

Warfarine, à vos marques... prêts... partez!

Martin Lacasse et Marie-Claude Descarreaux



Vous voulez prescrire de la warfarine ? Lisez ce qui suit!

La warfarine (Coumadin) est un antagoniste de la vitamine K. Il s'agit de l'anticoagulant par voie orale le plus fréquemment prescrit pour traiter et prévenir les maladies thromboemboliques. Cependant, son utilisation amène plusieurs défis cliniques. En effet, on n'a qu'à penser à la fenêtre thérapeutique étroite, à la variabilité dose-réponse considérable d'une personne à l'autre, aux nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires ainsi qu'à la difficulté d'ajuster les doses^{1,2}.



Quelques outils pour vous aider à prescrire de la warfarine

Lors de situations non urgentes, il est préférable de commencer la warfarine par une dose plus faible et de l'ajuster graduellement jusqu'à l'atteinte d'un RIN (Rapport international normalisé du temps de prothrombine) stable. Chez la plupart des gens, la dose moyenne pour obtenir un RIN de 2 à 3 est de 5 mg. Si une anticoagulation rapide est souhaitée, l'héparine non fractionnée ou une héparine de faible poids moléculaire devrait être administrée conjointement à la warfarine pendant une période minimale de cinq jours et jusqu'à l'obtention de deux RIN thérapeutiques consécutifs²⁻⁴. Bien qu'une dose de départ de 5 mg à 10 mg de warfarine soit adéquate pour la plupart des patients, une dose différente peut être nécessaire dans certains cas. En effet, chez les patients âgés,

Tableau 1

Indications et RIN visés¹⁻⁴

Indications	RIN visé	Durée
⊗ Thrombose veineuse profonde		
⊕ Prophylaxie lors d'une opération très risquée	2,0-3,0	Selon jugement clinique
⊕ Traitement	2,0-3,0	De 3 à 6 mois (1 ^{er} épisode) Traitement prolongé en cas de récurrence
⊕ Syndrome des anticorps antiphospholipides	2,0-3,0	Traitement prolongé
⊗ Embolie pulmonaire	2,0-3,0	De 3 à 6 mois (Traitement prolongé en cas de risque de récurrence)
⊗ Fibrillation auriculaire	2,0-3,0	Traitement prolongé
⊗ Infarctus du myocarde (thrombus mural, dysfonctionnement ventriculaire gauche)	2,0-3,0	Selon jugement clinique
⊗ Prothèses valvulaires mécaniques		
⊕ aortiques	2,5-3,5*	Traitement prolongé
⊕ mitrales	2,5-3,5	Traitement prolongé
⊗ Prothèses valvulaires biologiques	2,0-3,0	Traitement prolongé
⊗ Maladie valvulaire	2,0-3,0	Traitement prolongé
⊗ AVC récidivant	2,0-3,0	Traitement prolongé

AVC : accident vasculaire cérébral

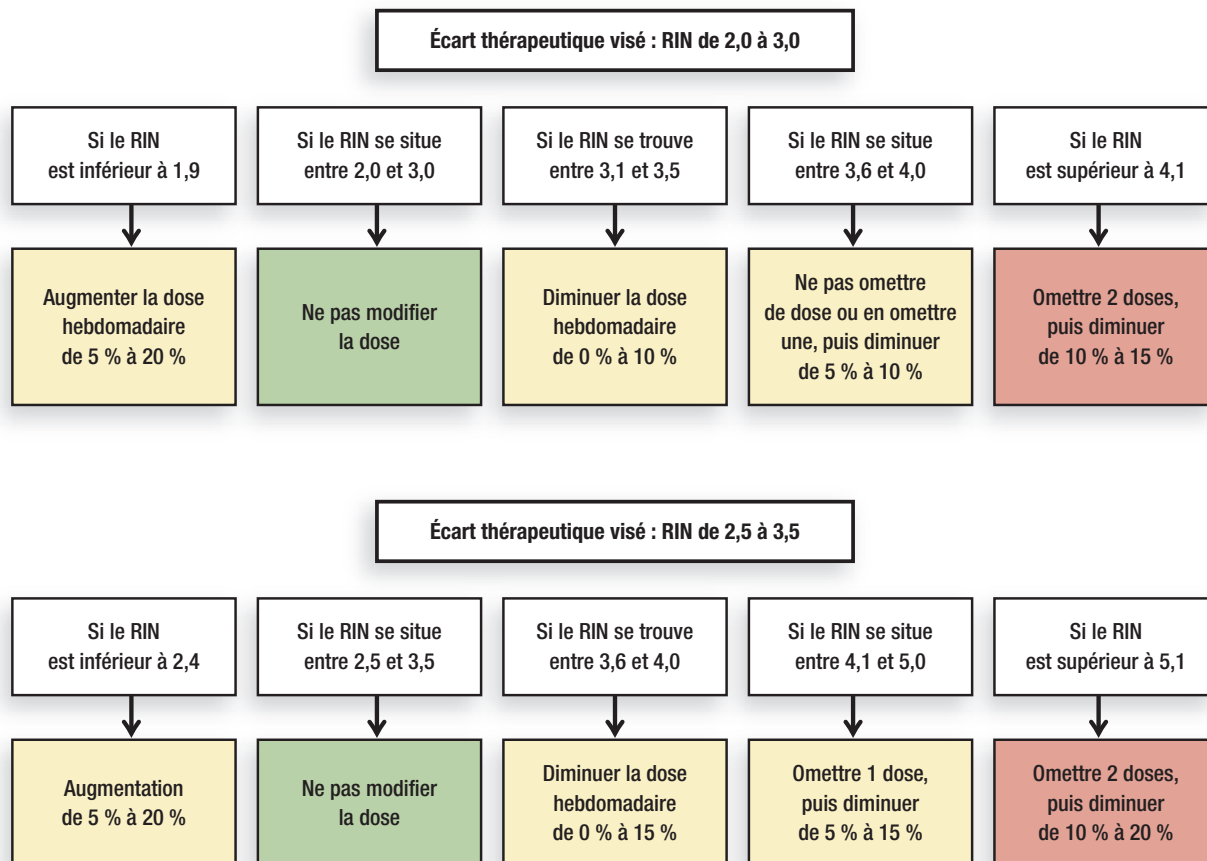
*Selon le type de valvule, 2,5-3,5 serait la norme, sauf pour la valvule bicuspidie Saint-Jude et la valvule à disque basculant Medtronic si le rythme est sinusal et si l'oreille gauche est normale. Dans ce cas, le RIN visé demeure de 2,0 à 3,0.

ceux souffrant d'insuffisance cardiaque décompensée, d'insuffisance hépatique ou de dénutrition, ceux de faible poids (< 50 kg), les patients ayant un RIN de base supérieur à 1,2 et les patients présentant un risque élevé de saignements, une dose de départ inférieure à 5 mg devrait être préconisée¹⁻⁴. Cependant, les patients plus

Le Dr Martin Lacasse, omnipraticien, exerce au CSSS de Papineau et en cabinet privé. M^{me} Marie-Claude Descarreaux, pharmacienne, exerce au CSSS de Papineau.

Figure

Ajustement de la dose de warfarine selon le RIN³⁻⁵



jeunes (< 55 ans), ayant un surplus de poids (> 91 kg) ou d'origine afroaméricaine doivent habituellement recevoir des doses plus élevées^{2,3}. Une fois la dose initiale de warfarine prescrite, il faut d'abord vérifier le RIN tous les deux jours jusqu'à l'obtention d'un résultat thérapeutique. Le RIN est ensuite contrôlé moins souvent selon la réponse du patient. À titre d'exemple, vous pouvez, dans un premier temps, faire un contrôle chaque semaine pendant trois semaines. Vous le faites encore au bout de deux semaines, puis toutes les quatre semaines par la suite si la valeur du RIN est demeurée stable. Chez les patients très stables, la vérification du RIN peut avoir lieu toutes les six semaines³.

Les RIN visés se situent pour la majorité des indications entre 2,0 et 3,0, car cet intervalle est plus sûr et généralement aussi efficace que des intervalles plus élevés. Les patients présentant un risque thrombo-

embolique plus important, comme ceux ayant une valvule mécanique ou ayant été victimes de thromboses à répétition peuvent nécessiter des RIN entre 2,5 et 3,5¹⁻⁴. Les principales indications et les principaux RIN visés sont présentés dans le *tableau I*.

Les ajustements de doses de warfarine se font en comparant le RIN mesuré au RIN visé. Notez qu'en présence d'un RIN suprathérapeutique, il est important de s'assurer qu'il n'y a aucun saignement. Il existe plusieurs aides à la décision pour ajuster des doses de warfarine. Nous vous en suggérons deux, qui ne remplacent toutefois pas le jugement clinique (*figure*). Il est à noter que les patients âgés, de même que les personnes présentant une hypoalbuminémie, sont plus sensibles aux modifications de doses. Une approche plutôt prudente dans l'ajustement des doses est alors préférable.

Tableau II**Interactions médicamenteuses les plus fréquentes avec la warfarine²⁻⁵**

Classe thérapeutique	Médicament	Effet sur le RIN	Conduite
Antibiotiques			
⊕ Quinolones	Ciprofloxacine Ofloxacine Lévofloxacine Moxifloxacine	Augmentation	Vérifier le RIN 4 jours après le début et vérifier le RIN < 1 semaine
⊕ Céphalosporines	Céfuroxime Cefprozil Céfotétane, etc.	Augmentation	Par voie intraveineuse surtout Vérifier le RIN tous les 3 à 4 jours
⊕ Macrolides	Azithromycine Clarithromycine Érythromycine	Augmentation	Vérifier le RIN tous les 3 à 4 jours (même après l'antibiothérapie par l'azithromycine)
⊕ Pénicillines i.v.	Pénicilline G Pipéracilline Ticarcilline	Augmentation	À forte dose par voie i.v. Vérifier le RIN au bout de 4 à 5 jours de traitement ; l'effet peut persister de 2 à 3 semaines
⊕ Sulfamides	Cotrimoxazole	Augmentation	Diminuer d'emblée la warfarine de 25 % à 30 %. Vérifier le RIN après 4 jours de traitement
⊕ Antibactériens/ antiprotozoaires	Métronidazole	Augmentation	Diminuer d'emblée la warfarine de 25 % à 30 %. Vérifier le RIN après 4 jours de traitement
⊕ Antifongiques	Fluconazole	Augmentation	Diminuer d'emblée la warfarine de 20 %. Vérifier le RIN au bout de 4 à 5 jours de traitement
Médicaments agissant sur le système cardiovasculaire			
⊕ Antiarythmiques	Amiodarone	Augmentation	Prévoir une diminution de la warfarine de 30 % à 50 %. Vérifier le RIN toutes les semaines jusqu'à la stabilisation. À l'arrêt de l'amiodarone, l'effet peut persister de 4 à 6 semaines
	Propafénone	Augmentation	Diminuer d'emblée de 20 % à l'ajout ; vérifier le RIN après 1 semaine
⊕ Statines	Rosuvastatine Simvastatine	Augmentation	Vérifier le RIN après 1 semaine
Médicaments divers			
⊕ Hormones thyroïdiennes	Lévothyroxine	Augmentation	Vérifier le RIN au bout de 1 à 2 semaines
⊕ Analgésiques	Acétaminophène	Augmentation	Si les doses régulières sont > 2 g/j, vérifier le RIN au bout de 3 à 4 jours
	AINS	Augmentation	Surveiller le patient à risque de saignement, utiliser avec prudence
	COX-2	Augmentation	Diminuer la warfarine de 20 %. Vérifier le RIN au bout de 3 à 7 jours
⊕ Anticonvulsivants	Carbamazépine	Diminution	Vérifier le RIN toutes les semaines jusqu'à la stabilisation
	Phénytoïne	Augmentation/ Diminution	Augmenter le RIN au début, puis le diminuer par la suite. Vérifier le RIN toutes les semaines jusqu'à la stabilisation
⊕ Antidépresseurs	Citalopram Fluvoxamine Fluoxétine Sertraline	Augmentation	Garder la même dose. Vérifier le RIN après 1 semaine

Lorsque le RIN est supérieur à 5,0, l'utilisation de vitamine K par voie orale peut être une avenue à considérer selon le risque de saignement⁴. Si le RIN est inférieur à 4,9 sans saignement, il est préférable

Encadré

Anamnèse en cas de RIN sous- ou suprathérapeutique^{2,5}

RIN sous-thérapeutique

- ⊗ Oubli de doses de warfarine au cours des deux semaines précédentes
- ⊗ Augmentation récente du degré d'activité physique
- ⊗ Augmentation de la consommation de légumes verts
- ⊗ Modification récente des médicaments d'ordonnance (ajout, retrait, changement de doses)
- ⊗ Consommation de médicaments en vente libre, de multivitamines, de produits naturels ou de suppléments alimentaires
- ⊗ Consommation régulière d'alcool

RIN suprathérapeutique

- ⊗ Diminution récente et importante de la consommation de légumes verts
- ⊗ Vérification de la dose de warfarine prise par le patient
- ⊗ Changement récent des médicaments d'ordonnance (ajout, retrait, changement de dose)
- ⊗ Consommation de médicaments en vente libre, de multivitamines, de produits naturels
- ⊗ Présence récente de diarrhée, de vomissements, de fièvre ou de frissons
- ⊗ Problèmes de santé récents
- ⊗ Consommation excessive récente d'alcool
- ⊗ Diminution importante du degré d'activité physique
- ⊗ Abandon récent du tabac
- ⊗ Certaines circonstances, telles que les déplacements (voyage), un déménagement, une dépression, un divorce, un deuil, une dénutrition et une démence

d'omettre de 1 à 2 doses de warfarine avant de reprendre le traitement. Si le RIN se situe entre 5,0 et 8,9 et qu'il y a des risques de saignement, il faut cesser temporairement la warfarine et administrer de 1 mg à 2,5 mg de vitamine K par voie orale avant de reprendre la warfarine à une dose plus faible. Toutefois, si le RIN est supérieur à 9,0 sans saignement, il est recommandé de cesser la warfarine et d'ajouter 5 mg de vitamine K par voie orale. La conduite à tenir dans

les cas où le RIN est particulièrement élevé et qu'il y a des saignements importants est expliquée dans l'article de la D^{re} Stéphanie Cloutier dans ce numéro.



Les pièges à éviter

L'enseignement donné au patient sous anticoagulants est un élément capital dans la réussite du suivi puisqu'une personne bien informée respecte mieux les consignes et demeure plus fidèle à son traitement. Il arrive néanmoins que des patients dont les RIN sont depuis longtemps stables présentent des RIN sous- ou suprathérapeutiques. La vitamine K est présente naturellement en grande quantité dans les légumes verts et dans les huiles végétales de canola, de soya et d'olive. Le patient prenant de la warfarine devra donc éviter de varier de façon importante sa consommation d'aliments riches en vitamine K. Quelques points à vérifier auprès du patient présentant un RIN sous- ou suprathérapeutique²⁻⁵ sont expliqués dans l'encadré.

L'utilisation d'un produit générique de la warfarine peut comporter des différences pharmacocinétiques. Il est donc suggéré de surveiller les RIN de plus près lorsqu'il y a un passage de la warfarine originale au générique⁵.



Y a-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?

La warfarine est en cause dans de multiples interactions médicamenteuses. Quelques-unes sont présentées dans le *tableau II* qui n'est toutefois pas exhaustif. La warfarine interagit non seulement avec les médicaments prescrits, mais aussi avec ceux en vente libre de même qu'avec les produits naturels. La prudence est donc de mise. Deux solutions de remplacement peuvent être envisagées lorsqu'une interaction est possible et que le traitement est nécessaire. Le médicament peut être utilisé en mesurant le RIN plus fréquemment ou remplacé, si la situation le permet, par un autre présentant un plus faible degré d'interactions⁴.




Et le prix ?

Selon la liste de la RAMQ, le prix des comprimés de warfarine varie de 0,15 \$ à 0,30 \$ l'unité sans compter les honoraires du pharmacien. Les comprimés sont

commercialisés en plusieurs doses : 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7,5 mg et 10 mg.



Est-ce sur la liste ou pas ?

La warfarine originale de même que ses génériques sont couverts par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ. 

Bibliographie

1. Ansell JE, Hirsh J, Poller L et coll. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest* 2004 ; 126 (3) : S204-S233.
2. Taillon I, Vachon A. L'anticoagulothérapie. *Le Praticien* ; février 2005 : 10-6.
3. Collège des médecins du Québec et Ordre des pharmaciens du Québec. *Lignes directrices – Anticoagulothérapie en milieu ambulatoire* ; décembre 2006.
4. Langlais A. Ajustements posologiques et suivi de la warfarine. *L'Actualité pharmaceutique* ; février 2005 : 1-7.
5. Horton JD, Bushwick BM. Warfarin therapy : evolving strategies in anticoagulation. *Am Fam Physician* 1999 ; 59 (3) : 635-46.

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.



Ce que vous devez retenir...

- ⊗ L'enseignement au patient et la collaboration de ce dernier au traitement demeurent la pierre angulaire d'une anticoagulothérapie réussie.
- ⊗ Comme les changements de doses sont plus fréquents en début de traitement, il est plus commode pour le patient d'avoir des comprimés de faible dose (1 mg ou 2 mg).
- ⊗ Il faut prescrire des doses de départ plus faibles aux personnes âgées.
- ⊗ Il faut vérifier auprès du patient dont le RIN est déséquilibré s'il y a eu des changements dans ses habitudes de vie (consommation excessive d'alcool, cessation du tabac) ou s'il souffre de diarrhée, de vomissements, d'insuffisance hépatique ou de défaillance cardiaque.
- ⊗ Il faut toujours avoir en tête la présence d'interactions médicamenteuses ou alimentaires.
- ⊗ Chez les patients qui ont de la difficulté à respecter leur traitement, l'utilisation d'un pilulier peut s'avérer utile.