



Correction de l'anticoagulation orale: étude d'observation

Franziska Haller-Wick^a, Sabina Schädel^b, Martin Krause^c, Fritz Widmer^c

a Sanacare HMO-Praxis, St. Gallen, b Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Tübingen, c Medizinische Klinik, Kantonsspital Münsterlingen

Quintessence

- L'anticoagulation orale (ACO) par phenprocoumone ou autres antagonistes de la vitamine K est un traitement très efficace dans la prévention des accidents thromboemboliques. Le risque d'infarctus cérébral embolique dans la fibrillation auriculaire – indication la plus fréquente – est abaissé d'environ 65%.
- L'anticoagulation orale augmente le risque d'hémorragies sérieuses, intracérébrales surtout.
- Un INR (international normalized ratio) <2 est peu efficace dans la prévention des accidents thromboemboliques, et un INR >4 augmente le risque de graves complications hémorragiques.
- Dans notre collectif sélectionné (admissions en urgence et normales à l'hôpital cantonal de Münsterlingen), l'INR était hors des marges thérapeutiques chez 50% des patients anticoagulés.
- L'intervalle moyen des contrôles de 23 jours avec un INR hors des marges thérapeutiques est remarquablement long.
- La longueur des intervalles de contrôle a une influence négative sur le nombre d'INR dans les marges thérapeutiques. Des intervalles plus brefs sont donc plus sûrs.
- Au lieu d'un INR optimal, nous recommandons un INR cible, avec lequel davantage de valeurs sont à prévoir dans le domaine thérapeutique.

Summary

Adjusting oral anticoagulation in practice: an observational study

- *Oral anticoagulation (OAC) with phenprocoumon and other vitamin K antagonists is a highly effective therapy for the prevention of thromboembolic disease. The risk of embolic cerebral infarct associated with atrial fibrillation – the commonest indication – is reduced by some 65%.*
- *Oral anticoagulation increases the risk of severe – especially intracerebral – bleeding.*
- *An INR (international normalised ratio) of <2 is ineffective in preventing thromboembolic disease, while an INR of >4 increases the risk of severe bleeding complications.*
- *In our selected patient group (emergencies and regular admissions to the Kantonsspital Münsterlingen) the INR was outside the normal therapeutic range in >50% of orally anticoagulated subjects.*
- *The 23-day average monitoring interval is remarkably long with an INR outside the therapeutic range.*

Introduction

L'efficacité de l'anticoagulation orale (ACO) par antagonistes de la vitamine K est incontestée dans la prévention des accidents thromboemboliques. La fibrillation auriculaire et la thromboembolie veineuse en sont les indications les plus importantes. L'effet indésirable le plus fréquent de l'anticoagulation est l'hémorragie. L'incidence annuelle d'importantes hémorragies chez les patients anticoagulés est de 1,5–4,2% dans la littérature [1, 2], et celle des hémorragies intracérébrales de 0,3–0,6% [3]. Les personnes âgées, dont le risque d'hémorragie est estimé plus élevé, profitent elles aussi d'une anticoagulation orale. Il a pu être démontré à plusieurs reprises que si la sélection des patients est correcte, le rapport bénéfice/risque est bon [4–7].

L'intensité de l'anticoagulation est en corrélation très étroite avec le risque de thrombose ou d'hémorragie [1, 2, 8, 9]. La mesure de l'INR (international normalized ratio) est une méthode simple de surveiller l'anticoagulation. Alors qu'un INR trop bas peut être corrigé par une augmentation des antagonistes de la vitamine K, un INR trop haut impose une diminution de la dose, une pause thérapeutique, voire un antagonisme des anticoagulants. Après chaque modification de la dose de coumarines, il est conseillé de rapprocher les contrôles.

Nous avons vérifié à titre prospectif, sur une période de 20 mois, la pratique et la qualité de l'anticoagulation de patients sous anticoagulants oraux devant être hospitalisés. Les résultats obtenus devraient contribuer à augmenter la sécurité et diminuer le nombre des complications de ce traitement efficace.

Méthode

Entre août 2002 et avril 2004 ont été recensés tous les patients admis dans le service de médecine de l'hôpital cantonal de Münsterlingen, en urgence ou électivement, anticoagulés par voie orale et ayant un carnet d'anticoagulation correctement rempli depuis plus de six mois. Les patients déjà hospitalisés dans les six mois précédents ont été exclus. 99 patients ont été incorporés dans

● *The length of the monitoring interval has a negative influence on the number of INR values within the therapeutic range. Shorter monitoring intervals are therefore safer.*

● *Instead of an optimal INR range we recommend aiming at an INR target value, with which more values are definitely to be expected within the therapeutic range.*

notre étude, trois d'entre eux ayant dû être exclus après coup en raison de données imprécises ou manquantes.

Les paramètres suivants ont été examinés chez les 96 patients restants: indication de l'anticoagulation orale, INR à l'admission, complications, nombre de mesures de l'INR pendant six mois, intervalles entre les contrôles avec un INR dans les marges thérapeutiques ou hors des marges, corrections de la dose et autres traitements.

Résultats

La moyenne d'âge des 96 patients analysés était de 74 ans (40–99 ans), il y avait 38 femmes et

58 hommes. L'anticoagulation orale a été mise en route en raison d'une fibrillation auriculaire chez près de la moitié d'entre eux (48%), chez 26% en raison d'un accident thrombotique/thromboembolique (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire), et chez 26% encore pour d'autres indications (par ex. prothèse valvulaire cardiaque mécanique, cardiopathie dilatatrice, hypertension artérielle pulmonaire). A l'exception d'un seul patient (acénocoumarol Sintrom®), tous étaient anticoagulés par phenprocoumone (Marcoumar®). 41 patients sur les 96 (43%) avaient à leur admission un INR dans les marges thérapeutiques. Chez les 55 autres (57%) il était en dehors des marges thérapeutiques souhaitées de 2–3. Chez 27 (28%) il était trop bas (<2) et chez 28 (29%) trop haut (>3); 15 patients (16%) avaient un INR >4.


Quatorze patients (14,5%) ont été hospitalisés pour des complications hémorragiques (tab. 1 

Tableau 1. Complications hémorragiques de l'anticoagulation orale.

Patient	Age	INR	Intervalle entre les contrôles	Indication de l'ACO	Complication hémorragique
	ans		jours		Gastro-intestinale
1	83	>6,00	30	Fibrillation auriculaire	Hémorragie gastro-intestinale à localisation non déterminée
2	85	5,70	30	Fibrillation auriculaire	Ulcère duodéal
3	84	2,15	30	Fibrillation auriculaire	Ulcère gastrique
4	73	2,25	14	Fibrillation auriculaire	Gastrite érosive
5	90	2,50	30	TVP récidivante ¹	Cœsophagite de reflux stade IV
6	59	>6,00	60	Fibrillation auriculaire	Hémorragie gastro-intestinale à localisation non déterminée
7	77	3,65	16	Fibrillation auriculaire	Hémorragie gastro-intestinale à localisation non déterminée
8	78	4,00	7	Fibrillation auriculaire	Colite ischémique
Cérébrale					
9	77	2,25	60	Fibrillation auriculaire	Hémorragie sous-arachnoïdienne traumatique
10	77	2,50	30	Fibrillation auriculaire	Hémorragie intracérébrale
11	71	>6,00	35	Fibrillation auriculaire	Hémorragie intracérébrale fatale
Autres					
12	67	>6,00	32	Hypertension artérielle pulmonaire	Hémoptysie
13	74	>6,00	35	Fibrillation auriculaire	Hématurie
14	81	4,00	39	Valve aortique mécanique	Hémorragie intramusculaire après chute

¹ Thrombose veineuse profonde aiguë

Les complications thromboemboliques ont été le motif d'hospitalisation chez dix patients (10,4%). Six avaient un INR trop bas (tab. 2 ☹). Trois d'entre eux étaient anticoagulés à cause d'une prothèse valvulaire cardiaque artificielle. Sur ces dix patients, neuf ont eu un accident cérébral et un une récurrence d'embolie pulmonaire. Quatre patients avaient un INR dans les marges thérapeutiques et malgré cela ont été victimes d'un accident thromboembolique cérébral. Une prothèse mitrale thrombosée a été découverte chez une patiente.

En ambulatoire, l'intervalle moyen entre les contrôles a été de 27 jours si l'INR était dans les marges thérapeutiques, et de 23 jours s'il était trop haut ou trop bas. Les quatorze patients hospitalisés pour une complication hémorragique (dont neuf avec un INR nettement trop haut) ont eu en moyenne un intervalle de 32 jours entre les contrôles. Chez 81 patients (84%), les adaptations des doses en fonction de l'INR ont été adéquates. Chez 15 patients (16%), malgré un INR en dehors des marges thérapeutiques, il n'y a pas eu d'adaptation de la dose, comme chez cette femme de 83 ans anticoagulée pour fibrillation auriculaire permanente. Les contrôles de son INR ont été mensuels, et une ascension de 3,4 à 13,2 a été documentée jusqu'à son hospitalisation pour mélaena. Huit patients prenaient régulièrement un antirhumatismal non stéroïdien en plus de leur anticoagulant oral, dont trois de l'acide acétylsalicylique. Tous les patients prenaient en moyenne trois à quatre autres médicaments.

Discussion

Le traitement par anticoagulants oraux de la classe des coumarines (antagonistes de la vitamine K) est toujours un équilibre entre sur- et sous-dosage. Si l'INR est trop bas, il y a risque d'accident thromboembolique, et s'il est trop haut, les complications hémorragiques sont plus fréquentes. Les facteurs de risque d'hémorragies potentiellement fatales sont la hauteur de l'INR, une mauvaise observance du traitement, l'association à un AINS pour les hémorragies du tractus gastro-intestinal et une hypertension artérielle pour les hémorragies intracérébrales. Des valeurs tensionnelles >160/90 mm Hg font fortement augmenter le risque d'hémorragies [10]. Fait intéressant cependant, la majorité des hémorragies intracérébrales s'est produite avec un INR <3, mais l'âge de plus de 85 ans a joué un rôle [11]. Cela mis à part, il n'y a pratiquement aucune preuve que l'âge en soi soit un facteur de risque d'hémorragies [10]. Chez les patients ayant des néoplasies malignes et un risque accru de thrombose, le risque hémorragique est augmenté malgré un INR entre les marges thérapeutiques [12]. Dans notre étude, l'hospitalisation a été motivée dans 25% des cas par une hémorragie ou un accident thromboembolique. Chez plus de la moitié (57%) de ces patients, l'INR était en dehors de ses valeurs cibles de 2–3. Ceci pourrait être en relation avec l'intervalle relativement long entre les contrôles, de 27 et même 32 jours dans les complications hémorragiques (tab. 1), mais cela correspond presque exactement aux données publiées par Horstkotte sur la précision du dosage en fonction des intervalles [13]. Remarquons au passage qu'avec un INR en dehors des marges thérapeutiques, l'intervalle de 23 jours entre les contrôles n'était pas nettement plus bref. Ceci est nettement trop long par rapport aux recommandations internationales. Dans une étude suédoise ayant porté sur 42 451 patients, l'intervalle moyen entre les contrôles était de 18 jours, ce qui s'est reflété dans une incidence plus faible de complications et un pourcentage d'INR entre les marges thérapeutiques plus élevé que dans d'autres collectifs. La mortalité globale sous anticoagulation orale est associée à des valeurs à l'extérieur des marges thérapeutiques et augmente rapidement à parti d'un INR >4 [14].

Nous sommes convaincus que les mesures simples suivantes donneront de meilleurs résultats de l'anticoagulation: nous recommandons d'une part de surveiller de près les patients au début de leur anticoagulation orale jusqu'à ce que soit atteint un INR thérapeutique (tab. 3 ☺). Les trois premiers mois sont en effet ceux au cours desquels les graves complications hémorragiques sont les plus fréquentes [15]. A la phase d'entretien (tab. 3) les intervalles peuvent passer à deux semaines, et après trois mois d'INR régulièrement dans les valeurs cibles, les contrôles peuvent être

Tableau 2. Complications thromboemboliques de l'anticoagulation orale.

Patient	Age	INR	Indication de l'ACO	Accident embolique
				Cérébral
15	74	1,13	Valve aortique mécanique	Accident vasculaire cérébral
16	73	1,35	Valve aortique mécanique	Accident vasculaire cérébral
17	54	1,40	Valve aortique mécanique	Accident vasculaire cérébral
18	80	1,50	Fibrillation auriculaire	Accident vasculaire cérébral
19	85	1,60	Accident vasculaire cérébral	Accident vasculaire cérébral
20	46	2,60	Valve mitrale mécanique	Accident vasculaire cérébral
21	62	2,20	Occlusion de l'artère centrale	Accident vasculaire cérébral
22	74	2,20	Fibrillation auriculaire	Attaque d'ischémie transitoire
23	64	2,20	Fibrillation auriculaire	Attaque d'ischémie transitoire
Autres				
24	62	1,09	Embolie pulmonaire	Embolie pulmonaire

Tableau 3. Phase initiale et d'entretien de l'anticoagulation orale (adapté d'après Ansell et al. [16]).

Phase initiale			Phase d'entretien	
	<60 ans	>60 ans, insuffisance cardiaque, risque hémorragique accru	INR à côté de la valeur cible	INR stable à la valeur cible
Jour 1	2 cp. phenprocoumone à 3 mg	1–1,5 cp. phenprocoumone à 3 mg	INR trop haut – arrêter l'ACO, mesurer l'INR chaque jour jusqu'à INR cible atteint	Pendant les 3 premiers mois espacer les contrôles à 2 semaines, et ensuite à 4 semaines max.
Jour 2	2 cp. phenprocoumone à 3 mg	1–1,5 cp. phenprocoumone à 3 mg		
Jour 3	1 cp. phenprocoumone à 3 mg	1 cp. phenprocoumone à 3 mg		
Jour 4	INR trop haut		INR trop bas	
Dès jour 5	Mesurer l'INR chaque jour jusqu'à 2 INR cibles consécutifs (en général après environ 6 jours)		– adaptation de la dose, mesure l'INR chaque jour jusqu'à INR cible	
1–2 semaines	Mesurer l'INR 2–3 x par semaine			

plus espacés; mais si les valeurs sont hors des marges thérapeutiques, les contrôles doivent être plus rapprochés jusqu'à ce que les valeurs cibles soient de nouveau atteintes [16].

Tableau 4. Indications fréquentes d'une anticoagulation orale.

Indication	Durée	INR cible
Postopératoire après prothèse totale de hanche	6–8 semaines	2,5
Thrombose veineuse sur un étage, thrombose veineuse d'un membre supérieur	3 mois	2,5
Thrombose veineuse sur 2–4 étages, thrombose veineuse pelvienne, embolie pulmonaire	6 mois	2,5
Récidive	12 mois	2,5
Seconde récurrence	A vie	2,5
Embolie pulmonaire centrale, paranéoplasique	A vie	2,5
Fibrillation auriculaire	A vie	2,5
Prothèse valvulaire mécanique		
– Aortique	A vie	2,5–3,0
– Mitrale	A vie	3,0–3,5

Nous recommandons ensuite de viser un INR cible et de ne pas travailler avec des marges d'INR, car ce n'est qu'ainsi que davantage de valeurs seront à l'intérieur des marges thérapeutiques voulues. Ce qui signifie pratiquement que, quel que soit leur âge, la plupart des patients ayant une indication à l'anticoagulation orale (tab. 4) seront anticoagulés plus sûrement avec un INR cible de 2,5 qu'avec des marges généreuses de 2 à 3 et les valeurs hors limites que cela comporte [11]. Troisièmement: si les valeurs d'INR sont nettement trop élevées, il faut arrêter l'anticoagulation orale et donner une petite dose de phytoména-dione (Konakion®) en cas de menace de complication hémorragique. Il faut éviter de trop hautes doses de phytoména-dione (>1 mg oral) à cause d'une hypercorrection et de la «résistance» à la phenprocoumone que cela implique [16]. En cas d'hémorragie active, administrer du FFP (fresh frozen plasma) ou un complexe de prothrombine (tab. 5). Il n'y a pas d'étude randomisée sur la marche à suivre en cas d'hémorragie intracérébrale sous anticoagulants. La normalisation la plus rapide possible de l'INR ($\leq 1,2$) doit être le but, mais le FFP semble présenter certains inconvénients (préparation relativement longue, volume,

Tableau 5. Marche à suivre si INR trop haut avec et sans complication hémorragique sous anticoagulation orale (adapté d'après Ansell et al. [16] et Aguilar et al. [18]).

INR >4	Abandon d'une dose de phenprocoumone Mesure de l'INR le lendemain
INR >5	Arrêt de l'anticoagulation; si risque d'hémorragie fortement accru, 1 mg de phytoména-dione orale ou 0,5 mg de phytoména-dione intraveineuse; mesure de l'INR le lendemain
INR >6	Arrêt de l'anticoagulation; 1 mg de phytoména-dione orale ou 0,5–1 mg de phytoména-dione intraveineuse; mesure de l'INR le lendemain
Hémorragie active	Rechercher la source de l'hémorragie et la tarir Arrêt de l'anticoagulation; 1–2,5 (–10) mg de phytoména-dione intraveineuse FFP ou complexe de prothrombine intraveineux Mesure de l'INR le lendemain
Hémorragie intracérébrale	Arrêt de l'anticoagulation Complexe de prothrombine ou FFP intraveineux et 10 mg de phytoména-dione intraveineuse Mesure de l'INR après 30 minutes (cible $\leq 1,2$)

expansion de l'hémorragie malgré un INR normal) [17, 18].

En plus des facteurs de risque déjà cités de complications de l'anticoagulation orale, il faut prêter attention à une insuffisance cardiaque décompensée, à une pathologie du SNC (atrophie ou leucoaraïose, status post-encéphalorragie, angiopathie amyloïde), à l'association à des inhibiteurs de l'adhésivité plaquettaire et à toutes les interactions médicamenteuses possibles – même avec des phytomédicaments [19, 20, 21].

Nous savons parfaitement que notre collectif est une sélection négative de patients hospitalisés et anticoagulés, et que nous n'avons par conséquent pas le droit de tirer une quelconque conclusion sur la réelle qualité de l'anticoagulation orale en ambulatoire. Mais nos résultats montrent bien que les intervalles entre les contrôles doivent être plus rapprochés même avec des INR thérapeutiques, et surtout «déviant», pour que l'anticoagulation orale ne devienne pas elle-même un facteur de risque. Des variations inexplicables de l'INR sont courantes, ce qui fait que même avec

des valeurs dites stables, des intervalles plus rapprochés sont parfois judicieux.

Comparaison des anticoagulants oraux

De nombreux anticoagulants ont été fabriqués en dérivés synthétiques du 4-hydroxycoumarine. Les dérivés de coumarine suivants trouvent une large utilisation: warfarine (Coumadin®), phenprocoumon (Marcoumar®) et acénocoumarol (Sintrom®).

Aux Etats-Unis, c'est surtout Coumadin® qui est utilisé et la plupart des publications reposent sur son indication. En Suisse romande, l'anticoagulant oral est pratiquement toujours Sintrom® et dans le reste de la Suisse Marcoumar®. Les différences principales sont décrites dans le tableau 6. La durée avant effet du médicament, la demi-vie du plasma et la durée de l'effet sont très variables.

Tableau 6. Comparaison des anticoagulants oraux.

	Intervalle de temps avant effet du médicament	Demi-valeur du plasma	Durée d'effet
Marcoumar®	2–4 jours	150–160 heures	4–7 (<14) jours
Coumadin®	2–3 jours	36–42 heures	3–5(–8) jours
Sintrom®	(1)2–3 jours	8–11(–20) heures	1–3(–6) jours

Références

- Schulman S, Beyth RJ. Risk of bleeding with long-term anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation. *EHJ*. 2005;Suppl 7:C34–C40.
- Torn M, Bollen WL, et al. Risks of Oral Anticoagulant Therapy With Increasing Age. *Arch Intern Med*. 2005;165:1527–32.
- Hart RG, et al. Avoiding Central Nervous System Bleeding During Antithrombotic Therapy. *Stroke*. 2005;36:1588–93.
- Bauer J, Sieber C. Antikoagulation bei älteren Menschen. *Schweiz Med Forum*. 2004;4:824–31.
- Ezekowitz MD, Levine JA. Preventing Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA*. 1999;281:1830–5.
- Gage BF, Waterman AD, et al. Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke. Results From the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864–70.
- Go AS, Hylek EM, et al. Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. How Well Do Randomized Trials Translate Into Clinical Practice? *JAMA*. 2003;290:2685–92.
- Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatological atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1996;335:540–6.
- Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhages in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*. 1994;120:897–902.
- Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-Related Bleeding in Older Persons With Atrial Fibrillation. Physicians' Fears Often Unfounded. *Arch Intern Med*. 2003;163:1580–6.
- Fang MC, Yuchiao Ch, Hylek EM, et al. Advanced age, Anticoagulation Intensity, and Risk for Intracranial Hemorrhage among Patients Taking Warfarin for Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2004;141:745–52.
- Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to bouth malignancy and achieved INR: a retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2000;18:3078–83.
- Horstkotte D, Piper C, Wiemer M. Optimal Frequency of Patient Monitoring and Intensity of Oral Anticoagulation Therapy in Valvular Heart Disease. *J Thrombosis and Thrombolysis*. 1998;5:S19–24.
- Odén A, Fahlén M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ*. 2002;325:1073–5.
- Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatient treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med*. 1989;87:144–52.
- Ansell J, Matchar D, et al. Managing Oral Anticoagulant Therapy. *CHEST* 2001;119:22S-38S. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy.
- Sung B, Lee, Eelco FM, Wijdicks et al. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalisation with FFP. *Neurology*. 2006;67:1272–4.
- Aguilar MI, et al. Treatment of Warfarin-Associated Intracerebral Hemorrhage: Literature Review and Expert Opinion. *Mayo Clinic Proc*. 2007;82:82–92.
- Chun-Su Y, et al. American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients. *Ann Intern Med*. 2004;141:23–7.
- Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drug: a systematic review. *Drugs*. 2001;2163–75.
- Schulman S, Care of Patients Receiving Long-Term Anticoagulant Therapy. *N Engl J Med*. 2003;349:675–83.