

Objectif :

Présenter un aperçu du mode d'action, des schémas posologiques et des effets secondaires de la warfarine et d'autres antagonistes de la vitamine K.

Renseignements généraux :

La warfarine est un anticoagulant indirect qui agit en diminuant la capacité du foie à produire la forme entièrement fonctionnelle des facteurs de coagulation II, VII, IX et X, ainsi que la protéine C et la protéine S qui sont des anticoagulants endogènes.

La version actuelle des lignes directrices de pratique clinique recommande généralement les anticoagulants oraux directs (AOD) plutôt que la warfarine chez la plupart des patients atteints d'une thromboembolie veineuse (TEV) et de fibrillation auriculaire (FA), car les AOD exigent moins de dosages de surveillance, ils sont aussi efficaces et sont associés à un taux similaire ou inférieur de saignements. Toutefois, il y a toujours des circonstances cliniques dans lesquelles la warfarine est préférable ou indiquée. Le présent guide portera sur ces sujets.

Indications :

Les utilisations fréquentes de la warfarine comprennent :

- la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou de l'embolie systémique chez les patients atteints de FA (notamment ceux présentant une sténose mitrale rhumatismale, lorsque les AOD sont à éviter);
- le traitement des TEV aiguës (en concomitance avec l'anticoagulation par voie parentérale jusqu'à ce que le RIN thérapeutique soit atteint);
- la prévention secondaire à long terme des TEV;
- la prévention des thromboses ou de l'embolie systémique récurrentes chez les patients porteurs de valves cardiaques prothétiques mécaniques ou présentant certaines maladies des valves cardiaques naturelles.

Les utilisations moins fréquentes de la warfarine comprennent :

- la prise en charge des patients ayant subi un infarctus du myocarde antérieur aigu;
- la prévention de l'embolie systémique d'origine cardiaque, p. ex., thrombus mural;
- la prévention de l'AVC récurrent chez certains patients qui ne sont pas atteints de FA;
- le maintien de l'accès pour l'hémodialyse et de la perméabilité d'un greffon artériel;
- la prévention des TEV chez les patients présentant un risque élevé, p. ex., ceux ayant subi une arthroplastie de la hanche ou du genou;

- la prévention de l'embolie veineuse et artérielle chez les patients atteints du syndrome des anticorps antiphospholipides.

Posologie :

- La dose d'entretien de la warfarine varie beaucoup selon les patients, allant de moins de 1 mg/jour à plus de 20 mg/jour.
- En général, le traitement par la warfarine doit être instauré à raison de la dose requise pour le traitement à long terme. Chez la plupart des adultes, une dose initiale raisonnable est de 5 mg par jour. Chez les patients de santé fragile, en insuffisance pondérale ou d'origine asiatique, il peut être préférable de commencer par une dose inférieure comprise entre 1 et 2 mg par jour.
- Les facteurs influant sur la dose d'entretien de la warfarine comprennent :
 - L'âge
 - Le poids corporel
 - La race
 - Le statut nutritionnel, l'alimentation
 - Une variation génétique affectant l'enzyme qui est le site d'action de la warfarine (VKOR)
 - Une variation génétique touchant le système enzymatique qui métabolise la warfarine (CYP₄₅₀)
 - La prise de certains médicaments concomitants
 - La consommation d'alcool
 - Les affections concomitantes (p. ex., une maladie hépatique, l'insuffisance cardiaque)
 - Le niveau d'activité

Surveillance :

- Tous les patients prenant de la warfarine doivent faire l'objet d'une surveillance systématique par des analyses de laboratoire.
- Chez la plupart des patients, le rapport international normalisé (RIN) cible est de 2,5 (intervalle de 2,0 à 3,0). Chez la plupart des patients porteurs de valves mitrales mécaniques, le RIN cible est de 3,0 (intervalle de 2,5 à 3,5).
- Le délai écoulé avant que la warfarine modifie le RIN dépend du délai nécessaire au métabolisme des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K préexistants. Selon la dose de warfarine et les facteurs individuels, ce délai est d'environ 3 à 7 jours. Par conséquent, après la mesure du RIN initiale, il est recommandé de commencer la surveillance au plus tôt 2 à 3 jours après la première dose et après toute modification de la dose.
- Une fois que le RIN est stable, la fréquence de la surveillance peut diminuer. De nombreux patients font l'objet d'une surveillance mensuelle. Certains patients ont besoin d'une surveillance plus fréquente, tandis que chez ceux dont l'état est très stable, la surveillance peut avoir lieu toutes les 12 semaines seulement.
- Une maîtrise instable du RIN est souvent attribuable à une surveillance trop fréquente (les modifications de la dose sont effectuées avant l'atteinte de l'équilibre du RIN recherché à la suite de la modification antérieure de la dose) ou à des ajustements posologiques excessifs. [Voir aussi le **Guide clinique** intitulé : [Warfarine : Prise en charge des patients dont le RIN est hors de la plage thérapeutique](#)].

- Il existe divers outils facilitant la prise en charge du traitement par la warfarine, y compris :
 - Outils d'aide posologique
 - Surveillance informatisée
 - Algorithmes posologiques imprimés
 - Tests du RIN au point d'intervention (au lieu des analyses de laboratoire exigeant des ponctions veineuses)

Un résumé des avantages, des inconvénients et des exemples de chaque approche est présenté au **tableau 1**. Toutes les approches servant à surveiller l'efficacité et l'innocuité du traitement par la warfarine exigent que le traitement soit clairement expliqué au patient ainsi qu'un système de gestion des données permettant de consigner et de faire le suivi de tous les RIN et des doses de warfarine prescrites.

Tableau 1. Avantages, inconvénients et exemples d'outils de planification du traitement par la warfarine

	Avantages	Inconvénients	Exemples
Posologie et surveillance informatisées	· Au moins aussi efficace que l'administration par un clinicien expérimenté · Détermine automatiquement si un ajustement de la dose est nécessaire ou non · Calcule la nouvelle dose <u>et</u> la fréquence des tests	· Coûts d'acquisition du logiciel/de l'abonnement · Il se peut que la prise en charge des patients dont les RIN sont très variables ne soit pas optimale · Non optimale au début du traitement par la warfarine	DAWN-AC® INR Online®
Algorithme posologique imprimé	· Rentable · Permet de limiter la subjectivité dans les décisions posologiques, ce qui réduit les variations liées à la multiplicité des prescripteurs · Appuyé par une expérience clinique à long terme · Permet d'uniformiser l'approche posologique tout en offrant la possibilité de ne pas utiliser le nomogramme chez les patients qui ne réagissent pas adéquatement aux recommandations	· Peu d'algorithmes et études de validation limitées · Certains algorithmes sont essentiellement fondés sur l'expérience d'experts cliniciens plutôt que sur des données probantes · Il se peut que la prise en charge des patients dont les RIN sont très variables ne soit pas optimale	Voir le Guide clinique intitulé Warfarine : prise en charge des patients dont le RIN est hors de la plage thérapeutique
Test du RIN au point	· Permet de mesurer le temps de coagulation à partir d'une	· Coûts d'acquisition élevés du moniteur de test au	CoaguCheck®

d'intervention	goutte de sang prélevée par piquûre au bout du doigt · L'obtention du RIN en 30 secondes permet de faire des recommandations posologiques immédiatement · Très pratique · Permet à certains groupes de patients dûment formés d'effectuer eux-mêmes leurs tests et leur prise en charge · Peut être combiné à la surveillance informatisée ou aux algorithmes posologiques imprimés	point d'intervention, et coûts continus des bandelettes de test et des lancettes · Sa précision est moindre chez certains patients porteurs d'anticorps antiphospholipides · Aux RIN sus-thérapeutiques, les résultats peuvent s'écarter des valeurs du RIN obtenues à l'aide d'analyses de laboratoire réalisées sur des échantillons de ponction veineuse
-----------------------	---	---

Les autres recommandations pratiques visant à améliorer la prise en charge du traitement par la warfarine comprennent :

- Le patient et le médecin doivent tous deux consigner toutes les valeurs du RIN et les doses afin de pouvoir facilement passer en revue les posologies à long terme et les tendances du RIN. Des calendriers de poche sont fournis par certains fabricants de warfarine et certaines cliniques d'anticoagulation.
- Dans la mesure du possible, il convient de prescrire des comprimés de warfarine ayant le même dosage afin de réduire les erreurs posologiques.
- Les patients doivent recevoir des renseignements imprimés, précis et clairs, au sujet de la warfarine. De nombreux feuillets d'information sur la warfarine à l'intention des patients sont sous-optimaux; nous recommandons de remettre au patient les **documents d'information** sur la warfarine figurant sur le site Web de Thrombose Canada (voir **Warfarine : Feuille d'information à l'intention du patient**). Conçu par des experts de l'anticoagulation, il est revu et mis à jour régulièrement.
- **Il faut faire savoir aux patients qu'aucune restriction alimentaire n'est associée au traitement par la warfarine. Les patients ne doivent pas consommer moins d'aliments riches en vitamine K, mais doivent être encouragés à maintenir une alimentation régulière et constante. Les régimes à faible teneur en vitamine K peuvent entraîner une maîtrise plus variable des RIN.**
- Les infections aiguës ou d'autres changements de l'état de santé (p. ex., diarrhée, vomissements, insuffisance cardiaque) peuvent également modifier la réponse à la warfarine, et exigent des contrôles plus fréquents du RIN.

Interactions médicamenteuses :

- Les interactions médicamenteuses avec la warfarine peuvent augmenter le risque de saignement ou, moins fréquemment, réduire l'efficacité de la warfarine. Les mécanismes variés à l'origine des interactions médicamenteuses comprennent : l'interférence avec le métabolisme de la warfarine par

l'inhibition ou l'induction du cytochrome P450, le système enzymatique qui métabolise la warfarine (c'est le cas de nombreux médicaments); l'interférence avec la fonction plaquettaire (c'est le cas p. ex. des antiplaquettaires et des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine); les lésions de la muqueuse gastro-intestinale (p. ex., les AINS); la réduction de la synthèse de la vitamine K (p. ex., de nombreux antibiotiques); ou l'interférence avec le cycle de la vitamine K (p. ex., l'acétaminophène).

- La gravité des interactions médicamenteuses avec la warfarine varie considérablement, tout comme la fiabilité des renseignements disponibles à ce sujet. L'utilisation d'un logiciel d'information sur les interactions médicamenteuses peut être utile, mais celui-ci ne tient pas compte d'autres facteurs spécifiques du patient tels que l'âge ou les affections concomitantes, lesquels peuvent contribuer à l'effet global du traitement.
- **Antiplaquettaires** : La plupart des patients prenant de la warfarine ne doivent pas prendre aussi un autre antiplaquettaire car cela augmente de plus de deux fois le risque de saignement, et de nombreux patients ne tirent pas une protection antithrombotique additionnelle de cette association. Les raisons de l'utilisation d'un antiplaquettaire chez les patients qui présentent aussi une indication pour l'anticoagulation comprennent, entre autres : un syndrome coronarien aigu et/ou de nouvelles endoprothèses artérielles coronariennes; certaines situations associées à un risque élevé chez des patients porteurs de valves cardiaques mécaniques; un AVC ou un accident ischémique transitoire (AIT) avérés sous anticoagulation thérapeutique par la warfarine. Chez chaque patient, le rapport risques-avantages de l'utilisation de la warfarine avec un antiplaquettaire doit être soupesé attentivement, évalué souvent et consigné.
- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** : L'évaluation du rapport risques-avantages s'applique aussi à l'association des AINS classiques avec la warfarine; de plus, un grand nombre de ces AINS sont métabolisés dans le foie par l'isoenzyme CYP 2C9, qui métabolise aussi la warfarine. Chez les patients ayant besoin d'une anticoagulation et d'un AINS, les stratégies visant à réduire le risque de saignement gastro-intestinal comprennent un inhibiteur de la COX2 tel que le célécoxib ou un AINS classique associé à un inhibiteur de la pompe à protons.
- Lorsque des changements sont apportés aux médicaments concomitants ou si une nouvelle maladie concomitante apparaît, il faut augmenter la fréquence des mesures du RIN.
- En général, les antibiotiques augmentent le RIN par de multiples mécanismes (voir plus haut).
- Avec les médicaments qui peuvent affecter le métabolisme ou la clairance de la warfarine, l'approche la plus simple consiste à mesurer le RIN de 3 à 4 jours après l'ajout du nouveau médicament, puis d'ajuster la dose en conséquence. En général, **très peu de médicaments sont à éviter si cette approche est utilisée.**
- La consommation d'alcool et certains suppléments (p. ex., le millepertuis) peuvent aussi modifier le RIN.

Effets indésirables :

- Le principal effet indésirable de la warfarine est le saignement. En moyenne, le taux annuel de saignement majeur est de 1 à 2 % chez les patients prenant de la warfarine à long terme, alors que le taux annuel de saignement mineur est de 10 à 20 % chez les utilisateurs de la warfarine.
- Les autres effets secondaires peu fréquents comprennent la chute des cheveux et l'éruption cutanée.

Traitement initial d'une TEV aiguë :

Le traitement initial d'une TEV aiguë par la warfarine doit être combiné à un anticoagulant à action immédiate par voie parentérale tel que l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) **pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce que le RIN atteigne une valeur d'au moins 2,0 pendant 2 jours consécutifs**. Les nomogrammes standardisés sont le meilleur moyen d'orienter la posologie initiale. Une surveillance fréquente est requise jusqu'à ce que le RIN se stabilise dans la plage thérapeutique, période après laquelle il est possible de diminuer la fréquence des tests.

Considérations particulières :

- L'effet anticoagulant de la warfarine peut être inversé par la vitamine K. Lorsqu'une inversion d'urgence est nécessaire, la vitamine K doit être administrée par voie intraveineuse avec un concentré de complexe prothrombique contenant quatre facteurs (Octaplex[®], Beriplex[®]). La vitamine K peut être administrée par voie orale aux patients qui n'ont pas besoin d'une inversion d'urgence mais dont les valeurs du RIN sont très élevées [voir le **Guide clinique** intitulé [Warfarine : Prise en charge des patients dont le RIN est hors de la plage thérapeutique](#)]. La vitamine K sous-cutanée est inutile dans ce contexte.
- L'acénocoumarol (Sintrom[®]) est un autre antagoniste de la vitamine K qui était rarement utilisé au Canada, sauf chez les patients présentant des effets indésirables autres que les saignements pendant le traitement par la warfarine. L'acénocoumarol n'est plus sur le marché canadien car sa production a été arrêtée par le fabricant, mais il pourrait être offert dans d'autres pays.
- La warfarine et l'acénocoumarol franchissent la barrière placentaire, peuvent être tératogènes, causer un saignement fœtal et sont associés à des taux accrus d'avortement spontané. Leur utilisation est généralement évitée pendant la grossesse, par exemple chez certaines femmes porteuses de valves cardiaques prothétiques à risque élevé, qui sont suivies par un spécialiste du traitement des thromboses et dans un service d'obstétrique pour les cas à risque élevé.
- La warfarine est sûre pendant l'allaitement.

Enfants :

- La warfarine peut être utilisée pour le traitement et la prévention des thromboses chez les enfants.
- Ce traitement est compliqué par la nécessité d'effectuer des analyses de sang régulièrement, ce qui peut être difficile chez les petits enfants. Les dispositifs au point d'intervention peuvent être utiles dans ce contexte.
- Dans la mesure du possible, la prise en charge d'un enfant atteint de thromboembolie doit être confiée à un pédiatre expérimenté en la matière. Sinon, il est recommandé de faire appel à un néonatalogiste ou à un pédiatre ainsi qu'à un hématologue pour adultes, en consultation avec un hématologue pour enfants expérimenté en la matière.

Autres guides cliniques pertinent de Thrombose Canada :

- [Embolie pulmonaire \(EP\) : Traitement](#)
- [Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire](#)
- [Thrombose veineuse profonde \(TVP\) : Traitement](#)
- [Valves cardiaques mécaniques et bioprothétiques : traitement anticoagulant](#)
- [Warfarine : Prise en charge des patients dont le RIN est hors de la plage thérapeutique](#)

- [Warfarine : Prise en charge périopératoire](#)
- [Warfarine : Surveillance du RIN au point d'intervention](#)

Références :

Monagle P, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. Blood Adv 2018;2(22):3292–3316.

Sconce E, et al. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. Thromb Haemost 2005;93:872–875.

Witt DM, et al. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2016;41(1):187-205.

Witt DM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. Blood Adv 2018;2(22):3257–3291.

Date de cette version : 5 février 2024

Veillez noter que les renseignements figurant dans le présent document ne doivent pas remplacer l'avis médical d'un médecin ou d'un autre professionnel de la santé. Si vous avez des questions précises au sujet d'une question d'ordre médical, vous devriez consulter votre médecin ou d'autres professionnels de la santé; et vous ne devez jamais attendre avant d'obtenir un avis médical, ne pas tenir compte d'un avis médical ou cesser un traitement médical en raison des renseignements figurant dans le présent document.