

## WARFARINE : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

### DONT LE RIN EST HORS DE LA PLAGE THÉRAPEUTIQUE

---



Thrombosis Canada

Thrombose Canada

#### OBJECTIF :

Proposer des stratégies pratiques étayées par les meilleures données probantes disponibles pour la prise en charge des patients suivant un traitement à long terme par la warfarine et dont le rapport international normalisé (RIN) est hors de la plage thérapeutique.

#### RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX :

1. Le traitement par la warfarine peut être difficile à gérer en raison de sa marge thérapeutique étroite, de la variabilité du lien dose-réponse chez les patients et de ses interactions fréquentes avec des médicaments, des aliments, l'alcool et d'autres facteurs.
2. Chez les patients qui prennent de la warfarine, les taux d'événements thromboemboliques et de saignements sont fortement liés au temps passé à l'intérieur de la plage thérapeutique. Il s'agit de la durée pendant laquelle le RIN se situe à l'intérieur de la plage thérapeutique cible (qui est généralement de 2,0 à 3,0 ou de 2,5 à 3,5 chez les patients porteurs de valvules mitrales prothétiques mécaniques) par rapport à la durée totale du traitement.
3. Il est possible que les cliniciens prescrivent une dose insuffisante de warfarine parce qu'ils surestiment le risque de saignement associé à un RIN sus-thérapeutique. Il a toutefois été montré que l'administration d'une anticoagulation sous-thérapeutique augmentait la fréquence et la gravité des événements thromboemboliques.
4. Pour obtenir une bonne maîtrise du RIN, définie empiriquement comme un temps passé à l'intérieur de la plage thérapeutique > 60 %, il faut adopter une approche uniforme permettant de prendre en compte les valeurs élevées et faibles du RIN (nomogramme posologique imprimé ou programme informatique de soutien aux prises de décisions).

#### DÉMARCHE LORSQUE LES VALEURS DU RIN SONT HORS DE LA PLAGE THÉRAPEUTIQUE :

1. Il faut essayer d'établir la cause de chaque cas de RIN hors de la plage thérapeutique. Voir la section ci-dessous intitulée : « Résumé des causes fréquentes de valeurs du RIN hors de la plage thérapeutique ».

Poser au patient les questions suivantes :

- *Quelles doses de warfarine avez-vous prises les deux dernières semaines? Il se peut que le patient ait suivi par erreur un schéma posologique différent de celui qui lui avait été prescrit.*
- *Avez-vous omis des doses au cours de la dernière semaine? Dans l'affirmative, combien de doses? Comment vous assurez-vous de prendre toutes les doses? Notez-vous les doses que vous prenez dans un calendrier? Avez-vous un pilulier?*

- *Avez-vous récemment commencé ou arrêté de prendre un médicament ou un supplément (sur ordonnance ou en vente libre)? Un nouvel antibiotique? Des changements ont-ils été apportés à la dose de vos médicaments? Prenez-vous Tylenol? Combien de comprimés par jour?*
- *Comment se porte votre appétit? Mangez-vous régulièrement? Avez-vous récemment apporté des changements à votre alimentation?*
- *À quelle fréquence buvez-vous de l'alcool, et en quelle quantité? Buvez-vous de l'alcool seulement les fins de semaine?*
- *Dans l'ensemble, comment se porte votre santé dernièrement? Avez-vous contracté une infection? De la fièvre? Une diarrhée? Une grippe? Ou un rhume récemment?*

2. Déterminer s'il faut seulement procéder à une **modification ponctuelle de la dose** ou s'il faut **modifier la dose d'entretien**, ou les deux.

- Une modification de la dose d'entretien doit être envisagée lorsqu'au moins **deux valeurs consécutives du RIN se situent hors de la plage thérapeutique (suivant la même tendance) chez un patient dont les valeurs antérieures du RIN étaient stables dans la plage thérapeutique, et pour lesquelles aucune cause temporaire n'a été établie.**
- Un changement ponctuel de la dose convient lorsqu'une cause transitoire est élucidée.

#### **PRISE EN CHARGE DE VALEURS DU RIN PONCTUELLEMENT HORS DE LA PLAGE THÉRAPEUTIQUE :**

- Chez les patients dont les valeurs du RIN étaient antérieurement dans la plage thérapeutique, qui présentent une seule valeur du RIN légèrement hors de la plage thérapeutique (p. ex., un RIN de 0,5 au-dessus ou en dessous de la plage thérapeutique), deux prises en charge sont possibles :
  1. Poursuivre la dose d'entretien en cours et remesurer le RIN dans un délai de 1 à 2 semaines OU
  2. Effectuer un changement ponctuel de la dose (omettre ou augmenter d'une demi-dose à une seule dose) et reprendre la dose d'entretien en cours. Remesurer le RIN dans un délai de 1 à 2 semaines.
- Chaque prise en charge dépend de la mesure dans laquelle le RIN est hors de la plage thérapeutique, des antécédents du patient en ce qui a trait à des valeurs similaires, et de la présence de facteurs de risque importants de thrombose/d'AVC ou de saignement.

#### **ALGORITHMES DE DÉTERMINATION DE LA DOSE DU TRAITEMENT D'ENTRETIEN :**

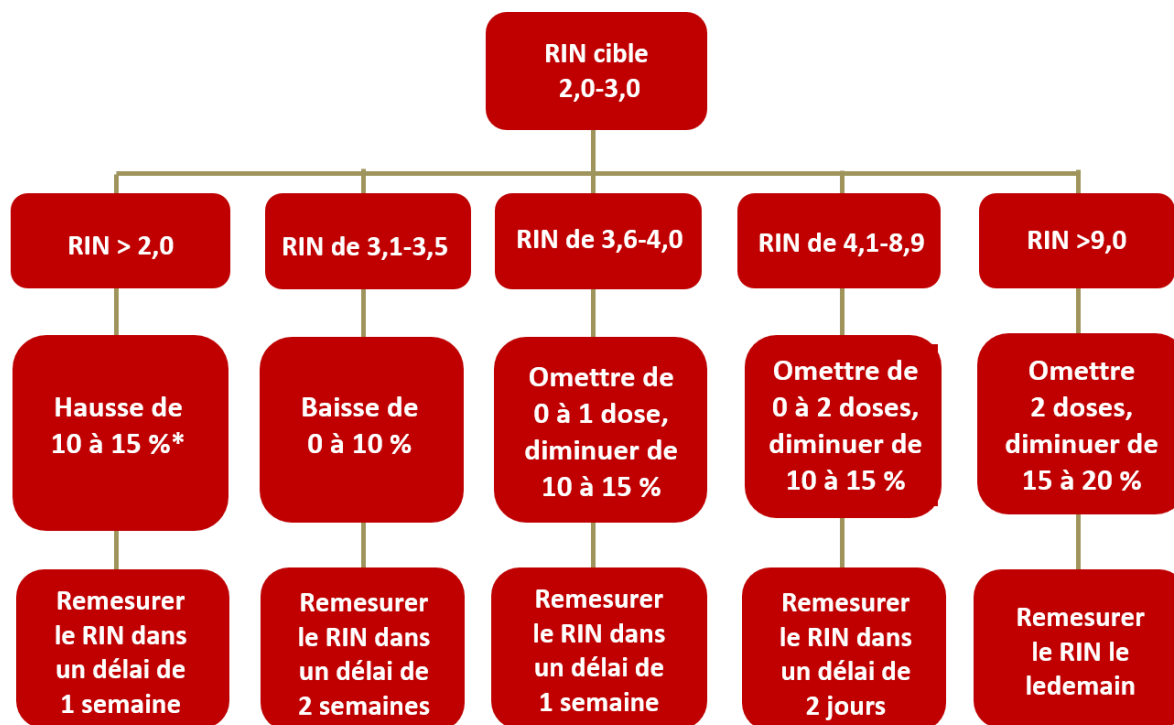
Il existe de nombreux algorithmes de détermination de la dose de warfarine. Les médecins doivent se familiariser avec une approche afin d'acquérir de l'expérience et de faire preuve d'uniformité lorsqu'ils modifient la posologie du traitement.

Un exemple d'outil informatique d'aide aux prises de décisions est présenté sur le site [INR Online](http://www.inronline.ca/)<sup>®</sup> (<http://www.inronline.ca/>).

La **figure** ci-dessous est un exemple d'algorithme imprimé de détermination de la dose d'entretien, publié par l'American Society of Hematology (2014) aux fins de la prise en charge

des patients prenant de la warfarine et n'ayant pas présenté de saignements. Ce nomogramme sert de guide et ne vise pas à remplacer le jugement clinique.

**Figure 1 : Ajustement de la dose de warfarine chez des patients n'ayant pas présenté de saignements, selon la variation (%) de la dose hebdomadaire totale (d'après Cushman *et al.*, 2014)**



\* Envisager d'augmenter la dose de 15 % si le RIN est  $\leq 1,5$  sans explication

Dans cet algorithme, la modification d'une dose est exprimée en pourcentage de la dose hebdomadaire totale.

Chez les patients dont les RIN sont  $> 4,5$  mais  $< 10$ , qui ne présentent pas de saignements d'importance clinique, il est suggéré d'arrêter temporairement le traitement par un AVK seul sans ajouter de vitamine K. La vitamine K peut être administrée si le RIN est  $> 10$ , même en l'absence de saignements, selon les circonstances individuelles du patient (p. ex., facteurs de risque de saignement, risque de thrombose en cas de correction excessive du RIN, possibilité de remesurer le RIN).

#### RÉSUMÉ DES CAUSES FRÉQUENTES DE RIN HORS DE LA PLAGE THÉRAPEUTIQUE :

Le **tableau 1** et le **tableau 2** présentent un résumé des causes fréquentes et des stratégies de prise en charge de RIN FAIBLES et ÉLEVÉS, respectivement.

**Tableau 1. Causes fréquentes de RIN FAIBLES et stratégies de prise en charge**

CAUSES FRÉQUENTES DE RIN FAIBLES	STRATÉGIES DE PRISE EN CHARGE
<p><b>OMISSION DE DOSES, NON-OBSERVANCE ou ERREURS LIÉES À L'ADMINISTRATION</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Passer en revue les doses de warfarine qui ont réellement été prises au cours des dernières semaines.</li> <li>• Si le patient doit prendre des comprimés de dosages différents, envisager d'ajuster la dose de manière à ce qu'il puisse prendre des comprimés du même dosage pour éviter toute confusion.</li> <li>• Faire appel à des stratégies visant à favoriser l'adhésion au traitement : pilulier, boîte de comprimés de warfarine ou emballages-coques préparés par la pharmacie, calendrier posologique de la warfarine, information du patient, simplification du schéma posologique</li> </ul>
<p><b>DOSE INSUFFISANTE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il faut savoir que la prescription d'une dose insuffisante procure moins de protection contre les thromboses et qu'elle reste associée à un risque de saignement. Le risque de saignement est semblable que les RIN soient compris entre 1,5 et 2,0 ou entre 2,0 et 3,0, alors que le risque de thrombose augmente rapidement lorsque le RIN est inférieur à 2,0.</li> <li>• Cibler un RIN de 2,5. Un RIN cible de 2,0 augmente la probabilité de prescrire une dose insuffisante.</li> <li>• Augmenter la dose en fonction de la valeur du RIN.</li> </ul>
<p><b>MODIFICATION DU RÉGIME ALIMENTAIRE/DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consommation accrue d'aliments riches en vitamine K (légumes à feuilles vertes, soja, avocat, algues)</li> <li>• Boissons substituts de repas contenant de la vitamine K</li> <li>• Activité physique accrue</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La variation quotidienne ou hebdomadaire de l'apport alimentaire en vitamine K entraîne souvent une variabilité du RIN.</li> <li>• Ne <u>pas</u> conseiller aux patients de consommer moins d'aliments riches en vitamine K.</li> <li>• Conseiller au patient d'avoir une alimentation et un mode de vie sains et <b>constants</b>.</li> <li>• Si le RIN est faible et que les changements apportés sont durables, augmenter la dose de warfarine.</li> </ul>
<p><b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b></p> <p><u>Exemples de médicaments sur ordonnance</u> : phénytoïne, carbamazépine, barbituriques, rifampine, azathioprine, trazodone</p> <p><u>Exemples de médicaments en vente libre</u> : thé vert, ginseng, millepertuis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une modification du RIN est observée dans les deux semaines suivant l'instauration du traitement. Augmenter la dose d'entretien de la warfarine progressivement jusqu'à ce que la dose d'entretien stable soit établie.</li> <li>• Conseiller au patient de maintenir une certaine régularité et d'éviter les suppléments à base d'herbes médicinales ainsi que les extrêmes associées aux frénésies alimentaires et à l'évitement de certains aliments.</li> </ul>

**Tableau 2. Causes fréquentes de RIN ÉLEVÉS et stratégies de prise en charge**

CAUSES FRÉQUENTES DE RIN ÉLEVÉS	STRATÉGIES DE PRISE EN CHARGE
<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Interaction médicamenteuse passagère</i> : suspendre la warfarine ou en réduire la dose temporairement.</li> <li>• <i>Interaction médicamenteuse à long terme</i> : réduire la dose d'entretien et augmenter la fréquence des mesures du RIN jusqu'à ce qu'un RIN stable soit obtenu.</li> <li>• <b>Bien que de nombreux médicaments puissent interagir avec la warfarine, il n'est généralement pas nécessaire d'éviter la warfarine ou le médicament avec lequel elle interagit*</b>.</li> </ul>
<b>ÉTATS DE SANTÉ SOUS-OPTIMAUX</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre, phase aiguë d'une maladie, diarrhée, réduction de la consommation alimentaire</li> <li>• Hyperthyroïdie non maîtrisée</li> <li>• Exacerbation d'une ICC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduire temporairement la dose et augmenter la fréquence des mesures du RIN jusqu'à ce que l'état de santé du patient se stabilise.</li> </ul>
<b>MALNUTRITION</b>  (carence en vitamine K)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encourager le patient à consommer des repas sur une base régulière, y compris ceux contenant de la vitamine K. Tenir compte des boissons substitués de repas.</li> <li>• Diminuer la dose d'entretien de la warfarine et augmenter la fréquence de la surveillance.</li> </ul>
<b>ALCOOL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La consommation ponctuelle (p. ex., à l'occasion de fêtes en fin de semaine) d'une quantité modérée à élevée d'alcool (plus de deux boissons) augmente transitoirement le RIN.</li> <li>• Poursuivre la dose d'entretien habituelle.</li> </ul>
<b>NON-OBSERVANCE OU ERREURS LIÉES À L'ADMINISTRATION</b> (Le patient a suivi par erreur un schéma posologique différent de celui qui lui avait été prescrit)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Passer en revue les doses de warfarine qui ont réellement été prises au cours des dernières semaines.</li> <li>• Faire appel à des stratégies visant à favoriser l'adhésion au traitement : pilulier, calendrier posologique de la warfarine, information du patient, simplification du schéma posologique.</li> </ul>

**\* Médicaments les plus courants qui augmentent le RIN :**

- Antibiotiques : sulfaméthoxazole/triméthoprime, métronidazole, quinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine), amoxicilline, érythromycine, clarithromycine, azithromycine
- Antifongiques de type azole : fluconazole, miconazole, voriconazole
- Médicaments à visée cardiaque : amiodarone, certaines statines (l'atorvastatine et la pravastatine sont susceptibles d'interagir), fénofibrate
- Acétaminophène à > 1 g/jour

- Modifications de la dose de lévothyroxine : l'effet total est observé de 4 à 6 semaines après la modification de la dose

### **ANTIPLAQUETTAIRES :**

Les **antiplaquettaires** (acide acétylsalicylique [AAS], clopidogrel, prasugrel, ticagrélor) et les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** (AINS) augmentent significativement le risque de saignement lorsqu'ils sont associés à la warfarine, mais en général ils ne modifient pas le RIN. L'indication et la nécessité clinique d'utiliser ces agents doivent être soupesées attentivement avec le risque accru de saignement, et ceux-ci doivent être évités à moins d'une indication précise. Consulter le **Guide clinique** intitulé : **Warfarin** pour de plus amples renseignements.

### **AUTRES GUIDES CLINIQUES PERTINENTS DE THROMBOSE CANADA :**

- Warfarine
- Warfarine : Surveillance du RIN au point d'intervention

### **RÉFÉRENCES :**

Agno W, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S.

Cushman M, et al. 2014 Clinical Practice Guide on Anticoagulant Dosing and Management of Anticoagulant-Associated Bleeding Complications in Adults. American Society of Hematology, February 2014. Accessible at: <http://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/Quick-Reference.aspx>.

Holbrook A, et al. Evidence based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e152S-e184S.

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 : 31 juillet 2020**

*Il est à noter que l'information contenue dans le présent guide ne doit pas être interprétée comme étant une solution de rechange aux conseils d'un médecin ou d'un autre professionnel de la santé. Si vous avez des questions précises sur un problème d'ordre médical, quel qu'il soit, vous devez consulter votre médecin ou un autre professionnel de la santé. En somme, vous ne devriez jamais reporter une consultation médicale, faire abstraction des conseils de votre médecin, ni mettre fin à un traitement médical sur la base de l'information contenue dans le présent guide.*