de l'HMG CoA-reductase (atorvastatine, fluvastatine, rosuvastatine, simvastatine) :

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.

+ Macrolides (azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine, télithromycine, troleandomycine)

Augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.

+ Mercaptopurine

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral à la mise en route du traitement par l'immunosuppresseur (ou le cytotoxique) et après son arrêt.

+ Névirapine, Efavirenz :

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent de l'INR et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.

+ Nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole) :

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par ces imidazolés et 8 jours après leur arrêt.

+ Orlistat :

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'orlistat et après son arrêt.

+ Paracetamol

En cas de prise de paracetamol aux doses maximales (4g/j) pendant au moins 4 jours. Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracetamol et après son arrêt.

+ Pentoxifylline :

Augmentation du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la pentoxifylline et 8 jours après son arrêt.

+ Proguanil:

Risque d'augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le proguanil et après son arrêt.

+ Propafénone :

Augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique.

Mécanisme invoqué: inhibition du métabolisme oxydatif de l'anticoagulant oral. Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la propafénone et après son arrêt.

+ Rifampicine

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral (augmentation de son métabolisme hépatique). Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par rifampicine et 8 jours après son arrêt.

+ Ritonavir :

Variation de l'effet de l'anticoagulant oral, le plus souvent dans le sens d'une diminution. Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le ritonavir.

+ Sucralfate :

Diminution de l'absorption digestive de l'anticoagulant oral. Prendre le sucralfate à distance de l'anticoagulant oral (plus de deux heures si possible).

+ Sulfaméthoxazole, sulfafurazole, sulfaméthizol :

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement anti-infectieux et 8 jours après son arrêt.

+ Tamoxifène :

Risque d'augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.

+ Tibolone :

Augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la tibolone et après son arrêt.

+ Tramadol

Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le tramadol et après son arrêt.

+ Viloxazine :

Augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la viloxazine et après son arrêt.

+ Vitamine E \geq 500 mg/j (alpha-tocophérol):

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la vitamine E et après son arrêt.

◇ Associations à prendre en compte

+ Alcool :

Variations possibles de l'effet anticoagulant :

augmentation en cas d'intoxication aiguë, diminution en cas d'alcoolisme chronique (métabolisme augmenté).

+ Antiagrégants plaquettaires :

Augmentation du risque hémorragique.

+ Acide Acetylsalicylique à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal

Majoration du risque hémorragique.

+ Thrombolytiques :

Augmentation du risque hémorragique.

◇ **Problème particulier des antibiotiques**

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 apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des

macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines, qui imposent dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR.

◇ **Problème particulier des anti-cancereux**

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulant oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

7. Grossesse et allaitement

Grossesse

Avec tous les antivitamines K, un syndrome malformatif a été décrit dans l'espèce humaine dans environ 4 % à 7 % des grossesses entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée (malformations des os propres du nez, ponctuations épiphysaires); une foetopathie cérébrale survient dans 1 à 2 % des cas au-delà de cette période.

Une possibilité de perte embryonnaire ou foetale 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'antivitamines K.

Chez la femme enceinte, la prescription des antivitamines K doit être exclusivement réservée au cas où l'héparine ne peut être utilisée.

En cas de poursuite d'un antivitamine K pendant la grossesse, le passage à l'héparine s'impose à partir de la 36^{ème} semaine d'aménorrhée.

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

Allaitement

Groupe des indanediones : l'allaitement est contre-indiqué durant le traitement.

Groupe des coumariniques : Les coumariniques passent en très faible quantité dans le lait maternel, mais aucun effet indésirable n'a été observé chez les enfants allaités. L'allaitement est donc possible. Si l'allaitement est exclusif, un apport en vitamine K1 est recommandé aux doses usuelles.

8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par système organe et par fréquence, selon la règle suivante : très fréquent (>1/100, < 1/10); peu fréquent (> 1/1000 ; < 1/100) ; rare (> 1/10 000, < 1/1000=; très rare (< 1/10000= et les fréquences inconnues (qui ne peuvent pas être estimées à partir des données disponibles.

Affections vasculaires

Les manifestations hémorragiques représentent la complication la plus fréquente du traitement.

Toute structure anatomique peut en être le point de départ et/ou le siège : hémorragie ou hématome intracérébral, hématome du psoas, hémorragie intra-abdominale, hémorragie intra-articulaire.

Il peut s'agir également d'hémorragies non graves par exemple : hématome, épistaxis, gingivorragie.

Affections du système immunitaire

1. Manifestations immuno-allergiques avec les dérivés de l'indanedione (PREVISCAN)

Ces effets non dose-dépendants sont des complications plus rares que les manifestations hémorragiques. Les dérivés de l'indanedione peuvent induire chez certains patients des états d'hypersensibilité humorale ou cellulaire. Le tableau clinique peut associer différents symptômes :

- oedème local, oedème de Quincke, prurit, urticaire,
- cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire (leuco-neutropénie, voire agranulocytose,
- thrombopénie, exceptionnellement pancytopénie).
- insuffisance rénale par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique ;
- augmentation des ALAT, ASAT, phosphatases alcalines voire hépatite avérée le plus souvent mixte à prédominance cholestatique ;
- rarement une dyspnée peut être le témoin d'une pneumopathie interstitielle;
- rarement vascularite cutanée volontiers très purpurique, stomatite ;
- eczéma, éruption maculo-papuleuse, desquamante, vésiculo-bulleuse, pustuleuse ;
- fièvre, hyperéosinophilie qui peuvent être isolées et constituer chacune le premier signe du développement d'un état d'hypersensibilité.

L'arrêt du traitement s'impose. Il est en règle suivi d'une guérison sans séquelles. Il est contre-indiqué de réadministrer un dérivé de l'indanedione (réaction croisée).

2. Manifestations immuno-allergiques des coumariniques (COUMADINE 2mg et 5mg, SINTROM, MINISINTROM):

- . Fréquence inconnue : éruptions cutanées allergiques (urticaire, prurit) réversibles après arrêt immédiat du traitement
- . Très rares : vascularite
- . Très rare: atteinte hépatique

Autres effets indésirables:

Atteintes gastro-intestinales

- . Inconnue : diarrhée, accompagnée ou non de stéatorrhée,

Affections musculo-squelettiques et systémiques

- . Très rares : arthralgies isolées,

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :

- . Rare : alopecie,
- . Rare : nécrose cutanée localisée peut-être en rapport avec un déficit congénital en protéine C ou en son co-facteur la protéine S,

9. Surdosage

Lors d'un traitement par AVK, la prise en charge d'un surdosage devra tenir compte de la demi-vie de la spécialité, de l'indication (en particulier en cas de valve mécanique pour lesquelles une correction trop rapide est redoutée) et des caractéristiques propres au malade (âge, risque hémorragique, *comorbidités*, etc.). Les mesures de correction proposées sont progressives pour ne pas provoquer un risque de thrombose.

Dans le cadre de la prise en charge d'un surdosage asymptomatique, il est recommandé de privilégier une prise en charge ambulatoire, si le contexte le permet. L'hospitalisation est préférable s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel.

Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique ou d'hémorragie non grave :

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
- $4 \leq INR < 6$: saut d'une prise, pas de vitamine K
- $6 \leq INR < 10$: arrêt du traitement, 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique))
- $INR \geq 10$: 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 2.5 – 3.5, ou 3 – 4.5)

- $INR < 6$: pas de saut de prise, pas de vitamine K
- $6 \leq INR < 10$: 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)
- $INR \geq 10$: un avis spécialisé sans délai, ou une hospitalisation, est recommandé.

Dans tous les cas :

- Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain.
- En cas de persistance d'un INR supra-thérapeutique, les attitudes précédemment décrites restent valables et doivent être reconduites.
- La cause du surdosage doit être identifiée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie
- La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement

Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave:

En cas d'hémorragie grave, la restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1,5) doit être réalisée dans un délai le plus bref possible, idéalement en quelques minutes.

Outre l'arrêt des AVK, il est recommandé d'administrer en urgence un CCP (concentrés de complexes prothrombiniques) en association à de la vitamine K (10 mg) par voie orale ou intraveineuse lente, quel que soit l'INR de départ.

La réalisation d'un INR dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP est recommandée.

En cas d'INR persistant > 1,5, un complément de dose de CCP, adapté à la valeur de l'INR suivant le RCP du médicament utilisé, est recommandé. La réalisation d'un INR 6 à 8 heures plus tard, puis quotidiennement pendant la période critique, est recommandée.

L'administration de vitamine K peut être répétée toutes les 12 heures;

Après un traitement par de fortes doses de vitamine K, un délai peut être observé avant le retour de l'efficacité des anti-vitamines K. Si le traitement par AVK doit être repris, il faudra envisager une période transitoire de traitement par héparine.

En cas d'intoxication en dehors d'un traitement par AVK, le niveau de l'intoxication doit être évalué par le niveau de l'INR et par l'existence éventuelle de complications hémorragiques.

L'INR doit être effectué plusieurs jours de suite (2 à 5 jours) en tenant compte de la demi-vie prolongée de l'AVK absorbé. Dès que l'INR est modifié, la vitamine K permet de corriger l'effet anticoagulant.

10. Propriétés pharmacologiques

Propriétés pharmacodynamiques

B01AA03 : ANTITHROMBOTIQUES

Les antivitamines K interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K. La vitamine K réduite est le co-facteur d'une carboxylase qui convertit l'acide glutamique en acide g-carboxyglutamique. Quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X) et deux inhibiteurs (protéines C et S) possèdent des résidus g-carboxyglutamiques nécessaires à leur fixation sur des surfaces phospholipidiques qui

catalysent leurs interactions. Ainsi, les antivitamines K ont un effet anticoagulant indirect en empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation.

Administrés per os, les antivitamines K induisent une hypoprothrombinémie dans les 36 à 72 heures.

La demi-vie des facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K varie de 6 h (facteur VII, protéine C) à 2 ou 3 jours (facteurs X, II). Après administration d'antivitamine K, les premiers facteurs dont les activités diminuent sont ceux dont la demi-vie est la plus courte, tandis que les derniers seront ceux dont la demi-vie est la plus longue. C'est pourquoi l'équilibre d'un traitement par antivitamine K demande plusieurs jours.

Nombre de jours où l'action anticoagulante peut persister après l'arrêt du traitement :

SINTROM 4 mg MINISINTROM 1 mg	2 à 4 jours
PREVISCAN 20 mg	3 à 4 jours
COUMADINE 2mg, COUMADINE 5 mg	4 jours

La majorité des études cliniques disponibles avec la classe des AVK ont été effectuées avec la warfarine.

11. Propriétés pharmacocinétiques

L'antivitamine K est absorbé rapidement par le tube digestif. Dans le plasma, il est fortement lié à l'albumine (à 97 %). Seule la fraction libre est active et métabolisée.

Le pourcentage de la forme libre peut être accru et le métabolisme hépatique peut être accéléré par induction enzymatique (cf. Interactions).

Demi-vie des différentes spécialités

SINTROM 4 mg MINISINTROM 1 mg	8 heures.
PREVISCAN 20 mg	31 heures.
COUMADINE 2mg, COUMADINE 5 mg	35 à 45 heures.

L'élimination est urinaire sous forme de produit pur ou d'un métabolite dégradé. Les antivitamines K traversent le placenta. Il existe un passage dans le lait maternel.