

COMMUNICATION

Prescription et suivi d'un traitement anticoagulant par les antivitamines K

MOTS-CLÉS : FIBRILLATION AURICULAIRE. VITAMINE K/ANTAGONISTES ET INHIBITEURS

Prescription and follow-up of antithrombotic treatment with vitamin K antagonists

KEY-WORDS (Index medicus): ATRIAL FIBRILLATION. VITAMIN K/ANTAGONISTS & INHIBITORS

Jean-Paul BOUNHOURE *

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Les indications du traitement anticoagulant par les antivitamines K sont aujourd'hui bien établies mais la gestion du traitement est souvent difficile et pose en pratique courante de nombreux problèmes. L'instabilité de l'hypocoagulabilité, le risque hémorragique, les interrelations avec d'autres thérapeutiques et l'alimentation sont des situations fréquentes. L'information rigoureuse du patient et de son entourage, une surveillance biologique régulière sont indispensables pour augmenter la sécurité et l'efficacité du traitement au long cours. Avec le vieillissement croissant de la population, la mauvaise observance thérapeutique, le risque de complications iatrogènes est important. Mais le traitement par les antivitamines K permet une réduction significative des accidents emboliques, et doit être prescrit, selon les recommandations récentes, chez les sujets âgés en fibrillation auriculaire. Les antivitamines K ont des résultats thérapeutiques supérieurs à ceux des nouveaux anticoagulants oraux. L'éducation du patient, l'information de son entourage, une coopération étroite entre le malade, sa famille et tout le personnel soignant sont indispensables pour l'efficacité et la sécurité du traitement.

* Membre de l'Académie nationale de médecine, Professeur émérite Faculté de Médecine — Toulouse Rangueil

Tirés à part : Professeur Jean-Paul BOUNHOURE

Article reçu le 3 octobre 2013

SUMMARY

The indications for antithrombotic treatment with vitamin K antagonists are now relatively precise, but management of this treatment is often difficult in clinical practice and be set by problems such as unstable hypocoagulability, an increased bleeding risk, interactions with other therapies and pathologies, and high-level vitamin K intake in the diet. Rigorous and accurate information of the patient and family, along with regular and frequent control of the international normalized ratio (INR), are essential for the safety and efficacy of this treatment. Some physicians cite an excessive bleeding risk as one reason for withholding oral anticoagulation therapy from older patients with atrial fibrillation. Indeed, with the increasing aging of the population, and poor therapeutic observance, there is an increased risk of hemorrhagic adverse effects. However, vitamin K antagonists are associated with a significant reduction in embolic events, and recent guidelines recommend their prescription for elderly patients with atrial fibrillation. Their impact on the risk of thromboembolic events is well documented, with better results than those obtained with new oral anticoagulants. Education of the patient and family, and close cooperation between the patient, family, physician and entire medical team, are essential for the safety and efficacy of this treatment.

Depuis plus de 50 ans les antivitamines K sont la base du traitement anticoagulant par voie orale, occupant une place essentielle dans la prévention des accidents emboliques de la fibrillation auriculaire et de la maladie veineuse thromboembolique. Malgré son efficacité, ce traitement anticoagulant par voie orale, imposant une surveillance biologique régulière et des ajustements thérapeutiques fréquents, pose quelquefois des problèmes difficiles avec le vieillissement de la population. Plus de 60 000 patients par an sont traités en France avec un double risque :

- les accidents hémorragiques viennent au premier rang des accidents iatrogènes entraînant près de 17 000 hospitalisations par an ;
- en cas d'une hypocoagulabilité insuffisante, le risque de complications emboliques est majeur, en particulier au cours de la fibrillation auriculaire.

La fenêtre thérapeutique est étroite et le maintien du traitement dans les limites d'efficacité est quelquefois difficile à obtenir. L'effet dose varie considérablement en fonction du terrain et de nombreuses interactions sont possibles avec des traitements associés et les variations de l'alimentation influençant les apports quotidiens en vitamine K.

La décision de mettre en route un traitement au long cours par les antivitamines K, surtout chez un sujet âgé, est une responsabilité importante car même lorsqu'une surveillance biologique régulière et appropriée est effectuée, des hémorragies majeures surviennent chez 2 à 3 % des patients [1-2]. La surveillance du niveau de l'anticoagulation repose sur un contrôle fréquent de l'*international normalized ration* (INR) qui exige des prélèvements sanguins répétés. Toutefois, le pourcentage

des valeurs situées dans les limites de l'INR cible est seulement de 60 à 65 %, ce qui montre les limites d'efficacité de la prescription. Un traitement au long cours est souvent un traitement à vie, mais cette indication doit prendre en compte le risque thrombotique et hémorragique qui varie au cours du temps, les pathologies associées, l'aptitude du patient à poursuivre un traitement régulier, à se plier à une surveillance clinique et à des contrôles biologiques fréquents. L'indication de la prescription des antivitamines K devra être revue et discutée à intervalles réguliers en fonction de la cardiopathie ou de la maladie veineuse thrombo-embolique justifiant le traitement. Même dans les études avec un suivi biologique rapproché des malades, il est difficile de maintenir l'INR dans l'intervalle recherché pendant plus de 60 % du temps. Ces faits expliquent les réticences des praticiens pour prescrire des antivitamines K chez des patients âgés, la trop grande fréquence de l'absence de traitement anticoagulant efficace au cours de la fibrillation auriculaire permanente à haut risque embolique cérébral, malgré les recommandations des Sociétés savantes. La commercialisation des nouveaux anticoagulants oraux, inhibiteurs de la thrombine ou inhibiteurs du facteur Xa, n'a pas réglé tous les problèmes et la place des antivitamines K demeure importante dans la prévention du risque embolique au cours de la fibrillation atriale, en particulier.

SUIVI AU LONG COURS DU TRAITEMENT PAR ANTIVITAMINES K

- Le suivi d'un patient traité au long cours par les antivitamines K implique une coordination étroite entre le cardiologue, le médecin généraliste, le biologiste, le pharmacien, l'ensemble du personnel soignant et chez le sujet âgé, l'entourage familial. Une éducation thérapeutique du patient, de sa famille, de l'entourage est indispensable. La prescription d'un traitement anticoagulant par voie orale est fondée sur la prise en compte du risque hémorragique et embolique, du bon état général du patient, de son aptitude psychique à suivre un traitement régulier, à se plier à des contrôles biologiques fréquents. Il faut détailler au patient les motifs de la prescription, les avantages et les risques de ces médicaments très actifs, le taux de l'INR cible, les précautions à suivre en cas de variations du régime alimentaire et de l'introduction de médicaments associés. Des entretiens prolongés et répétés sont souvent nécessaires.
- La recherche de pathologies associées est essentielle : antécédents hémorragiques, passé digestif, ulcères gastriques ou duodénaux, hernies hiatales, accidents hémorragiques cérébraux récents, antécédents de lithiase urinaire, insuffisance hépatique sévère ou rénale, alcoolisme chronique. La combinaison d'un âge supérieur à 70 ans et des autres facteurs pathologiques prédispose aux hémorragies et à la grande variabilité de l'INR.
- Il est important de bien rappeler au patient que le traitement doit être pris tous les jours à la même heure, de préférence le soir pour une mesure de l'INR le matin. En cas d'oubli, la dose peut être prise encore pendant 8 heures après

l'heure habituelle d'administration. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser les effets de la dose manquée.

- Le patient doit avoir une bonne connaissance de l'indication pour laquelle ce traitement a été prescrit, de l'INR souhaité, du risque de variation soudaine de cet index, en fonction de pathologies intercurrentes, de l'introduction de nouveaux médicaments, des variations saisonnières de son alimentation.
- Les risques doivent être bien précisés en soulignant le danger des chutes, les risques d'interférence du traitement avec d'autres médicaments anti-inflammatoires, antibiotiques normolipémiants et anti-arythmiques en particulier.
- Le patient doit avoir un carnet de suivi pour noter régulièrement les résultats de divers examens biologiques, des résultats de INR, des doses d'antivitamines K en regard des INR, des incidents qui peuvent survenir, afin de le montrer à chaque consultation au médecin traitant.
- Le patient peut s'aider d'un pilulier qui lui permettra de savoir où il en est dans son traitement. L'implication du patient et de son entourage familial dans la décision et le suivi du traitement augmente l'efficacité et la sécurité de cette thérapeutique.
- Le patient ou sa famille doit signaler à tout professionnel de santé (dentiste, ophtalmo, dermatologue, kinésithérapeute) le suivi d'un traitement anticoagulant par antivitamines K, au long cours afin d'éviter un risque hémorragique au cours d'une intervention.
- Le recours à un centre spécialisé « Clinique des anticoagulants » adapté à cette surveillance, permettant des contrôles de la coagulation par la même équipe de laboratoire et l'avis immédiat du cardiologue ou de spécialistes de la thrombose, se justifie dans des cas difficiles.

FRÉQUENCE DES CONTRÔLES BIOLOGIQUES

Un bilan sanguin et d'hémostase avant la prescription est souvent nécessaire pour dépister une anémie ou un trouble de la coagulation, une insuffisance rénale ou une atteinte hépatique, qui pourrait faire discuter l'indication et faire différer le traitement. Pendant la phase d'équilibration le premier examen est effectué 48 ou 60 heures après la prise du premier comprimé pour détecter une hypersensibilité et adapter les doses suivantes. Les contrôles doivent être effectués toutes les 24 ou 48 heures en fonction de la molécule prescrite, (médicament à courte ou longue durée d'action) jusqu'à obtention de l'INR souhaité et vérification de sa stabilité. Par la suite, ils sont hebdomadaires le premier mois et seront répétés deux fois par mois pendant deux mois, puis mensuels si le taux de l'INR est stable. Lorsque la posologie est modifiée un contrôle supplémentaire, 3 jours après pour l'acénocoumarol (sintrom), 4 à 5 jours après pour la fluindione (previscan) ou la warfarine (coumadine) est recommandé. Il en est de même en cas d'introduction ou de suppression d'un médicament interférant avec le métabolisme et l'action de l'anti-

vitamine K. Bien entendu l'utilisation d'une médication capable de potentialiser ou de réduire l'action de l'antivitamine K ou toute modification importante du régime alimentaire impliquent l'adaptation de la posologie et une surveillance biologique accrue, la première semaine et les semaines suivantes.

QUELLES SONT LES INDICATIONS DU TRAITEMENT ?

Elles sont aujourd'hui clairement précisées par les recommandations et les *guidelines* des Sociétés Scientifiques :

— La fibrillation auriculaire permanente ou paroxystique est une indication principes, environ 5 millions de patients en Europe sont atteints par cette arythmie. Son incidence et sa prévalence augmentent avec le vieillissement de la population et sa prévalence atteint 10 % environ chez les sujets de plus de 80 ans. Le risque embolique cérébral est majeur et l'incidence d'une complication embolique est de 5 % par an pour les événements primaires et de 12 % pour les récides chez les malades non ou insuffisamment traités par anticoagulants. La fibrillation est un facteur de risque indépendant, globalement le risque est multiplié par 5 par rapport aux sujets de même âge, en rythme sinusal [1-2].

Les méta analyses des principaux essais démontrent que un traitement à doses efficaces par la warfarine réduit l'incidence d'embolies cérébrales de 65 % (IC 95 % de 48 à 75 %).

— Le risque embolique diminue d'1,4 % par an chez les patients traités à dose adéquate par warfarine. Un traitement anticoagulant efficace diminue la mortalité de 30 à 35 %. [3].

— Atteintes valvulaires : les prothèses valvulaires sont un risque de thrombose intracardiaque et d'embolies élevé. Pour les patients porteurs de valves mécaniques en position mitrale (St Jude, Carbomedics ou Biotronic) l'INR recommandé est de 3, recommandation de grade 1C. Pour les valves en position aortique type ST Jude, Carbomedics, ou Medtronic Hall l'INR recommandé est de 2, 5 (Recommandation de grade 1 A). [4] Pour une valve mécanique de type Starr ou avec une fibrillation auriculaire chronique, on recommande l'association à une antivitamine K, d'aspirine aux doses de 75 à 100mg /jour. [4]. Pour les patients atteints de valvulopathie mitrale en fibrillation auriculaire, avec des antécédents de complication embolique, le traitement anticoagulant doit atteindre un INR de 3 (Recommandation de grade 1C). Pour un patient atteint de valvulopathie mitrale en rythme sinusal avec une grande dilatation auriculaire gauche ou pour un prolapsus mitral (indiscutablement prouvé par l'échocardiographie) on recommande un traitement anticoagulant avec un INR à 2 ,5. [1-4]

Au cours d'une thrombose veineuse des membres inférieurs les *guidelines* recommandent l'introduction précoce des antivitamines K en association à l'héparine. La durée optimale d'un traitement anticoagulant par voie orale après un épisode thrombo-embolique veineux fait l'objet de controverses. Au cours

des premières années suivant une maladie thrombo-embolique veineuse, le risque de récédives varie avec l'âge, les circonstances de survenue de la phlébite, les pathologies associées. Une évaluation du risque individuel s'avère indispensable. Après un premier épisode de thrombose veineuse idiopathique avec ou sans embolie pulmonaire, six mois de traitement par anti vitamines K sont recommandés. Quand il s'agit chez un sujet jeune et d'un premier épisode de thrombose veineuse, suite à un facteur déclenchant (intervention chirurgicale par exemple) trois mois d'antivitamine K paraissent suffisants. La présence de thrombophilies héréditaires ou d'un syndrome des anti phospholipides, constitue une indication du traitement anticoagulant au long cours et une surveillance biologique accrue. L'évaluation du risque thromboembolique de chaque patient devient la base de la décision après une thrombose veineuse sans étiologie décelable.

- Au cours de la maladie coronaire, après un infarctus du myocarde, l'analyse des études prospectives randomisées sous antivitamines K met en évidence une diminution de 20 % de la mortalité, non significative mais une réduction significative du taux de récédive d'infarctus. [5]. Par contre ce traitement augmente significativement le risque de saignement. La prescription de warfarine est plus efficace que celle d'aspirine en prévention des événements cardiovasculaires emboliques et des récédives dans le post infarctus. Le traitement par warfarine est recommandé au cours des anévrysmes ventriculaires post infarctus.

FACTEURS QUI INFLUENCENT L'EFFICACITÉ D'UNE DOSE D'ANTI-VITAMINE K

- Facteurs héréditaires

Certains sujets présentent un polymorphisme au niveau du cytochrome P450C9 métabolisant la warfarine, qui les rend hypersensibles à cette molécule en raison d'une réduction de son catabolisme. Inversement il existe de rares cas de résistance héréditaire aux antivitamines K. La résistance constitutionnelle est très rare, les interactions médicamenteuses ou une augmentation des apports en vitamine K 1 sont beaucoup plus fréquentes. La résistance se définit par l'impossibilité d'obtenir une hypocoagulabilité pour des doses trois fois supérieures à la dose habituellement prescrite pour obtenir un équilibre thérapeutique. Il a été rapporté récemment une mutation du gène contrôlant la synthèse de la vitamine K epoxyde réductase, enzyme intervenant dans la réduction de la vitamine K fournie par l'alimentation sous forme oxydée. En effet seule la vitamine K oxydée joue le rôle de cofacteur dans la gamma carboxylation des facteurs de coagulation. (Facteurs II, VII, IX, X). Le diagnostic de résistance génétique peut être facilité par l'existence de cas similaires dans la famille. Parfois la résistance semble apparaître au cours de traitement. Le changement de molécule, par exemple l'utilisation de warfarine en remplacement d'une molécule d'action plus brève, peut permettre de récupérer une sensibilité thérapeutique.

— Âge

Chez le sujet de plus de 70 ans et a fortiori chez le sujet de plus de 80 ans, la dose nécessaire pour obtenir une hypocoagulabilité souhaitée décroît probablement en raison de la diminution du catabolisme des antivitamines K. La stabilité du traitement est difficile à obtenir en raison de la fréquence des pathologies intercurrentes et des traitements souvent associés. Une grande prudence s'impose, l'indication doit être discutée et la surveillance doit être extrêmement rigoureuse. On privilégiera des molécules d'antivitamine K à demi vie courte.

— En traversant la barrière placentaire, les antivitamines K font courir un risque tératogène fœtal. Ces molécules sont formellement contre indiquées pendant le premier trimestre de la grossesse. De plus les anticoagulants oraux ne doivent pas être prescrits pendant le troisième trimestre et surtout pendant la période périnatale à cause du risque hémorragique élevé chez le fœtus et la parturiente.

— Modalités du relais Héparine — antivitamine K

Le plus souvent les antagonistes de la vitamine K sont prescrits pour relayer un traitement par l'héparine et dans ce cas le chevauchement souhaité des deux traitements dure de 3 à 5 jours. Dans la plus part des indications, chaque fois que cela est possible les anti vitamines K sont introduits entre 2 à 3 jours après le début de la prescription d'héparine. Les deux médicaments seront administrés simultanément jusqu'à ce que l'INR soit supérieur ou égal à 2,5 sur deux prélèvements consécutifs réalisés à 24 ou 48 heures d'intervalle. La dose probatoire d'antivitamine K est de 4mg / jour pour l'acenocoumarol (Sintrom), 20mg de fluindione (Previscan), 5 mg de warfarine. (Coumadine) à prendre de préférence le soir. Les doses de charge sont à éviter.

— Interactions médicamenteuses

Elles sont nombreuses ce qui rend difficile la stabilité de l'INR au fil des mois.

Associations contre-indiquées :

Plus de 95 % des antivitamines K après absorption digestive circulent dans l'organisme, la molécule étant liée à l'albumine plasmatique. Seule, la fraction libre est active sur le plan pharmacologique. De nombreux médicaments sont capables de déplacer les AVK de leur liaison à l'albumine, pouvant aboutir à un surdosage. D'autres molécules peuvent au contraire activer le système des microsomes hépatiques augmentant le catabolisme des antivitamines K et diminuer leur activité.

Médicaments potentialisant l'effet anticoagulant :

En premier, l'acide acétyl salicylique à doses anti inflammatoires (c'est-à-dire à la posologie forte d'1gr / par prise et de deux grammes par jour) ou l'acide acétyl salicylique à doses antalgiques ou antipyrétiques (500mg par / prise). En cas d'ulcère gastro intestinal connu ou d'antécédents d'ulcère, il est recommandé d'éviter l'association d'antivitamine K et d'acide acétyl salicylique même à faible dose.

D'autre part, tous les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et pyrazolés (phényl butazone) majorent le risque hémorragique et leur prescription doit être évitée.

Les Antifongiques comme le Minocazole par voie générale ou en gel buccal et le ketonazole sont contre indiqués.

La co-prescription antibiotiques/ AVK nécessite un contrôle précoce de l'INR, certains antibiotiques augmentant l'activité des anticoagulants. On citera les macrolides, les fluoroquinolones et les cyclines, certaines céphalosporines, la cotrimoxazole, la néomycine, le chloramphénicol, l'isoniazide. Enfin les hypolipémiants, l'amiodarone, la quinidine, la cimetidine, les hormones throidiennes, peuvent induire une augmentation soudaine de l'INR.

L'alcoolisme aigu ou chronique peut être responsable de variations dans la réponse au traitement.

Régime alimentaire :

Un changement dans les habitudes alimentaires est une des causes à rechercher lors d'une variation subite de l'INR. L'effet anticoagulant peut diminuer avec la quantité de vitamine K ingérée quotidiennement. Les régimes riches en légumes verts peuvent entraîner une résistance relative au traitement antivitaminique K. Ces aliments en cause doivent être connus du patient et de son épouse ou de son entourage :

- teneur en VK de 100 à 1 000 μg / 100gr : laitue, cresson, épinards, choux, choux de Bruxelles, choux fleurs, huiles de soja et de colza ;
- teneur en vitamine K de 10 à 100 μg / 100 gr : haricots verts, fèves, poireaux, margarine, huile d'olive, petits pois, brocolis.

Il est important de conseiller au patient de conserver un régime alimentaire équilibré et relativement constant dans le temps, de manière à assurer un équilibre avec la dose d'antivitamine K ingérée.

Gestion des surdosages

Les surdosages en antivitamines K sont un incident fréquent. Il peut s'agir d'un surdosage ayant un effet biologique sans expression hémorragique ou d'un épisode hémorragique brutal d'importance et de gravité variable. S'il s'agit d'une augmentation modérée de l'INR entre 3 et 4, il faut ajuster la dose ou supprimer une prise et reprendre le traitement à dose inférieure avec un nouveau contrôle de l'INR, deux jours après. Si l'INR est entre 5 et 9, sans hémorragie, on arrête le traitement pendant 48 ou 72 heures et on reprend le traitement à dose inférieure, dès que l'INR le permet. Si le risque hémorragique est important on associe de la vitamine K (1 mg par voie orale). Devant une hémorragie importante avec un INR élevé, l'arrêt du traitement s'impose, on prescrit de la vitamine K par voie intra veineuse en association avec une perfusion de facteurs de coagulation (Kaskadil).

— L'arrêt du traitement

Le problème de l'arrêt brutal ou progressif du traitement par crainte d'un phénomène de rebond de l'hypercoagulabilité est débattu depuis plus de 30 ans. Ses modalités sont encore en suspens, les résultats des études étant divergents et montrant tantôt des récives à l'interruption brutale tantôt l'absence de complications thrombo emboliques. De manière empirique la plus part des spécialistes conseillent un arrêt progressif, sur huit à quinze jours.

INR capillaire et auto mesure :

Inspirée par la surveillance de la glycémie chez les diabétiques, c'est en 1986 qu'est apparue la technique de contrôle de l'INR capillaire par microponction et automeasure de ce paramètre. Plusieurs appareillages sont actuellement disponibles avec mesure par reflectométrie ou dosage électrochimique (Coagucheck —Pro, système PRO TIME). L'autocontrôle de l'INR après ponction faite par le patient lui-même avec adaptation des doses d'antivitamines K par le médecin après appel téléphonique semble faciliter l'observance et l'efficacité du traitement en évitant des complications. Une méta-analyse montre une diminution significative des événements thrombo emboliques (Odd ratio 0,45 IC 95 % : 0,30-0,46), de la mortalité toutes causes confondues (0,61, IC : 0,38 à 0,98) et des hémorragies majeures (0, 65, IC : 0,40-0,99) [6] Une étude randomisée comparant l'autocontrôle et la gestion habituelle, pendant 6 mois, n'a pas montré de différence significative entre les 2 groupes [7].

En conclusion, bien qu'il soit utilisé depuis plusieurs décennies, le traitement anticoagulant au long cours par les antivitamines K pose encore de nombreux problèmes liés notamment à l'instabilité fréquente de l'INR et aux risques importants de complications chez les patients âgés de plus de 70 ans. La mise en route d'un tel traitement implique une formation rigoureuse du patient et de son entourage, la nécessité d'une surveillance clinique attentive et de contrôles biologiques réguliers. Une excellente éducation du patient et de sa famille est indispensable pour améliorer l'efficacité du traitement et réduire le risque hémorragique. Elle comporte des entretiens fréquents médecin ou équipe para médicale-patient, la remise de documents écrits en particulier, le suivi d'un carnet de traitement. Vu le nombre croissant d'indications avec la prévalence en augmentation de la fibrillation auriculaire due au vieillissement de la population, il faut espérer que de nouveaux anticoagulants par voie orale, de maniement facile et efficaces, seront bientôt à notre disposition.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ACC,AHA, ESC — Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart J.*, 2010, 31, 2369-79.

- [2] HOHLOSER S., POGUE J., HEALEY J. *et al.* — Incidence of stroke in paroxysmal vs sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulants. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 50, 2156-61.
- [3] SINGER D., ALBERS G.W., DALEN J., *et al.* — Antithrombic therapy in atrial fibrillation American College of Chest Physicians Practice Guidelines. *Chest*, 2008, 133 suppl., 546S-592S.
- [4] SALEM D., STEINPD., MC BRIDE J., *et al.* — Antithrombic therapy in valvular disease native and prosthetic. *Chest*, 2004, 126, 457-82.
- [5] VAN ES R.F., JONKER J.C., VERNEUGT F.W., DECKERS J.H. — Aspirin vs coumadin after acute coronary syndromes : a randomized controlled trial (ASPECT -2). *Lancet*, 2002, 360, 109-13.
- [6] HENEGHAM C., ALONSO-COELHO P., GARCIA P. — Self monitoring of oral anticoagulation. *Lancet*, 2006, 367, 404-11.
- [7] GARDINER C., WILLIAMS K., MONGAIR I., *et al.* — A randomized control trial of patients self management of oral anticoagulation compared with patient self monitoring. *B. R. J. Haematol.*, 2006, 132, 598-603.

DISCUSSION

M. Jean-Yves LE GALL

Parmi les causes de variabilité de réponse aux anti-vitamines K, vous citez comme responsables les facteurs héréditaires (polymorphisme des cytochromes, vitamine K epoxyde reductase, etc.). Pourquoi ne pas inclure dans le bilan biologique de départ l'identification de ces variants génétiques ?

Je pense que cette recherche ne peut être réalisée en routine, vu le nombre de patients actuellement traités par AVK. Cette recherche serait trop onéreuse et elle n'est pas parfaitement maîtrisée par la plupart des Laboratoires Biologiques.

En revanche elle est indispensable quand il apparaît une résistance ou au contraire une trop grande sensibilité aux antivitamines K.

M. Jean NATALI

Les traitements anti-coagulants plaquettaires (aspirine-clopidogrel), peuvent provoquer des accidents hémorragiques aussi graves que les traitements par AVK. Existe-t-il un moyen de les prévenir ou non ?

Hélas, aucun test d'hémostase n'a de valeur prédictive du risque hémorragique sous traitement anti agrégant plaquettaire.

Les accidents hémorragiques sous anti-agrégants, aspirine ou thieno pyridines augmentent avec l'insuffisance rénale ou hépatique avec les polyopathologies et la sénescence. Comme leur prescription chez les sujets âgés ne cesse d'augmenter il faut avoir conscience de ce risque. Il augmente bien sur lors d'examens endoscopiques ou au cours et après un acte chirurgical. On voit aussi des hématomes importants lors de chutes. Les thienopyridines engendrent un risque de saignement supérieur à celui de l'aspirine. La prévention ne peut être assurée que dans l'évaluation du rapport bénéfice /risque, en tenant compte de l'état digestif, de l'ensemble des comorbidités, avant la prescription.

Le risque hémorragique a été évalué lors de nombreuses études de prévention primaire et secondaire après des événements coronariens ou angioplastie. Il augmente de manière linéaire avec la dose pour l'aspirine avec un *oddratio* d'1,5 pour des doses quotidiennes de 75 mg et de 2,8 ou 3 pour des doses de 500 mg.

M. Daniel LOISANCE

Comment expliquez-vous le peu de réussite de l'adoption des techniques d'automesure de l'anticoagulation ?

Les dispositifs permettant l'automesure de l'INR après microponction ont été évalués par des études prenant en compte les résultats de cette technique vs la mesure traditionnelle de l'INR par les laboratoires. On a constaté au terme d'un suivi prolongé la fiabilité de l'automesure avec pour les patients, ainsi surveillés, moins d'hémorragies et de complications emboliques. L'automesure réalisée chez des patients ayant subi une formation et chez des enfants dont l'entourage avait été éduqué donne donc des résultats excellents. Ce n'est donc pas une insuffisance de fiabilité qui limite l'emploi de ces dispositifs très utiles pour les enfants sous anticoagulants, mais certainement le prix de l'appareillage et le non remboursement systématique chez l'adulte par la SS. Cette technique est largement utilisée en Suisse et en Allemagne. Hélas le prix du dispositif est élevé (entre 800 et 1 000 euros) le remboursement n'est prévu que chez l'enfant.

