PUBLIÉ LE 13/01/2021 - MIS À JOUR LE 17/03/2021

Les Questions/réponses des Anti-vitamine K (AVK)

Quoi de neuf concernant les antivitamines K ?

Arrêt des initiations de traitement par fluindione (Préviscan)

Pourquoi l'ANSM a-t-elle modifié l'indication du Préviscan ?

Les antivitamines K (AVK), anticoagulants commercialisés en France sous forme orale, sont répartis en deux familles:

- Les dérivés de la phényl-indanedione : Préviscan (fluindione),
- Les dérivés coumariniques : Coumadine (warfarine), Sintrom et Minisintrom (acénocoumarol).

En 2013, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice du Préviscan ont été modifiés pour ajouter les risques suivants :

- Risque de manifestations immuno-allergiques imposant l'arrêt du traitement,
- Risque de survenue ou d'aggravation d'une insuffisance rénale préexistante suite à une néphrite tubulo-interstitielle ou à une atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique,
- Risque de survenue de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms1).

L'ANSM a alors mis en place une enquête de pharmacovigilance visant à caractériser et à évaluer l'incidence des effets indésirables non hémorragiques graves des antivitamines K confirmant que l'utilisation de la fluindione est plus fréquemment associée à la survenue d'atteintes immuno-allergiques rares mais souvent sévères. En particulier, des atteintes rénales à type de néphropathie tubulo-interstitielle isolée ou associée à des signes d'hypersensibilité ont été rapportées.

Par ailleurs, cette enquête a permis d'identifier plusieurs cas d'atteintes cutanées immuno-allergiques de type DRESS), de pustulose exanthématique aiguë généralisée, de toxidermies sévères et de vascularites. Des cas de neutropénies sévères et d'hépatites possiblement immuno-allergiques ont également été identifiés.

Ces effets immuno-allergiques graves, observés chez les patients sous fluindione surviennent le plus souvent dans les

6 mois suivants l'initiation du traitement. En revanche, ils ont été rapportés moins fréquemment avec la warfarine et l'acénocoumarol.

Par ailleurs il n'a pas été observé de réaction croisée entre la fluindione et les dérivés coumariniques. Un patient ayant présenté une réaction d'hypersensibilité à la fluindione peut donc, après arrêt définitif de Préviscan, être traité par un dérivé coumarinique.

En mai 2017, une lettre adressée aux professionnels de santé ainsi qu'un point d'information ont mis en garde sur ce risque rare mais grave d'effets indésirables immuno-allergiques avec les AVK, plus fréquemment rapporté avec la fluindione. Les professionnels de santé ont été invités à privilégier la prescription de coumariniques lors d'une initiation de traitement par AVK et à être particulièrement attentifs au risque immuno-allergique au cours des 6 premiers mois d'un traitement par fluindione.

En janvier 2018, la Commission de la transparence de la HAS a conclu pour Préviscan à un service médical rendu désormais modéré pour l'ensemble de ses indications thérapeutiques. Elle a précisé que son rapport efficacité/effets indésirables est modéré dans ses indications, au regard du risque de réactions immunoallergiques pouvant être sévères au cours des 6 premiers mois de traitement. Elle a également précisé qu'il s'agit d'un médicament de dernière intention dans les indications autorisées, lorsque l'instauration d'un traitement anticoagulant par AVK est envisagée en relais de l'héparine.

Le 1er décembre 2018, l'ANSM a décidé de mettre en place une mesure de réduction du risque supplémentaire **en restreignant les indications thérapeutiques aux seuls renouvellements de traitement par Préviscan pour les patients déjà bien équilibrés.**

Quelles sont les nouvelles indications du Préviscan ?

Renouvellement d'un traitement équilibré par fluindione dans les indications suivantes:

- Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène ...
- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récidives.

Quels sont les changements dans ma pratique ?

Que faire face à un patient sous Préviscan depuis moins de 6 mois qui n'est pas encore équilibré ?

Je réévalue son traitement au regard du risque immuno-allergique. Le cas échéant, je modifie son traitement par un autre antivitamine K (warfarine ou acénocoumarol) ou un médicament appartenant à une autre classe d'anticoagulants.
Si je ne modifie pas son traitement, connaissant le risque de réactions immuno-allergiques plus important au cours des 6 premiers mois de traitement, j'informe mon patient de ces risques et lui demande de me contacter immédiatement en cas d'apparition des symptômes suivants :

- des anomalies de la peau (oedème local, brusque gonflement du visage et du cou, démangeaisons, urticaire, eczéma, taches rouges sur la peau, rougeur se généralisant à tout le corps avec des pustules souvent accompagnée de fièvre),
- une insuffisance rénale ou une aggravation d'une insuffisance rénale préexistante,
- une anomalie de la formule sanguine et de certains paramètres biologiques hépatiques,
- une gêne respiratoire,
- une fièvre.

Que faire face à un patient sous Préviscan depuis moins de 6 mois qui est bien équilibré ?

Tenant compte des risques liés à un changement de traitement anticoagulant (évènements hémorragiques et/ou thromboemboliques), je ne modifie pas son traitement.
Connaissant cependant le risque de réactions immuno-allergiques plus important au cours des 6 premiers mois de traitement, j'informe mon patient de ces risques et lui demande de me contacter immédiatement en cas d'apparition des symptômes précités.

Que faire face à un patient sous Préviscan depuis plus de 6 mois qui est bien équilibré ?

Tenant compte des risques liés à un changement de traitement anticoagulant (évènements hémorragiques et/ou thromboemboliques), je ne modifie pas son traitement et je l'informe sur les risques immunoallergiques.

Nouvelle contre-indication de l'ensemble des antivitamines K pendant la grossesse

Suite à la réévaluation récente de données concernant les AVK (fluindione, warfarine et acénocoumarol), il a été montré qu'ils peuvent, en cas de prise pendant la grossesse, nuire gravement au foetus et à l'enfant à naître : risque d'avortements spontanés, de morts intra-utérines, de malformations (notamment de la face, du squelette et du cerveau), de retard de croissance et d'hémorragies chez l'enfant à naître ou le nouveau-né.

Aussi, les AVK ne doivent donc jamais être utilisés pendant la grossesse, sauf pour les femmes porteuses d'une valve cardiaque mécanique présentant un risque élevé de thrombose pour lesquelles il n'existe pas d'alternative plus sûre.

Quelles sont les nouvelles recommandations concernant les AVK et la grossesse ? +

Ma patiente n'a pas de valve cardiaque mécanique

Les AVK ne doivent jamais être utilisés pendant la grossesse.

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception efficace durant le traitement par AVK.

Ma patiente a une valve cardiaque mécanique

L'utilisation des AVK est proscrite pendant toute la grossesse en raison du risque tératogène, foetotoxique et néonatal, à l'exception de situations extrêmement limitées pour lesquelles l'héparine ne peut être utilisée notamment si le risque thromboembolique reste majoré par rapport aux AVK, comme en cas de présence d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique.

Dans ce contexte particulier, après une information claire et précise de la patiente, le choix entre la poursuite du traitement par AVK et un relais par une héparine doit reposer sur le risque individuel de thrombose, préférentiellement après discussion collégiale.

Que faire en pratique ? +

Ma patiente est sous AVK et a un désir de grossesse

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et prévenir leur médecin en cas de grossesse ou de souhait de grossesse afin de permettre le relais par une alternative thérapeutique plus sûre.

Ma patiente est sous AVK et découvre qu'elle est enceinte

En cas de prise d'un AVK pendant la grossesse, un diagnostic prénatal spécialisé (échographique voire IRM) adapté en fonction de la période d'exposition pendant la grossesse doit être instauré. Un suivi particulier de l'enfant à naître devra être mis en place.

En cas de poursuite d'AVK pendant la grossesse, le passage à l'héparine s'impose à partir de la 36ème semaine d'aménorrhée.

Ma patiente est sous AVK et a un désir d'allaiter

L’allaitement est contre-indiqué pendant un traitement par fluindione. Par contre, l’allaitement est possible pendant un traitement par warfarine ou acénocoumarol en raison d’un très faible passage dans le lait maternel.

Traitement anticoagulant oral par anti-vitamine k (AVK)

- Vous recevez un traitement anticoagulant oral par antivitamine K.
- Ce traitement vous est indispensable mais nécessite certaines précautions.
- Lisez attentivement ces informations qui peuvent vous aider à rendre votre traitement plus efficace.

N’oubliez pas de vous procurer votre carnet d’information et de suivi auprès de votre médecin, de votre biologiste ou de votre pharmacien.

Ce qu’il faut comprendre

Qu’est-ce qu’un anti-vitamine K ?

Un anti-vitamine K est un médicament anti-coagulant, c’est-à-dire un médicament qui ralentit la coagulation.

Il agit en s’opposant à l’action de la vitamine K qui favorise la coagulation sanguine. C’est la raison pour laquelle il s’appelle « anti-vitamine K ».

Il se prend par voie orale, généralement sur une longue durée (plusieurs semaines, plusieurs mois , voire toute la vie pour certaines maladies).

Son effet s’installe progressivement en 2 à 4 jours et disparaît également progressivement en quelques jours après l’arrêt du traitement.

Quand prescrit-on un anti-vitamine K ?

Un anti-vitamine K est prescrit pour empêcher la formation ou l’extension ou la récidive d’une « thrombose » ou d’une « embolie ».

Une thrombose correspond à la formation d’un caillot de sang (ou « thrombus ») au niveau d’un vaisseau sanguin ou au niveau du coeur.

Une embolie correspond au détachement du caillot de son lieu de formation et à sa migration, par l’intermédiaire de la circulation sanguine, dans un vaisseau sanguin situé à distance, en particulier au niveau du poumon.

Les principales circonstances nécessitant la prescription d’un anti-vitamine K sont :

- Phlébite (caillot dans une veine) ou risque de phlébite,
- Embolie pulmonaire ou risque d’embolie pulmonaire,
- Certains troubles du rythme cardiaque (fibrillations auriculaires), anomalies ou prothèse des valves cardiaques,
- Certains infarctus du myocarde.

Il peut également être prescrit pour éviter qu’un cathéter ne se bouche.

Quels sont les risques d’un traitement anti-vitamine K ?

Chez un patient traité, la prise d’anti-vitamine K expose à deux risques principaux :

- L’hémorragie liée à un surdosage,
- La thrombose liée à un sous-dosage

Il est donc important de bien surveiller votre traitement pour qu'il soit équilibré.

Pourquoi faut-il surveiller son traitement ?

En début de traitement, il faut rechercher la dose appropriée à chaque patient car la même dose d'antivitamine K ne provoque pas le même ralentissement de la coagulation chez tous les patients.

Puis, il faut effectuer une surveillance régulière tout au long du traitement pour éviter un surdosage avec risque d'hémorragie, ou un sous-dosage avec risque de thrombose.

Cette surveillance passe par le contrôle de l'INR.

Qu'est-ce qu'un INR ?

L'INR 'International Normalized Ratio) est un examen de laboratoire réalisé à partir d'un prélècvement de sang.

L'INR permet d'évaluer l'activité du traitement anti-vitamin K.

Il mesure le temps de coagulation d'un patient et le compare à celui d'un sujet qui ne reçoit pas de traitement anti-vitamine K. Chez un sujet non traité, l'INR est égal à 1. Chez un patient traité par un antivitamine K, plus le sang est 'liquide, fluide », plus le temps de coagulation s'allonge et plus l'INR augmente (c'est-à-dire supérieur à 2).

Il est conseillé de toujours faire mesurer son INR dans le même laboratoire.

L'INR « cible » est la valeur d'INR à rechercher pour obtenir un traitement équilibré (sans risque d'hémorragie ou de thrombose).

Ce qu'il faut surveiller

Quelles sont les valeurs d'INR à rechercher : INR « cible » ?

Chez un patient nécessitant un traitement par anti-vitamine K, l'INR est adapté à chaque cas particulier. L'INR « cible » dépend de la maladie pour laquelle le traitement est prescrit.

Dans la plupart des cas, l'INR doit se situer entre 2 et 3 (ce qui correspond à un sang qui mettra 2 à 3 fois plus de temps à coaguler que celui d'un sujet non traité par anti-vitamine K) :

- Un INR inférieur à 2 reflète une dose insuffisante,
- Un INR supérieur à 3 peut correspondre à une dose trop forte, avec un risque potentiel d'hémorragie.

Dans ces situations il faut contacter son médecin traitant.

Dans certains cas pour être traité efficacement, il est souhaitable d'obtenir un INR plus élevé compris entre 3 et 4,5.

Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 est associé à un risque hémorragique accru.

Un traitement équilibré correspond à un INR stable retrouvé lors de plusieurs contrôles consécutifs pour une même dose.

Quand doit-on contrôler son INR ?

En début de traitement, l'INR doit être mesuré fréquemment pour permettre de trouver la dose d'antivitamine K qui convient jusqu'à ce que l'INR « cible » soit obtenu, et ce à plusieurs reprises.

Une fois que la dose appropriée est déterminée, la fréquence du contrôle de l'INR peut diminuer progressivement, mais il devra être effectué au moins une fois par mois.

Certaines circonstances particulières peuvent provoquer un déséquilibre du traitement, en augmentant ou au contraire en diminuant sont effet anticoagulant. Ces circonstances, principalement représentées par la prise simultanée de certains médicaments, nécessiteront des contrôles supplémentaires de l'INR afin d'adapter la dose.

Dans quel cas suspecte-t-on une hémorragie ?

Il faut suspecter une hémorragie dans les circonstances suivantes :

- Apparition d'un saignement, même s'il semble mineur :
  - saignement des gencives,
  - saignement du nez,
  - hémorragie conjonctivale au niveau de l'oeil (oeil rouge),
  - présence de sang dans les urines,
  - règles anormalement abondantes,
  - apparition d'hématomes (« bleus »)
  - présence de sang rouge dans les selles, ou selles noires pouvant traduire la présence de sang « digéré » dans les selles,
  - vomissements ou crachats sanglants,
  - saignement d'une plaie qui ne s'arrête pas.
- Apparition de signes pouvant évoquer un saignement interne, non visible :
  - fatigue inhabituelle,
  - essoufflement anormal,
  - pâleur inhabituelle,
  - mal de tête ne cédant pas au traitement habituel,
  - malaise inexpliqué.

En cas de suspicion d'hémorragie, il faut contacter rapidement votre médecin traitant.

Ce qu'il faut faire et ne pas faire

Peut-on prendre des médicaments en même temps qu'un anti-vitamine K ?

Il est dangereux de prendre d'autres médicaments que ceux prescrits par un médecin, car nombreux sont ceux qui modifient l'action des anti-vitamines K

- Soit en augmentant leur effet (surdosage), avec risque d'hémorragie,
- Soit en diminuant leur effet (sous-dosage), avec un risque de thrombose

La règle, très simple, consiste à ne jamais utiliser de médicament qui n'ait été prescrit par un médecin. Il ne faut jamais prendre un autre médicament de sa propre initiative, même ceux obtenus sans ordonnance 'par exemple l'aspirine).

Cette règle s'applique en toutes circonstances, y compris dans des situations très banales, telles la survenue d'une douleur, d'un rhumatisme ou d'une infection, qui doivent amener à consulter votre médecin traitant.

Faut-il signaler que l’on prend un anti-vitamine K ?

Oui, pour éviter tout risque d’hémorragie, il faut toujours signaler toute prise d’anti-vitamine K au personnel médical et paramédical :

- Médecin,
- Dentiste,
- Kinésithérapeute - Chirurgien,
- Pharmacien,
- Infirmier,
- Anesthésiste,
- Sage-femme,
- Biologiste, …

Portez toujours sur vous la carte mentionnant que vous prenez un anti-vitamine K figurant au dos du carnet d’information de suivi remis pas votre médecin, votre biologiste ou votre pharmacien.

Que faire si on oublie de prendre son anti-vitamine K ? Il ne faut jamais prendre deux prises d’anti-vitamine K dans la même journée

Il ne faut jamais prendre deux prises d’anti-vitamine K dans la même journée (risque d’hémorragie). La prise médicamenteuse « oubliée » peut être « rattrapée » 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 lendemain.

Exemples :

- Si vous avez l’habitude de prendre votre traitement le soir vers 20 heures, en cas d’oubli, vous pouvez prendre votre traitement jusqu’au coucher. Passé l’heure du coucher, il est préférable d’attendre le lendemain soir vers 20 heures pour prendre votre traitement.
- Si vous avez l’habitude de prendre votre traitement à 16 heures, en cas d’oubli vous pouvez prendre votre traitement jusqu’au coucher, sans dépasser minuit (16 h + 8 h = 24 h). Passé ce délai, il est préférable d’attendre le lendemain 16 heures pour prendre votre traitement.

Afin d’éviter tout oubli, il est recommandé d’utiliser un pilulier-semainier. Il faut prévenir votre médecin traitant en cas d’oubli.

Notez cet oubli dans votre carnet de suivi car il faut en informer votre médecin traitant.

Que faire en cas d’infection ?

En cas d’infection (fièvre, grippe, angine,…), il faut consulter un médecin et lui signaler la prise d’antivitamine K, afin de ne pas déséquilibrer le traitement.

Que faire en cas de grossesse ou de souhait de grossesse ?

La réévaluation récente de données concernant les AVK (fluindione, warfarine et acénocoumarol) montrent qu’ils peuvent, en cas de prise pendant la grossesse, nuire gravement au foetus et à l’enfant à naître : risque d’avortements spontanés, de morts intra-utérines, de malformations (notamment de la face, du squelette et du cerveau), de retard de croissance et d’hémorragies chez l’enfant à naître ou le nouveau-né. Aussi, les AVK ne doivent donc jamais être utilisés pendant la grossesse, sauf pour les femmes porteuses d’une valve cardiaque mécanique présentant un risque élevé de thrombose pour lesquelles il n’existe pas d’alternative plus sûre.

Quelles sont les consignes à connaître pour éviter une hémorragie ?

Pour éviter une hémorragie, il faut :

- signaler la prise d’anti-vitamine K au personnel médical et paramédical,
- éviter les sports ou les comportements violents susceptibles d’entraîner des traumatismes qui pourraient déclencher un saignement,
- éviter les injections par voie intramusculaire susceptibles d’entraîner un hématome,
- manipuler avec beaucoup de précaution les objets tranchants.

Faut-il changer son alimentation lorsque l’on est traité par Anti-vitamine K ?

Non, cependant, il faut savoir que certains aliments sont riches en vitamine K : brocolis, laitue, épinards, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles.

En théorie, ces aliments peuvent diminuer l’effet de l’anti-vitamine K. Cependant, en pratique, ils ne sont pas interdits, à condition de les répartir régulièrement dans l’alimentation et de les consommer sans excès.

Le jeûne augmente l’effet anticoagulant.

En cas d’intoxication aiguë par l’alcool, l’effet anticoagulant est augmenté ; en cas d’intoxication chronique, l’effet est diminué.

Ce qu’il faut savoir

Points à retenir

Pour une efficacité optimale tout en prenant un minimum de risque, il est essentiel de retenir les points suivants :

- un traitement anti-vitamine K doit être pris tous les jours à la même heure (le soir de préférence),
- il doit être équilibré : un surdosage est lié à un risque d’hémorragie et un sous-dosage à un risque de thrombose,
- il doit être surveillé par le contrôle de l’INR au moins une fois par mois, si possible effectué dans le même laboratoire,
- l’INR cible se situe généralement entre 2 et 3,
- en cas de signes d’hémorragie, il faut immédiatement prendre contact avec un médecin,
- il ne faut pas prendre d’autres médicaments de sa propre initiative.

Tous ces points vous sont rappelés dans le carnet d’information et de suivi remis par votre médecin, votre biologiste ou votre pharmacien.