

Utilisations des Antivitamines K en pratique médicale courante

Recommandations du GEHT : année 2000

Les antivitamines K (AVK) sont les seuls traitements anticoagulants oraux utilisables en thérapeutique courante. Cinq antivitamines K sont actuellement disponibles en France:

- 2 dérivés de l'indane-dione: la phénindione (Pindione®) et la fluindione (Préviscan®)
- 3 dérivés de la coumarine: l'acénocoumarol (Sintrom®), le tiocloमारол (Apegmone®), et la warfarine (Coumadine®). Dans certains pays Européens, la phenprocoumone (Marcoumar®) à longue durée de vie, est utilisée. Les données cliniques de la littérature, depuis 20 ans, ne concernent pratiquement que la warfarine.

Le nombre de patients sous AVK n'est pas connu avec certitude. Nous avons essayé de le calculer en tenant compte des éléments suivants obtenus grâce à l'aide des laboratoires qui commercialisent ces médicaments: nombre de comprimés et boîtes vendus chaque année en France, dose moyenne quotidienne, et durée moyenne de traitement. Les calculs effectués permettent d'estimer à 580 000 le nombre de patients traités. Ces chiffres qui correspondent à 1% de la population sont en accord avec les estimations faites en Suisse et en Italie.

La fluindione est de loin l'AVK le plus prescrit (77%), devant l'acénocoumarol (16%), la warfarine ne représente que 3 à 5% des prescriptions alors qu'elle est l'antivitamine K le plus utilisé dans les pays anglo-saxons

Les indications thérapeutiques se répartissent en France de la façon suivante: les maladies cardiaques non ischémiques représentent 41% des prescriptions, les maladies thromboemboliques veineuses 14% et enfin les cardiopathies ischémiques 13%. Le reste des indications (31%) correspond à des pathologies diverses.

Quel AVK choisir et comment le prescrire ?

Le mode d'action de tous les AVK sur la coagulation est identique: ils diminuent la concentration plasmatique des facteurs vitamine K-dépendants. La vitesse d'action sur les facteurs est fonction de la demi-vie plasmatique d'élimination de chaque facteur. Pour chacun d'eux, le plateau d'équilibre est observé après 4 à 5 demi-vies: entre 1 jour pour le facteur VII dont la demi-vie est de 4 à 6 heures et 1 semaine pour le facteur II dont la demi-vie est d'environ 60 heures. L'effet antithrombotique des antivitamines K est surtout lié à leur effet sur le facteur II.

Les AVK ont une absorption intestinale complète, et se fixent à 98% aux protéines plasmatiques. La fraction libre est seule active. Leur métabolisme est essentiellement hépatique, les métabolites sont éliminés dans les urines et les selles.

Les cinq AVK disponibles ont des caractéristiques pharmacologiques différentes, résumées dans le tableau I. Pour mémoire, les caractéristiques du Marcoumar® qui n'est pas disponible en France, sont également indiquées.

Comment choisir entre dérivé de la coumarine et dérivé de l'indane-dione?

L'avantage des indane-diones par rapport aux coumariniques est d'avoir une forte affinité aux protéines, ce qui les rend moins sensibles à certaines interactions médicamenteuses. Leur inconvénient est d'être parfois incriminés dans des accidents immuno-allergiques à traduction hématologique rénale ou hépatique. L'avantage des dérivés coumariniques est leur bonne tolérance, même si les interactions médicamenteuses sont un peu plus marquées. En outre, on dispose de peu d'études internationales sur les indane-diones

Comment choisir entre AVK à demi-vie courte et AVK à demi-vie longue et comment le prescrire ?

Une distinction importante peut être faite en fonction des propriétés pharmacologiques des différents AVK. On distingue, assez arbitrairement, des antivitamines K à durée de vie courte (demi-vie d'élimination <12 heures) et à demi-vie longue (demi-vie d'élimination >24 heures). Il y a peu d'arguments pour penser qu'un AVK à demi-vie courte sera plus rapidement efficace qu'un AVK à demi-vie longue, puisque la latence d'action est surtout liée à la demi-vie des facteurs de coagulation. Par contre, le degré d'inhibition de synthèse dépend de la concentration d'AVK (et de vitamine K) présent, qui varie en fonction de la posologie et de la pharmacocinétique de chaque AVK. La posologie d'équilibre est peut-être plus rapidement trouvée avec un AVK à demi-vie courte, mais l'équilibre moins stable. Les AVK à demi-vie courte ont une concentration plasmatique variable pendant le nyctémère, ce qui entraîne une variabilité d'action. Ces variations concernent surtout les facteurs de coagulation à demi-vie courte comme le facteur VII, et peu le facteur II, ce qui a donc probablement peu de conséquences dans les faits sur l'efficacité (1). Certains proposent, du fait de la courte demi-vie de l'acénocoumarol de l'administrer en 2 prises par 24 heures, mais cette attitude n'est validée par aucune étude clinique.

La réversibilité de l'action, qui inquiète le plus les praticiens en cas de surdosage, dépend en partie de la demi-vie d'élimination du produit utilisé, mais aussi de la vitesse de renouvellement des facteurs vitamine K dépendants, donc de leur demi-vie propre, et aussi de l'importance du surdosage. Cette réversibilité n'est donc que partiellement dépendante de la demi-vie propre du médicament, l'activité prolongée du produit étant facilement neutralisée par la vitamine K1.

Au total, pour des raisons de simplification du traitement et d'amélioration de la stabilité, les AVK à demi-vie longue type Coumadine® sont souvent conseillés. Les AVK à demi-vie courte peuvent être préférés chez des patients à risque hémorragique ou à sensibilité très importante. La warfarine est l'AVK de référence, en raison de son efficacité démontrée et des nombreuses études cliniques dont elle a fait l'objet.

Quelle surveillance biologique ?

La pharmacocinétique de chaque AVK est différente d'un individu à l'autre (absorption, clairance), et varie en fonction du poids, de l'âge, du régime alimentaire (2). Ces variations rendent la surveillance biologique du traitement indispensable, toutes les 4 semaines au minimum, même chez un individu correctement équilibré. Ce contrôle doit être plus rapproché en début de traitement, en cas de trouble digestif, ou lors de l'introduction d'un nouveau médicament, ou en cas d'anticoagulation instable.

Le temps de Quick (TQ) exprimé en INR (International Normalized Ratio) est le meilleur test pour surveiller les traitements par AVK. Le TQ est sensible à la diminution de 3 des 4 facteurs vitamine K dépendants, le VII, le X et le II. L'expression du temps de Quick en "taux de prothrombine" (TP) doit être abandonnée pour la surveillance des AVK. En effet, toutes les thromboplastines n'ont pas la même sensibilité à la diminution des facteurs vitamine K-dépendants. L'amélioration de l'expression du temps de Quick a été obtenue grâce à l'expression du rapport (TQ malade / TQ témoin) en INR (International Normalized Ratio). L'INR est le rapport (TQ malade / TQ témoin) élevé à la puissance ISI (International Sensitivity Index). L'ISI est une mesure de la sensibilité d'un réactif donné à la diminution des facteurs vitamine K dépendant. Il est d'autant plus élevé que la thromboplastine est moins sensible. Cette nouvelle expression en INR a permis une meilleure reproductibilité inter-laboratoire ainsi qu'une amélioration du rapport bénéfique/risque des traitements AVK.

Dans les années 80, les thromboplastines disponibles sur le marché avaient un ISI compris entre 1,4 et 2,8 . Actuellement les thromboplastines peu sensibles (ISI proche de 2) sont moins nombreuses sur le marché que les thromboplastines sensibles (ISI proche de 1).

Difficultés rencontrées avec l'INR

Bien que l'INR soit un progrès important dans la surveillance des AVK, il persiste un certain nombre de problèmes. Les principaux figurent en encadré

Standardisation de l'expression du TQ chez les patients sous AVK: problèmes persistants

- Manque de fiabilité de l'INR en début de traitement. Dans cette circonstance, l'expression en INR est malgré tout préférable au TP.
- L'ISI est variable en fonction de l'instrument utilisé pour déterminer le temps de Quick (3). En outre, l'ISI indiqué par les fabricants pour chaque lot est parfois incorrect. La procédure d'utilisation des plasmas lyophilisés et calibrés en INR peut permettre d'améliorer les résultats.
- Un élément important pour la précision de l'INR est la valeur du TQ témoin, qui est le dénominateur de l'INR. Il doit être recalculé, avec l'instrument utilisé par le laboratoire pour chaque nouveau lot.
- Manque d'uniformisation de la concentration de citrate. En France, la concentration habituelle de citrate est de 3,8% (0,129 M), alors qu'une concentration de 3,2% (0,109 M) est utilisée dans d'autres pays. L'ISI des thromboplastines est calibré avec des plasmas à 0,109M. C'est la raison pour laquelle, dans ses recommandations sur les variables pré-analytiques, le GEHT a proposé l'utilisation d'une concentration à 0,109 M (4).
- Chez les sujets qui présentent un anticoagulant de type lupique, le TQ pourrait être perturbé par l'inhibiteur. Ceci serait en fait rare.
- Enfin, il faut rappeler que l'utilisation, pour remplacer le calcul d'INR, d'abaques permettant de passer du TP (%) en INR expose à un risque d'erreur: ces abaques ne sont pas toujours modifiées selon les lots de réactifs utilisés.

Même s'il persiste des points qui appellent à la vigilance dans l'utilisation de l'INR pour la surveillance des AVK, il ne faut pas perdre de vue que ces efforts de standardisation ont permis d'améliorer le rapport bénéfice/risque du traitement et de réaliser les études cliniques qui définissent une zone thérapeutique appropriée à chaque pathologie.

Intérêt de l'autocontrôle de l'INR avec des appareils de biologie dédiés

Le développement de petits appareils portatifs permettant de réaliser un INR sur sang capillaire par le patient à domicile ou dans des centres de soin incite à envisager une surveillance biologique du traitement AVK par le patient lui-même. Ce type de mesure sur sang capillaire donne des résultats proches de ceux du plasma issu du sang veineux pour un large éventail d'hématocrites (23 à 54%). Plusieurs types d'appareils ont été étudiés. Le coefficient de variation des mesures obtenues (3 à 6%) et leur coefficient de corrélation avec les INR réalisés en laboratoire sont acceptables (2). Cependant, ces appareils peuvent poser les mêmes problèmes que l'INR en laboratoire. Les améliorations apportées à ces appareils en font des outils intéressants, déjà très utilisés dans de nombreux pays européens. Dans l'état actuel de la législation française, les analyses réalisées sur ces appareils ne peuvent être validées et donner lieu à un remboursement que si elles sont faites par un biologiste et dans un laboratoire, ce qui en

réduit l'intérêt. Pourtant, ce type de surveillance est préféré par la majorité des patients, et il aboutirait à un contrôle de l'anticoagulation plus efficace et plus sûr que la surveillance classique assurée par le praticien aidé des tests du laboratoire de proximité (5,6).

La plus grande attention doit donc être portée au développement de ces techniques nouvelles, qui pourraient s'intégrer dans une modification de la prise en charge des traitements anticoagulants.

Comment commencer un traitement AVK et comment l'arrêter ?

Début de traitement

Il est habituellement préconisé de commencer le traitement en utilisant la posologie moyenne d'équilibre (chez l'adulte : 5 mg de warfarine, 20 mg de fluindione ou 3 à 4 mg d'acénocoumarol). L'utilisation d'une " dose de charge " (1,5 à 2 fois la posologie habituelle quotidienne: 7,5 mg à 10 mg de warfarine, 40 mg de fluindione, 6 mg d'acénocoumarol) les premiers jours de traitement (avec suivi quotidien de l'INR) réduit ce délai, mais comporte 2 risques: un risque de surdosage et d'hémorragie chez les sujets âgés ou sensibles, et un risque d'induire un pic d'hypercoagulabilité en raison d'une chute brutale de la protéine C pendant les 36 premières heures (7).

De façon générale, et surtout si un effet anticoagulant rapide est souhaité (thrombose évolutive, haut risque de complication embolique), un traitement par héparine doit être administré simultanément. L'héparine ne sera arrêtée que lorsque 2 INR consécutifs à 24 heures d'intervalle sont dans la zone thérapeutique. Il est par contre recommandé pour les thromboses évolutives, de maintenir l'héparinothérapie pendant 5 jours lors du relais AVK, même si l'INR est rapidement supérieur à 2. L'introduction d'un traitement AVK sans couverture par l'héparine pendant les premiers jours n'est envisageable que dans quelques cas (fibrillation auriculaire stable).

Les contrôles d'INR doivent être réalisés tous les jours jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique sur 2 contrôles consécutifs. Les contrôles d'INR seront dès lors faits 2 à 3 fois par semaine pendant les 2-3 premières semaines, puis espacés jusqu'à 1 fois par mois au maximum. Si un ajustement est nécessaire, les INR doivent être de nouveau faits de façon rapprochée jusqu'à stabilisation. Il en est de même en cas de maladie intercurrente ou d'introduction d'un nouveau médicament.

Des protocoles de début de traitement permettant de guider le prescripteur dans l'adaptation de posologie ont été proposés.

Lors du traitement des thromboses veineuses, l'introduction des AVK en relais des héparines est habituellement très précoce (J1 ou J2), ce qui réduit le risque de TIH et la durée d'hospitalisation. Ce relais précoce n'est cependant pas validé pour les thromboses ilio-fémorales massives ni les embolies pulmonaires graves.

Arrêt des AVK

L'arrêt des AVK peut être fait brutalement ou progressivement sur 3 à 4 semaines. L'intérêt théorique d'un arrêt progressif est de limiter un éventuel effet "rebond" d'hypercoagulabilité soupçonné dans certaines études sur des tests biologiques, mais jamais démontré cliniquement. Cet arrêt progressif ne saurait donc être recommandé systématiquement. Le vrai problème est plus probablement de définir à quel moment arrêter les AVK chez un patient donné.

Comment prescrire les AVK aux âges extrêmes : enfants et sujets âgés?

- Enfants

Encore aujourd'hui, et en l'absence des résultats des études internationales en cours, les recommandations concernant l'utilisation des AVK (ou des autres molécules antithrombotiques) en pédiatrie sont extrapolées des recommandations chez l'adulte (8). Malgré l'absence d'études spécifiques en pédiatrie, l'INR optimal préconisé chez l'enfant paraît être compris entre 2 et 3 pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse, et entre 2,5 et 3,5 en cas de valve cardiaque mécanique. Néanmoins, en raison du risque hémorragique potentiel, la prescription d'AVK doit être limitée au maximum pendant le premier mois de vie, qui est caractérisé par un statut particulier vis-à-vis de la vitamine K: les taux "physiologiques" des facteurs vitamine K-dépendants peuvent être voisins de ceux d'un adulte traité par les AVK. La prescription et le suivi d'héparinothérapie s'avèrent plus faciles à contrôler à cet âge.

Il est à noter que les doses d'AVK nécessaires pour obtenir un certain degré d'anticoagulation diffèrent selon l'âge de l'enfant. Les mentions légales des différents AVK disponibles en France ne donnent pas de posologie spécifique pour l'enfant, ni même de posologie en fonction du poids. Pour la warfarine, les doses rapportées au poids sont habituellement plus élevées que celles nécessaires chez l'adulte: à titre d'exemple, pour obtenir un INR entre 2,0 et 3,0, une posologie moyenne de 0,32 mg/kg de warfarine est nécessaire chez le nourrisson, contre 0,09 mg/kg chez l'adolescent (chez l'adulte: 0,04 - 0,08 mg/kg).

La fréquence de surveillance est plus importante que chez l'adulte, et seulement 10-20% des enfants peuvent être correctement équilibrés par une surveillance mensuelle, la fréquence moyenne de surveillance chez l'enfant se situerait vers une fois par semaine.

- Sujets âgés :

Les AVK ne sont pas contre-indiqués chez le sujet âgé, d'autant que le risque de thrombose augmente avec l'âge. Cependant, certaines études ont aussi montré une augmentation du risque hémorragique qui serait multiplié par un facteur 2. Cette augmentation peut-être liée à l'âge lui-même, aux pathologies associées ou aux médicaments qui sont fréquemment associés chez ces patients. De plus, il existerait chez

les sujets de plus de 70 ans, une augmentation de sensibilité aux AVK liée à une réduction de la clairance métabolique (9). Ceci conduit, pour éviter tout risque de surdosage, à la double recommandation d'une zone thérapeutique la plus faible possible et d'une surveillance plus régulière que chez l'adulte (10).

Prescription des AVK chez la femme: grossesse, allaitement, pilule

Grossesse :

Les risques liés à la prise d'AVK pendant la grossesse concernent essentiellement l'embryon et le fœtus, les complications maternelles étant très rares (11). Les AVK peuvent avoir un effet tératogène. De plus, ils franchissent la barrière placentaire (contrairement à l'héparine). Ils pourraient donc entraîner des complications hémorragiques chez le fœtus.

Pour le risque tératogène, divers embryopathies ont été attribuées aux AVK, essentiellement lorsqu'ils sont administrés entre la 6ème et la 12ème semaine de grossesse: malformations graves associant à des degrés diverses une hypoplasie nasale, des épiphyses ponctuées, un syndrome d'asplénie, des anomalies du système nerveux central, microcéphalie, hydrocéphalie et atrophie optique. Il est par contre difficile d'apprécier la fréquence de ces complications: les chiffres les plus pessimistes font état de près de 30% des cas d'embryopathies. Les études ultérieures ont conduit à minimiser ce risque, estimé inférieur à 5% (12). En fait il semble que les AVK n'aient pas d'action délétère pendant les 6 premières semaines de grossesse, le risque tératogène étant maximum pendant les 6 semaines suivantes.

Le risque hémorragique foetal au 3ème trimestre est lié à une hypocoagulabilité excessive responsable d'anomalies cérébrales, très rares et de mort foetales in utero. Ce risque pourrait en fait être lié à un surdosage en AVK.

Les pratiques habituelles consistent donc à éviter le traitement AVK pendant le 1er trimestre (11,12).

Allaitement :

Les mentions légales des AVK en France considèrent que l'allaitement maternel est une contre-indication aux AVK. Pourtant, il a été montré que la warfarine n'était pas éliminée sous forme active dans le lait, et aucune modification des paramètres de l'hémostase n'a été observée chez le nourrisson allaité par une mère sous warfarine (13). Les opinions sont donc divergentes: le document de consensus nord-américain (2) considère que l'allaitement n'est pas une contre-indication à la warfarine. Cette notion

est importante pour prendre une décision propre à chaque cas. Une alternative possible, suggérée dans certains pays voisins pour les femmes allaitant pendant un traitement sous acénocoumarol consiste à administrer au nourrisson 1 mg de vitamine K1 par semaine à titre préventif.

Contraceptifs oraux et traitements oestrogéniques:

Les contraceptifs oraux ne constituent pas une contre-indication. Compte tenu de l'action tératogène des AVK (contre-indiqués pendant la phase d'organogenèse: 6ème-12ème semaine), il est indispensable d'assurer une contraception efficace chez la femme en âge de procréer chez qui un traitement par AVK est prescrit, y compris lorsqu'elle a des antécédents de maladie thrombo-embolique. En dehors d'une éventuelle action antagoniste des oestroprogestatifs sur l'activité anticoagulante des AVK, l'utilisation des AVK ne paraît pas poser de problèmes particuliers. Lors de traitement hormonal substitutif, l'effet de l'oestrogène sur la sensibilité aux AVK serait différente en fonction de la voie d'administration de l'oestrogène (14).

Que faire en cas de surdosage en AVK et/ou d'hémorragie?

On regroupe sous le terme de "surdosage", tous les cas où l'INR est excessif (en pratique supérieur à 6). L'attitude sera différente selon l'existence ou non de signes hémorragiques et devra être modulée en fonction des risques propres au patient.

- Absence de manifestations hémorragiques: l'interruption du traitement pendant 24h à 72h suffit. Le traitement sera repris à une posologie inférieure (exemple: arrêt du traitement avec INR tous les jours: lorsque l'INR est inférieur à 5, reprise de l'AVK à dose réduite de 25%). Si le surdosage est plus important, ou si l'estimation du risque hémorragique lié au sujet paraît plus élevée, l'administration de vitamine K1 à faible dose est possible. Les faibles doses (1 à 2mg per os) sont en général suffisantes (15), et préférables pour éviter le risque ultérieur de résistance aux AVK. Le but est là encore d'atteindre un INR inférieur à 5. La voie injectable, IV ou S/C, offre dans ce cas peu d'intérêt: elle ne permet que de gagner quelques heures pour l'objectif biologique souhaité (15-17).

- Présence de manifestations hémorragiques: la conduite à tenir dépend de l'importance de l'hémorragie, du degré d'urgence et de l'INR. Pour des saignements mineurs, les mêmes recommandations que précédemment peuvent être faites, la vitamine K1 IV (2 à 5 mg) permettant de corriger plus vite l'INR. En revanche, si la gravité ou la localisation du syndrome hémorragique le justifie, il peut être nécessaire de corriger très rapidement la coagulation et d'administrer la fraction PPSB (Kaskadil®) avec des doses

qui en fonction de l'INR seront de 10 à 20 UI/Kg du facteur IX contenu dans le concentré, ou à défaut, du plasma frais congelé, viro-atténué ou sécurisé (17-19).

Ces attitudes sont résumées dans le tableau II.

- Chez l'enfant (8), la démarche est la même. Les doses peuvent être différentes:

En l'absence de manifestations hémorragiques, ou lorsque les signes hémorragiques n'engagent pas le pronostic vital chez un enfant pour lequel le traitement AVK doit être poursuivi: vitamine K1 (0,5 à 2,0 mg selon le poids et l'INR) per os, ou éventuellement SC ou IV. La voie IM est contre-indiquée. Des doses plus fortes de vitamine K1 peuvent être données (2 à 5 mg) si le traitement ne doit pas être poursuivi.

En présence de manifestations hémorragiques n'engageant pas le pronostic vital, la même attitude peut être proposée. En cas d'hémorragie plus importante ou grave, il est possible de corriger immédiatement l'anomalie de coagulation en associant du PPSB plutôt que du PFC: le faible volume de PPSB nécessaire le rend plus commode à utiliser chez l'enfant. La vitamine K1 peut aussi être utilisée en IV: 5 mg en perfusion lente sur 10-20 minutes (8).

Quels médicaments peut-on prescrire à un patient sous AVK?

Les interactions médicamenteuses sont une des causes principales de déséquilibre ou d'accident chez les patients sous AVK, mais il est impossible pour le praticien de se souvenir de toutes les interactions possibles entre médicaments et AVK. La règle de base est qu'une modification du niveau d'anticoagulation est possible a) lors de toute introduction d'un nouveau médicament, b) lors de la modification de posologie d'un médicament et c) à l'arrêt d'un médicament associé aux AVK. Il est alors impératif d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR de façon à ajuster la dose. Il faut également se souvenir que ces interactions sont variables d'un individu à l'autre (facteurs génétiques, état clinique et alimentation principalement) et donc qu'un même médicament aura des effets différents sur l'INR de chaque patient.

Les mécanismes d'interaction entre médicaments et antivitamines K sont complexes et variés. Certains médicaments dits potentialisateurs augmentent l'effet des AVK. Les plus dangereux sont ceux qui modifient la liaison de l'AVK avec les protéines plasmatiques (miconazole par exemple). Ils sont en général contre-indiqués en raison du risque hémorragique immédiat. D'autres sont inhibiteurs : il faudra alors des doses plus grandes d'AVK pour atteindre le niveau d'anticoagulation désiré. Certains considèrent qu'il y a interférence pharmacologique avec le traitement anticoagulant oral lorsque, en l'absence de cause évidente de variation, la prise du médicament ou son interruption entraîne une élévation de l'INR au-dessus de 5, ou bien lorsque le médicament induit une modification des doses d'anticoagulation prescrites supérieure à 20%, chez un patient compliant correctement équilibré, c'est-à-dire dont les valeurs d'INR sont situées dans les zones thérapeutiques, cela à trois dosages successifs (17). Parmi les médicaments qui augmentent le risque hémorragique au cours du traitement par AVK,

certains ont une activité inhibitrice directe sur l'hémostase primaire (anti-inflammatoires non stéroïdiens, antiplaquettaires). Le tableau III mentionne quelques médicaments fréquemment incriminés, bien que pour certains la démonstration de causalité ne soit pas toujours bien établie. La liste n'étant pas exhaustive, il faut absolument considérer que tout médicament peut interférer avec les AVK jusqu'à preuve du contraire. Lors de l'introduction d'un médicament chez un patient sous AVK peut aussi se poser la question de l'effet de l'AVK sur le médicament lui-même et celle de l'intérêt ou non de modifier la dose d'AVK pour des traitements courts. Certains considèrent que la dose d'AVK ne doit être modifiée que pour des traitements associés de plus de 5 jours (20)

En cas de fièvre ou de douleurs, bien qu'une possible interférence ait été évoquée, l'administration de paracétamol nous semble parfaitement possible, ceci sous réserve de contrôles plus rapprochés de l'INR. En cas d'anticoagulation mal contrôlée, il faudra aussi vérifier avec le patient la prise potentielle de médicaments délivrés sans ordonnance.

Un problème particulier doit être évoqué: l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le risque est double: majoration par les AVK du risque hémorragique gastrique des AINS, et risque de potentialisation des AVK par l'AINS. Ceci conduit, théoriquement, à contre-indiquer les AINS chez un patient sous AVK. Néanmoins, bien que les AINS soient théoriquement contre-indiqués chez les patients sous AVK, il est parfois difficile de se passer de tels produits (rhumatismes inflammatoires sévères, douleurs rebelles). La Fédération des cliniques d'anticoagulant Italiennes propose pour cette raison d'utiliser l'ibuprofène à toxicité gastrique faible (17). Le risque de potentialisation par interaction métabolique, bien décrit avec la phénylbutazone, n'existerait pas avec le naproxène (2). En fonction des circonstances, ces 2 types de produit peuvent être utilisés, avec prudence et surveillance clinique et biologique rapprochées. Par contre l'aspirine, du fait de son effet anti-agrégant, doit en dehors de protocoles bien précis être évitée, d'autant qu'aux doses nécessaires pour obtenir un effet anti-inflammatoire (2 à 3 grammes/j), elle est plus gastrotoxique que les autres AINS. Rappelons enfin que les protecteurs gastriques peuvent eux aussi interférer avec les AVK.

Un patient sous AVK doit-il modifier son alimentation ou son mode de vie?

Vitamine K et régime alimentaire

Un régime alimentaire normal apporte 300 à 500 µg par jour de vitamine K, ce qui est largement au-dessus des besoins minimums (apport quotidien de 1 µg par kilo et par jour). Certains aliments (par exemple brocolis, chou, épinards, fenouil, laitue, foie) ont une teneur particulièrement élevée en vitamine K. Un relevé détaillé du contenu des aliments en vitamine K peut être trouvé sur internet (<http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp>). La consommation accrue des légumes frais au printemps et en été expliquent probablement en partie les variations saisonnières de l'anticoagulation, les INR étant plus bas à ces époques de l'année.

D'une manière générale, il est important d'expliquer au patient qu'un régime alimentaire équilibré doit être respecté, sans pour autant qu'il ne soit nécessaire de lui donner une longue liste d'aliments avec leur teneur par 100 g en vitamines K. En cas d'INR mal contrôlés, il conviendra alors de faire une anamnèse alimentaire détaillée (ainsi que de certains "suppléments vitaminiques" contenant de la vitamine K) pour préciser les écarts à éviter et, au besoin, de faire suivre au patient un régime alimentaire dont la teneur en vitamine K est connue.

Habitudes et style de vie

La qualité de vie des patients qui suivent un traitement par AVK n'est pas modifiée de manière significative. En effet, hormis certaines activités physiques (par exemple les sports de combat), il n'y a pas lieu de changer de style de vie si celui-ci est adéquat (danger de l'alcoolisme chronique ou aigu en particulier). La prise d'AVK donne parfois lieu à des restrictions pour le travail (travail sur échafaudage, manutention d'objets lourds, etc...). Ces interdits sont souvent excessifs et parfois pénalisants pour le patient et son insertion sociale (ou sa réinsertion après une longue maladie). L'état pathologique sous-jacent doit par contre être pris en compte. Il en va de même des activités sportives qui, pour la plupart, ne sont pas contre-indiquées, même si le simple bon sens conduit à éviter les sports de combat et ceux avec contacts traumatiques fréquents. Pour les voyages, le problème tient plus aux conséquences du voyage qu'à ses conditions propres: les changements de rythme de vie et décalages horaires peuvent être source de confusion dans les médicaments absorbés. De plus les modifications alimentaires et leurs conséquences (troubles du transit) sont un facteur de déséquilibre supplémentaire qui devrait, théoriquement, conduire à rapprocher la surveillance, ce qui n'est parfois guère possible dans des contrées éloignées. Par contre, il est intéressant de noter l'universalité de l'INR qui a résolu bien des problèmes rencontrés par les patients en déplacement. Les voyages en avion ne sont pas contre-indiqués, mais les AVK sont une contre-indication à la délivrance du brevet de pilotage d'avion.

AVK et maladies

Certaines circonstances pathologiques (par exemple fièvre, hypo- ou hyperthyroïdie, maladies hépatiques, diarrhées, vomissements) peuvent modifier la réponse aux AVK. Le déséquilibre peut être aggravé par les médicaments prescrits (antibiotiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires, traitements hormonaux), ce qui nécessite une surveillance rapprochée. Dans des cas de malnutrition, de régimes hypocaloriques, de maladies des voies biliaires, de stéatorrhées ou encore d'alimentation parentérale, un apport insuffisant de vitamines K peut faire diminuer les doses d'AVK administrées. D'une manière générale, devant toute modification de l'état clinique, il conviendra d'augmenter la fréquence des contrôles biologiques. Inversement, un déséquilibre inexplicé doit inciter à rechercher entre autres causes, une pathologie intercurrente.

Quelle attitude proposer pour un geste chirurgical chez un patient sous AVK?

La conduite à tenir devant l'éventualité d'une intervention chirurgicale chez un patient traité par antivitamines K doit tenir compte de l'évaluation comparée de deux risques: risque d'accident thromboembolique en cas d'arrêt, même court, du traitement par antivitamines K (21-23) et risque hémorragique per ou post opératoire en cas de poursuite du traitement par antivitamines K ou de substitution par un traitement héparinique.

- risque thrombo-embolique: la plupart des actes chirurgicaux induisent un risque thrombo-embolique veineux, alors qu'ils ont peu d'effet sur le risque artériel. Un patient chez lequel un traitement antivitamine K est interrompu revient à un niveau normal de coagulation en environ 3 à 4 jours. Pendant cette période, son risque thrombotique artériel ou veineux rejoint le risque estimé en l'absence d'anticoagulation. Après le geste chirurgical, la reprise du traitement antivitamine K permet d'obtenir en 3 à 4 jours un INR au dessus de 2.

Ainsi, pour un patient porteur de valves mécaniques, le risque de thrombose, en l'absence de traitement, est estimé à 8%. Pour un patient en fibrillation auriculaire, le risque d'embolie systémique est de 4,5 % par an (23). Ce risque augmente avec l'âge, en cas d'antécédents d'embolie cérébrale, ou lorsque la FA survient sur valvulopathie mitrale rhumatismale ou prothèse valvulaire. Tenant compte de ces données, en cas de FA sans facteur de risque supplémentaire, Kearon et Hirsh (21) recommandent l'arrêt momentané du traitement anticoagulant oral, sans relais. Pendant une période très courte le patient rejoint donc ce risque constaté en l'absence de traitement, estimé à 4,5% d'accidents par an. Dans certains cas néanmoins, (patients ayant un antécédent de thrombose artérielle récente, patients ayant un ou plusieurs des facteurs de risque supplémentaires décrits ci-dessus), un relais par héparine intraveineuse dès l'arrêt du traitement antivitamine K, peut être proposé. Cette attitude ne fait pas l'objet d'un consensus vrai.

Pour un épisode thrombo-embolique veineux récent (moins de 3 mois), le risque de récurrence en l'absence de traitement est de 50%. Il est maximum pendant le premier mois suivant la thrombose. Cette période du premier mois justifie un relais préopératoire AVK-héparine (24). Sinon, en l'absence de facteurs majeurs de risque thrombo-embolique, là encore l'arrêt simple des AVK 3 à 4 jours avant l'intervention suffit. Chez les patients sous traitement anticoagulant au long cours pour thrombophilie, l'arrêt des AVK 3 à 4 jours avant l'intervention sans traitement héparinique est possible. La couverture du risque thrombotique post opératoire relève d'un traitement antithrombotique par HBPM, ou éventuellement héparine non fractionnée, relayés par les AVK. Si un relais AVK précoce est souhaité, il est possible de les faire reprendre la veille ou le soir de l'intervention. L'héparinothérapie post opératoire est alors poursuivie tant que l'INR reste inférieur à 2.

- risque hémorragique: plusieurs travaux ont montré que l'acte chirurgical peut être effectué sans augmentation du risque hémorragique, dès lors que l'INR est inférieur à 1,5 (21, 22). En fait, chaque chirurgie a sa spécificité quand au risque hémorragique. Les paramètres déterminants pour le choix de la stratégie sont la possibilité d'un geste hémostatique local (compression par exemple), les conséquences possibles

d'éventuelles hémorragies et le risque opératoire propre au geste envisagé. Ainsi, en neurochirurgie où le risque de saignement est élevé et les conséquences graves, il semble qu'une période sans anticoagulant soit préférable (20). Par contre, en chirurgie cardiaque, il a été montré qu'un traitement préalable par warfarine n'augmentait pas le risque hémorragique chez les patients recevant en cours d'intervention de l'aprotinine (24). En fait, dans la plupart des chirurgies, le risque hémorragique per ou post opératoire est difficilement prévisible. Néanmoins, on peut considérer que pour les gestes où une hémostase locale est réalisable, à l'aide de compression, d'antifibrinolytiques, ou de colles biologiques, il est possible de poursuivre le traitement par antivitamines K sans modifier la dose. Ceci s'applique aux ponctions ou cathétérismes de veines superficielles ou d'artères, ponction sternale ou biopsie cutanée, petite chirurgie cutanée, ou biopsie de muqueuse aisément accessible et explorable (cavité orale, vagin), aux examens endoscopiques et aux extractions dentaires simples. Pour la chirurgie ophtalmologique, certains considèrent que la phako-exérèse peut être effectuée sans arrêt de traitement anticoagulant à condition que l'anesthésie soit locale ou générale. Par contre, si une anesthésie rétro ou péri bulbaire est nécessaire, l'arrêt du traitement anticoagulant s'impose (17).

Attitudes possibles:

Au total donc, plusieurs attitudes sont possibles et doivent être discutées en fonction du risque thrombotique propre au patient et du risque hémorragique :

- poursuite du traitement anticoagulant oral avec maintien de l'INR dans la zone thérapeutique habituel (2 à 3) et gestes d'hémostase locale. Exemple: extraction dentaire, biopsies cutanées ou de lésions superficielles, gestes peu invasifs
- interruption du traitement AVK 3 à 4 jours avant l'intervention sous surveillance de l'INR; intervention lorsque l'INR est inférieur à 1,5 puis reprise du traitement antivitamine K en post opératoire sous couvert, éventuellement, d'une héparinothérapie tant que l'INR est inférieur à 2. En cas d'urgence, ou si l'INR souhaité reste supérieur à 2 la veille de l'intervention, la prise de vitamine K1 (1mg PO, SC ou IV) permet d'obtenir dès le lendemain un INR inférieur à 1,8 (21). Cette attitude est possible pour la chirurgie abdominale, voire orthopédique, mais s'expose souvent aux réticences du chirurgien ou de l'anesthésiste. Il est par contre inutile, voire néfaste de donner de fortes doses de vitamine K (25)

Dans le cas d'une situation d'urgence grave nécessitant un geste opératoire rapide, l'utilisation du PPSB paraît licite. Le calcul des posologies tient compte du fait que 1 U/kg de facteur IX diminuent en moyenne l'INR de 0,15 (augmente le TP de 1,5%).

- Dans certains cas à risque thrombotique élevé: arrêt de l'AVK en surveillant l'INR, et héparinothérapie IV ou S/C dès que l'INR est inférieur à 2. L'intervention pourra être réalisée une interruption de l'héparine de 4 heures (HNF) à 12 heures (HBPM). L'héparine intra-veineuse est reprise très rapidement après le geste chirurgical et poursuivie jusqu'à obtention sous antivitamine K d'un INR supérieur à 2. Cette stratégie s'appliquera en cas, par exemple, d'accident thrombotique, veineux ou artériel, récents (moins d'un mois). Elle est en fait aussi souvent utilisée pour la chirurgie abdominale ou orthopédique.

- Une autre attitude est parfois proposée par les praticiens utilisant le Marcoumar® : elle consiste à poursuivre le traitement en prescrivant de faibles doses de vitamine K.

Que faire en cas de résistance aux antivitamines K?

Le terme de "résistance aux antivitamines K" recouvre plusieurs entités qui sont résumées dans le tableau IV:

1 - Résistance biologique: elle peut être définie comme la difficulté ou l'impossibilité d'obtenir une hypocoagulabilité malgré des doses d'antivitamine K supérieures aux doses usuelles. On le voit, cette notion est assez floue. Elle dépend du type d'antivitamines K utilisés. En pratique, le médecin s'inquiète lorsqu'il est au double des doses habituelles. Avant d'augmenter encore les doses, le médecin devra rechercher les causes classiques de résistance secondaire, qui relève de trois mécanismes (26):

- concentration sérique insuffisante du médicament (rare): une question est de savoir si le patient prend correctement son traitement aux doses indiquées (27). Le problème ici relève de l'éducation des patients. Une autre cause possible serait un défaut d'absorption du médicament. Ceci peut, théoriquement, se voir dans certaines maladies digestives. En fait, les pathologies digestives ont un effet double : elles peuvent effectivement gêner l'absorption du médicament, mais elles modifient aussi l'absorption de vitamine K, induisant une hypersensibilité aux AVK. Il est donc rare qu'une maladie digestive soit à l'origine d'une résistance aux antivitamines K.

- excès de vitamine K dans l'organisme. Cet excès peut être la conséquence d'un traitement par vitamine K1, habituellement connue du médecin car les médicaments polyvitaminiques distribués en France ne contiennent pas de vitamine K, ou d'un apport excessif de vitamine K par l'alimentation. Des cas de résistance vraie aux AVK ont été décrits lors de régimes très déséquilibrés: excès de brocolis, de chou ou d'autres végétaux riches en vitamine K ou lors de diètes ou d'alimentation parentérale. Une enquête alimentaire peut donc être utile dans les cas de résistance. Certains "suppléments vitaminiques, non médicamenteux, contiennent de la vitamine K1.

- interactions médicamenteuses. Le problème des interactions a déjà été évoqué. Ces médicaments inhibiteurs doivent être recherchés avec soin à l'interrogatoire, qui en fera préciser le mode d'administration car celui-ci peut influencer sur l'effet biologique (14). L'association d'antivitamines K à de tels médicaments n'est pas une contre indication. Elle oblige à augmenter les doses d'antivitamines K pour obtenir l'hypocoagulabilité.

Conduite à tenir devant une résistance biologique:

- s'assurer, en collaboration avec le biologiste que les recommandations de bonne pratique de laboratoire sont respectées, avec une attention particulière aux variables pré-analytiques (4)
- chercher si l'un des 3 mécanismes ci-dessus est en cause
- il est habituellement possible d'augmenter sous surveillance rapprochée, jusqu'à 3 fois les doses, soit pour Pindione®, 150 mg, pour Préviscan® 60 mg, pour Sintrom®, 12 mg, pour Apegmone® 12 mg et, pour Coumadine® 12 à 14mg.
- au delà de ces doses, ou avant pour des patients considérés à risque, il est préférable de s'adresser à un centre spécialisé: des cas exceptionnels de résistance constitutionnelle aux AVK ont été décrits.

2 - Résistance clinique: persistance ou récurrence d'un accident thrombotique malgré un traitement antivitamine K bien équilibré. Il s'agit en général de cas où l'on assiste à une évolution thrombotique, ou une récurrence, malgré un traitement antivitamine K bien conduit et une hypocoagulabilité, appréciée sur l'INR, conforme aux recommandations. Avant de parler d'échec des antivitamines K, ou de faire une recherche de cancer, il faut évaluer la réalité de l'hypocoagulabilité:

- quel était l'INR (ou le dernier INR connu) lors de l'accident thrombotique?
- l'INR est-il applicable chez le patient?

Certains patients ont des anomalies de l'hémostase qui rendent l'INR difficilement interprétable: lupus anticoagulant et/ou anticorps antiphospholipides; déficits en facteur de coagulation, en particulier déficits acquis ou congénitaux en facteur VII, X, V, II, mais aussi anomalies du fibrinogène: afibrinogénémies, dysfibrinogénémies, hypofibrinogénémies.

- les contraintes pré-analytiques ont-elles été respectées? (4). Les erreurs les plus fréquentes sont liées aux conditions de conservation et transfert du prélèvement (délai, température), ou aux modifications du ratio plasma/anticoagulant: tube mal rempli, patient polyglobulique.

Quel INR dans les différentes pathologies?

L'INR a simplifié la surveillance des traitements par antivitamine K. Un consensus existe dans les grandes pathologies sur les zones thérapeutiques souhaitables. Dans la plupart des indications, un INR compris entre 2 et 3 est recommandé (2,17,28). Les exceptions concernent l'anticoagulation de prothèse valvulaire cardiaque utilisant des valves mécaniques, certaines indications lors de l'infarctus du myocarde et la prévention des thromboses chez les patients porteurs de syndrome des antiphospholipides où un INR

compris entre 2,5 et 3,5 est recommandé (2) voire pour certains un INR entre 3 et 4,5 (tableau III)

La description d'une zone thérapeutique (exemple : INR compris entre 2 et 3) peut avantageusement être remplacée par la notion de valeur cible: ex 2,5 (20). La zone considérée comme souhaitable est alors peu différente mais l'absence de chiffre seuil permet d'éviter les variations trop fréquentes de doses d'antivitamine K pour des valeurs dépassant de 0,1 à 0,2 les valeurs extrêmes d'INR prévues.

Quelle durée de traitement?

La durée du traitement dépend de l'indication.

- En pathologie cardiaque, en dehors de l'infarctus, les antivitamines K sont prescrits au long cours, voire à vie: c'est le cas des valvulopathies, de la fibrillation auriculaire persistante, de la cardiomyopathie dilatée (2,17).

Dans les thromboses endo-cavitaires, le traitement est prescrit tant que le thrombus est détectable (2).

Pour l'infarctus du myocarde, la durée de traitement dépend de l'indication : les antivitamines K peuvent être prescrits soit en prévention de thrombose veineuse et la durée de traitement est alors habituellement courte (2-3 mois) soit dans l'optique, contestée dans la littérature, d'une réduction de risque de récurrence ou de mortalité. Les antivitamines K sont alors prescrits au long cours.

Pour les prothèses valvulaires, le maintien des patients à vie sous antivitamines K est recommandé dans les prothèses mécaniques. Par contre, lorsque les patients sont porteurs de prothèse biologique, les traitements antivitamines K sont habituellement courts (2 à 3 mois).

- Lors des thromboses artérielles récurrentes, le traitement est prescrit au long cours.

- En matière de thromboses veineuses, diverses attitudes sont possibles, les durées de traitement pouvant aller de 6 semaines à des durées très longues ("à vie").

Les critères permettant le choix de la durée de traitement sont les suivants : localisation de la thrombose, circonstance de la thrombose, histoire clinique, contexte.

- localisation : la notion de thrombose distale ou proximale doit intervenir dans le choix.

. Pour les thromboses proximales, on dispose dans la littérature d'au moins deux études. L'étude de Levine et coll. (29) comparait 2 durées de traitement: à trois mois, le risque de récurrence était de 0,9 % pour les traitements de 3 mois contre 8,6% pour les

traitements de 4 semaines. Des conclusions similaires peuvent être tirées de l'étude de Schulman et coll. (30) qui trouvaient un risque de récurrence de 9,5% chez les patients traités pendant deux ans contre 18,5% pour ceux traités 6 semaines, avec des récurrences plus fréquentes à l'arrêt du traitement dans ce dernier groupe. Ces études incitent donc à des durées de traitement prolongées (3 à 6 mois). Cette attitude pourrait être confortée si une meilleure prise en charge des patients permettait de réduire le risque hémorragique.

. Pour les thromboses distales, se pose tout d'abord la question de l'indication du traitement : les thromboses donnent rarement d'embolie pulmonaire ; par contre elles peuvent s'étendre vers les veines poplitées ou les veines fémorales puis engendrer des embolies. Il est donc possible de proposer un traitement anticoagulant pour éviter l'extension, ou de ne pas traiter proposant une simple surveillance par ultrasons en ne traitant que s'il y a extension. Néanmoins, on doit retenir la notion du risque de récurrence sur thromboses veineuses profondes distales non traitées, estimé à 25 %, alors que le traitement réduit le risque de récurrence à 7,6 %. Ces données incitent à traiter, la tendance étant de ne traiter que 6 semaines à trois mois mais il n'y a pas dans ce domaine de consensus.

- circonstances de survenue: thromboses idiopathiques, thromboses secondaires

Les circonstances de survenue de la thrombose peuvent être déterminantes dans le choix de la durée du traitement. Le consensus de l'ACCP (2) propose une durée de traitement de six mois en cas de thrombose idiopathique, un travail récent propose dans ces thromboses idiopathiques, un traitement au long cours (31). Le problème est la définition du caractère idiopathique de la thrombose. Les thromboses relevant d'une cause identifiée réversible (chirurgie, immobilisation, estrogénothérapie) pourraient être traitées moins longtemps: six semaines à trois mois (2). Dans les thromboses veineuses profondes post-chirurgicales, la durée de traitement pourrait être ramenée à 4 semaines (32).

- histoire clinique: antécédents de thrombose

La notion de premier épisode ou de récurrence est un critère de choix dans la durée du traitement: dans une autre étude de Schulman et coll (33), étaient inclus 277 patients ayant eu au moins un second épisode de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs ou iliaques. Le traitement initial comportait une héparine de bas poids moléculaire pendant au moins cinq jours puis un traitement AVK avec un INR cible entre 2 et 2,85. Le risque de récurrence chez les patients traités six mois a été de 20,7 % alors qu'il était de 2,6 % chez les patients traités de façon plus prolongée.

Par contre, il y avait une tendance à l'augmentation du risque hémorragique dans le groupe traité longtemps: 8,6 % pour les traitements longs contre 2,7 % dans les traitements à six mois; de même il y avait une tendance non significative à l'augmentation des décès dans le groupe traité longtemps: 14,4 % contre 8,6 % dans le groupe 6 mois.

- contexte: notion de thrombophilie

L'existence d'un facteur permanent de risque, en particulier d'un facteur biologique conduit plus souvent à des traitements prolongés: cancer, syndrome des antiphospholipides, thrombophilie congénitale (déficit en antithrombine, en protéine C, en protéine S). Dans ce domaine il n'y a pas de consensus : la tendance est de ne pas traiter systématiquement les patients n'ayant pas d'antécédents thrombotiques, alors que les patients ayant une récurrence de thrombose sont habituellement mis sous traitement antivitamine K à vie. La difficulté est la décision à prendre chez des patients ayant une anomalie biologique de type thrombophilie et un seul épisode de thrombose. Les paramètres cités précédemment peuvent alors aider au choix.

Pour la résistance à la protéine C activée, il y a peu d'études permettant de répondre à la question de durée du traitement. Après un premier épisode de thrombose veineuse profonde, le risque de récurrence est plus important chez une population porteuse de l'anomalie: risque relatif 2,4, soit une incidence cumulée de 40% de récurrence à 8 ans (34). Certains, considérant que le risque hémorragique d'un traitement anticoagulant au long cours est supérieur au risque de récurrence thrombo-embolique, réfutent le traitement anticoagulant au long cours. La réduction du risque hémorragique obtenue dans l'étude ISCOAT (35) est de nature à modifier cette attitude. Ceci montre qu'un objectif primordial, en matière d'AVK est de réduire l'incidence des accidents hémorragiques par une meilleure prise en charge, incluant l'éducation des patients, la qualité de la surveillance biologique et la formation des praticiens impliqués.

Conclusions et perspectives: l'éducation du patient, la formation des praticiens, les structures de prise en charge

Pour qu'un traitement anticoagulant oral soit bien conduit et que le patient suive son traitement, il faut qu'il puisse bénéficier d'un programme d'éducation. La raison principale est qu'un patient bien informé a plus de chance d'être dans la zone d'anticoagulation efficace prédéterminée et, de ce fait, est moins à risque de complications hémorragiques et/ou thrombotiques. La pratique des traitements ambulatoires et le développement des techniques d'auto-contrôle rendent cette éducation encore plus nécessaire (5). Un programme d'enseignement structuré comprend une définition des objectifs, une description du contenu, des moyens d'enseignement adaptés, une évaluation et une documentation de tout le processus d'éducation régulièrement mise à jour. Pour que les objectifs soient réalistes, il faut qu'ils soient partagés par les soignants et les patients. Ces objectifs, centrés sur le patient, peuvent être développés en collaboration avec les associations de personnes sous anticoagulants, comme il en existe dans certains pays.

L'enseignement est au mieux dispensé par des équipes interdisciplinaires telles qu'elles existent au sein des Cliniques d'Anticoagulants. Une structure de ce type regroupe des médecins, des infirmières ainsi que des spécialistes de la diététique, de la pharmacologie, de laboratoire et du comportement (psychologie et pédagogie). Dans cette structure, un enseignement peut être élaboré, docu