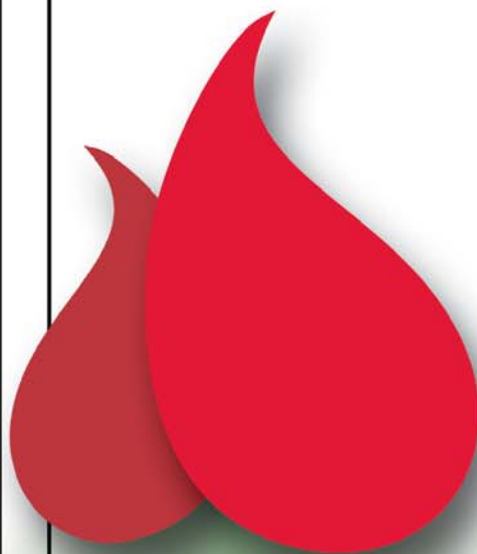


*Lignes
directrices*



**ANTICOAGULOTHÉRAPIE
EN MILIEU AMBULATOIRE**



COLLÈGE DES MÉDECINS
DU QUÉBEC

*Une médecine de qualité
au service du public*



Ordre
des pharmaciens
du Québec

N.B. : La section 2 est envoyée à tous les médecins et à tous les pharmaciens, sous forme de brochure.

	AVANT-PROPOS	3
1.	ASPECTS ORGANISATIONNELS ET LÉGAUX	4
1.1	Objectifs visés par les lignes directrices sur l'anticoagulothérapie.....	4
1.2	Contexte légal.....	4
1.3	Formation des professionnels.....	5
1.4	Principes généraux de l'amorce et de l'ajustement de la thérapie médicamenteuse.....	6
1.5	Rationalisation des ressources.....	7
1.6	Continuité des soins.....	8
1.7	Perspectives d'avenir.....	8
2.	PROTOCOLE : CADRE DE FONCTIONNEMENT	8
2.1	Introduction.....	8
2.2	Clientèle cible.....	8
2.3	Clientèle exclue.....	9
2.4	Schéma de déroulement du suivi du traitement anticoagulant, des responsabilités des médecins et des pharmaciens.....	10
2.5	Ordonnance individuelle d'anticoagulothérapie orale.....	13
2.6	Feuille de suivi du traitement anticoagulant.....	15
3.	PROTOCOLE : INFORMATIONS CLINIQUES	16
3.1	Première rencontre du patient par le pharmacien.....	16
3.2	Indications et RNI visés.....	16
3.3	Facteurs de risque.....	19
	A - Principaux facteurs de risque thrombotique	
	B - Catégories de risques de récurrence de thrombose veineuse profonde (TVP)	
3.4	Facteurs de vulnérabilité à l'anticoagulation.....	20
	A - Facteurs inhérents au patient	
	B - Facteurs de risque de saignement et conduite recommandée en présence de symptômes pouvant être détectés par les pharmaciens	
	C - Situations cliniques où le risque thrombotique est élevé	
3.5	Enseignement au patient sur son traitement anticoagulant.....	23
3.6	Facteurs à considérer pour déterminer la dose de départ de warfarine lors de l'amorce du traitement.....	25
3.7	Doses de départ en fonction de l'urgence d'atteindre rapidement un RNI thérapeutique.....	26
3.8	Tests de laboratoire.....	27
	- RNI	
	- Formule sanguine	
3.9	Identification des causes de RNI non thérapeutiques – questions clés et conduite à suivre.....	28
	- RNI sous-thérapeutiques – recommandations	
	- RNI supra-thérapeutiques – recommandations	

3.10	Gestion des interactions médicamenteuses.....	30
	- Conduite pour la gestion des interactions	
	- Interactions médicamenteuses significatives avec la warfarine fréquemment rencontrées en pharmacie	
	- Interactions fréquemment rencontrées avec les produits naturels	
3.11	Algorithmes d'ajustement des doses de warfarine (patients stabilisés).....	32
	A - Algorithme à utiliser lorsqu'un facteur de variation temporaire est identifié	
	B - Algorithme à utiliser lorsque aucun facteur de variation ne peut être identifié ou si le facteur identifié persiste	
3.12	Recommandations pour la gestion du traitement anticoagulant au cours des jours précédant et suivant une chirurgie, biopsie ou endoscopie.....	36
	- Procédures endoscopiques	
	- Procédures dentaires	
	- Chirurgie	
	- Conduite lorsque l'arrêt de l'anticoagulant oral est justifié	
	- Pharmacologie des héparines de faible poids moléculaire (HFPM)	
3.13	Lettre au dentiste	40
	- Appendice 1	
3.14	Administration de la vitamine K	42
3.15	Bibliographie.....	44

Publication des organismes suivants

Collège des médecins du Québec

2170, boul. René-Lévesque Ouest
Montréal (Québec) H3H 2T8
Téléphone : (514) 933-4441 ou 1 888 MÉDECIN
Télécopieur : (514) 933-3112
Courriel : info@cmq.org
www.collegedesmedecins.qc.ca

Ordre des pharmaciens du Québec

266, rue Notre-Dame Ouest, bureau 301
Montréal (Québec) H2Y 1T6
Téléphone : (514) 284-9588 ou 1 800 363-0324
Télécopieur : (514) 284-3420
Courriel : ordrepharm@opq.org
www.opq.org

Production

Secrétariat général
Ordre des pharmaciens du Québec

Révision et correction des épreuves

Michelle Giusti
Véronique Allaire

Graphisme

Bayard Publicité Design Inc.

Impression

Les Presses Concorde
(brochure du protocole)

La reproduction est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

© Collège des médecins du Québec et
Ordre des pharmaciens du Québec, 2005

Note : Dans cette publication, le masculin est utilisé sans préjudice et seulement pour faciliter la lecture.

Un traitement anticoagulant efficace et sécuritaire en milieu ambulatoire requiert un suivi serré de l'état de santé du patient. Pour ce faire, la collaboration entre le médecin traitant et le pharmacien constitue un atout supplémentaire indéniable.

Pour outiller les professionnels de la santé qui traitent des personnes anticoagulées, le Collège des médecins du Québec et l'Ordre des pharmaciens du Québec se sont réunis pour développer le présent guide qui traite des lignes directrices sur l'anticoagulothérapie en milieu ambulatoire. Il comprend une section proposant un protocole à suivre. Ce protocole a été publié sous forme de brochure et distribué à tous les médecins et à tous les pharmaciens.

Ces documents sont le fruit d'un groupe de travail réunissant des membres du Collège des médecins du Québec et de l'Ordre des pharmaciens du Québec. Ils visent essentiellement à faciliter et encadrer l'application des modifications apportées à la *Loi modifiant le code des professions et d'autres dispositions législatives dans le domaine de la santé*. Ces modifications font en sorte que le pharmacien est autorisé à initier et ajuster des traitements anticoagulants en fonction du protocole, et ce notamment pour la pratique hors établissement. Le protocole se veut donc un outil destiné à la fois au médecin et au pharmacien, un document de référence rapidement accessible.

Nous souhaitons que les lignes directrices et le protocole soutiennent le travail des médecins et des pharmaciens dans cette nouvelle collaboration possible, tout en favorisant des services intégrés de qualité à la population.



Yves Lamontagne, M.D.
Président
Collège des médecins du Québec



Jean-Yves Julien, Pharm., B.Sc., M.Sc.
Président
Ordre des pharmaciens du Québec

1.1 Objectifs visés par les lignes directrices sur l'anticoagulothérapie

- Procurer un traitement anticoagulant le plus efficace et sécuritaire possible aux patients en milieu ambulatoire.
- Favoriser l'autonomie du patient en regard de son traitement et de sa santé et celle de sa famille.
- Accroître l'accessibilité aux suivis d'anticoagulothérapie dans les différentes régions du Québec.
- Établir un partenariat efficace entre le pharmacien et le médecin traitant.
- Fournir aux divers professionnels des outils pour mettre en place le service.
- Encadrer l'application des changements apportés par la *Loi modifiant le Code des professions et d'autres dispositions législatives dans le domaine de la santé* dans le contexte de l'anticoagulothérapie ambulatoire, c'est-à-dire sur réception d'une ordonnance individuelle pour un patient donné, autorisant le pharmacien à initier et ajuster des traitements anticoagulants en fonction du protocole, et ce notamment pour la pratique hors établissement.

Il est à noter que le médecin a toujours la liberté d'utiliser ou de ne pas utiliser le présent protocole, ainsi que de partager ou non avec un pharmacien le suivi du patient anticoagulé.

1.2 Contexte légal

La *Loi modifiant le Code des professions et d'autres dispositions législatives dans le domaine de la santé* ⁽³⁾, communément nommée « *Loi 90* », sanctionnée par l'Assemblée nationale du Québec le 14 juin 2002, vise à moderniser le système professionnel. Elle permet d'établir de nouveaux rapports entre les professionnels de la santé, appuyés sur l'interdisciplinarité et la complémentarité, afin de mieux répondre aux besoins actuels de la population. Elle modifie considérablement le partage des activités réservées entre les professionnels de la santé.

Ainsi le législateur, en modifiant l'article 17 de la *Loi sur la pharmacie*, fondement de l'exercice professionnel pharmaceutique, reconnaît l'évolution du rôle du pharmacien au cours des dernières années et, entre autres, sa compétence en ce qui concerne la surveillance de la pharmacothérapie.

Les dispositions de la *Loi modifiant le Code des professions et d'autres dispositions législatives dans le domaine de la santé* ⁽³⁾ sont entrées en vigueur le 30 janvier 2003.

Dans le cadre de l'exercice de la pharmacie, six activités sont réservées au pharmacien et la cinquième activité lui permet de contribuer à la gestion de l'anticoagulothérapie, dans la mesure où il possède une ordonnance à cet effet. Elle s'énonce ainsi : « initier ou ajuster, selon une ordonnance, la thérapie médicamenteuse en recourant, le cas échéant, aux analyses de laboratoire appropriées ». Si l'ordonnance ne comporte pas d'indication à cet effet, le pharmacien ne peut « initier » ou ajuster la thérapie. Dans le cas de thérapies plus complexes comme l'anticoagulothérapie, l'ordonnance peut aussi préciser le protocole à utiliser. Les modifications législatives prévoient de plus, pour les pharmaciens, l'accès aux analyses de laboratoire appropriées pour leur permettre d'ajuster la thérapie du patient. Le protocole, pour être appliqué en milieu ambulatoire, doit être applicable dans un établissement du territoire où le médecin exerce ses activités.

De plus amples explications sur les règles en vigueur sont disponibles dans :

- Le guide du Collège des médecins du Québec se rapportant au *Règlement sur les normes relatives aux ordonnances faites par un médecin*
- Le « Guide d'interprétation des nouvelles dispositions de la *Loi sur la pharmacie* et du *Code des professions* » publié par l'Ordre des pharmaciens du Québec
- Le Cahier explicatif sur la *Loi modifiant le Code des professions et d'autres dispositions législatives dans le domaine de la santé* publié par l'Office des professions du Québec

1.3 Formation des professionnels

Considérant la complexité de l'ajustement des anticoagulants oraux et les nombreux facteurs impliqués, il est fortement recommandé que les pharmaciens désirant instaurer un service d'anticoagulothérapie participent au programme de formation qui sera offert par l'Ordre des pharmaciens du Québec ou complètent une formation équivalente. Pour initier et ajuster la thérapie médicamenteuse, le pharmacien doit respecter les principes généraux énoncés à la section 1.4.

De plus, il est important que l'implication se fasse graduellement, par étapes, afin d'acquérir l'expertise nécessaire à amorcer l'anticoagulothérapie en toute sécurité pour le patient. Le pharmacien qui désirera étendre ses interventions aux cas d'anticoagulothérapie plus complexes devra s'assurer de posséder les compétences nécessaires et, au besoin, procéder à des formations complémentaires. Dans ce cas, un stage en clinique spécialisée en anticoagulothérapie est recommandé.

Il est de la responsabilité des professionnels qui désirent s'impliquer en anticoagulothérapie de s'assurer de la disponibilité dans leur milieu ou à proximité, pour consultation au besoin, d'un réseau de personnes-ressources possédant une solide expérience en anticoagulothérapie.

1.4 Principes généraux de l'« initiation » et de l'ajustement de la thérapie médicamenteuse

Extrait du « Guide d'interprétation des nouvelles dispositions de la *Loi sur la pharmacie et du Code des professions* » publié par l'Ordre des pharmaciens du Québec, en mars 2004 ⁽⁶⁾.

- 1- Conformément à son *Code de déontologie*, le pharmacien doit, avant d'accepter une ordonnance d'« initiation » ou d'ajustement de la thérapie médicamenteuse, tenir compte des limites de ses aptitudes, de ses connaissances et des moyens dont il dispose. Il va sans dire que cette disposition s'applique à toutes les activités du pharmacien.
- 2- Lorsqu'il accepte l'ordonnance, le pharmacien accepte aussi d'assurer le suivi de la thérapie; il peut partager cette tâche avec un ou plusieurs autres pharmaciens selon des modalités dont ils conviendront.
- 3- Le droit du patient de consulter le pharmacien de son choix doit être respecté en tout temps, tant par le médecin que par le pharmacien.
- 4- À défaut d'accepter l'ordonnance, le pharmacien doit en aviser le prescripteur ou diriger le patient vers un autre pharmacien.
- 5- L'« initiation » ou l'ajustement de la thérapie médicamenteuse effectuée par le pharmacien doit s'effectuer en conformité avec les normes professionnelles et les données actuelles de la science.
- 6- L'exercice de cette activité doit s'accompagner d'un partage de l'information entre les professionnels concernés par l'ordonnance, entre pharmaciens de différents milieux de pratique, si nécessaire, et surtout entre prescripteur et pharmacien. Le prescripteur doit notamment fournir au pharmacien les informations dont il a besoin, tandis que le pharmacien doit informer le prescripteur des traitements qu'il a initiés, des ajustements qu'il a apportés à la pharmacothérapie, et des problèmes survenus, le cas échéant. Ce partage d'informations doit se faire par les moyens appropriés aux circonstances.

1.5 Rationalisation des ressources

Dans un contexte où la rareté des ressources professionnelles, le maintien de la qualité des services et le contrôle des coûts constituent des paramètres essentiels des soins de santé, la surveillance de l'anticoagulothérapie en milieu ambulatoire favorise une utilisation optimale de la compétence des professionnels, pharmaciens aussi bien que médecins, et reflète l'évolution du rôle du pharmacien en rejoignant les changements autorisés par la révision du *Code des professions et des lois professionnelles*. Cette collaboration peut permettre une amélioration sensible de l'accessibilité et de la continuité de la thérapie. D'ailleurs, plusieurs conseils des médecins, dentistes et pharmaciens dans la province ont déjà, depuis quelques années, adopté des protocoles de monitoring pharmacothérapeutique avec ajustement posologique, en collaboration avec les pharmaciens d'établissement et ce, principalement en anticoagulothérapie. La faisabilité d'une telle collaboration avec les pharmaciens communautaires a aussi été démontrée ^(4,5).

1.6 Continuité des soins

Le transfert du patient d'un établissement de santé à la communauté, ou l'inverse, nécessite la mise en place de moyens de communication efficaces entre les professionnels des différents milieux pour assurer la continuité des soins. De toute évidence, l'impact d'un transfert incomplet sur la qualité des soins donnés au patient peut être important, et les conséquences en ce qui a trait à l'anticoagulothérapie peuvent être graves.

Le « Sommaire pharmaceutique », outil publié par l'Ordre des pharmaciens en 1997, est mis à la disposition des pharmaciens et peut être utilisé pour faciliter la transmission de l'information à leurs confrères lorsque nécessaire. Il peut aussi être utile pour communiquer avec le médecin traitant.

Le formulaire d'ordonnance suggéré à la section 2.5, lorsque rempli, est aussi un outil efficace que le prescripteur peut utiliser pour transmettre l'information requise lors de la prescription d'un suivi du traitement anticoagulant partagé avec le pharmacien.

1.7 Perspectives d'avenir

Les présentes lignes directrices s'appuient sur le consensus de l' « American College of Chest Physicians » (ACCP) publié en 2001, sur la documentation complémentaire pertinente et sur l'expérience clinique. Il est de la responsabilité des professionnels qui utiliseront ces lignes directrices de s'assurer que leur conduite clinique évoluera en accord avec les nouvelles données qui paraîtront dans la documentation scientifique.

Une percée thérapeutique majeure est attendue avec la commercialisation éventuelle d'une nouvelle classe d'anticoagulant oral, un inhibiteur direct de la thrombine. Cet agent à prise biquotidienne aura un effet anticoagulant beaucoup plus prévisible, sera moins sujet aux interactions pharmacologiques et alimentaires, et ne nécessitera pas de suivi de l'effet anticoagulant par un test de laboratoire. Il est donc possible que la demande présentement grande de suivi des anticoagulants par les médecins et les pharmaciens diminue au cours des prochaines années. Il est de plus possible que les indications de cette nouvelle classe de médicaments soient moins larges.

2.1 Introduction

Les recommandations formulées dans les lignes directrices sur l'anticoagulothérapie entre les médecins et les pharmaciens sont basées sur la documentation, ainsi que sur l'expérience clinique des membres d'un comité d'experts. Les recommandations de l'Ordre des pharmaciens du Québec et du Collège des médecins du Québec s'appuient sur le consensus de l'« American College of Chest Physicians » (ACCP) publié en 2001. Il est de la responsabilité des professionnels qui utiliseront ces lignes directrices de s'assurer que leur conduite clinique évoluera en accord avec les recommandations qui paraîtront dans la documentation scientifique.

Le pharmacien, comme le médecin, devra avoir une vision globale de la condition du patient lorsqu'il basera ses décisions sur les recommandations incluses dans ce guide. Différents facteurs interagissent entre eux et influencent la réponse au traitement anticoagulant. Une ligne de conduite adéquate pour un patient ne sera donc pas nécessairement optimale pour un autre.

Il est de la responsabilité du pharmacien de s'assurer qu'il a l'expérience suffisante pour assurer le suivi des traitements anticoagulants. Il doit, si nécessaire, compléter ses connaissances par des activités de développement professionnel continu. Il doit maintenir à jour ses connaissances en participant régulièrement à des activités de développement professionnel continu traitant de l'anticoagulothérapie.

Ce protocole clinique présente schématiquement les responsabilités des médecins et des pharmaciens aux différentes étapes du traitement et des outils d'aide à la décision clinique (section 3).

2.2 Clientèle cible

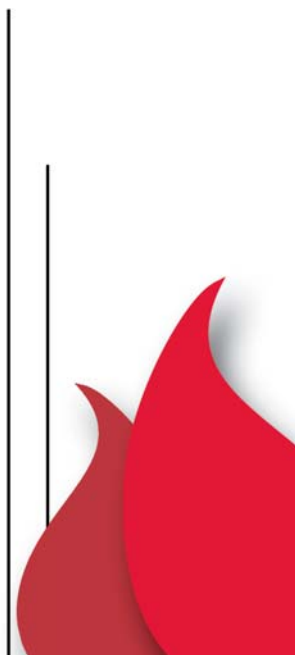
La clientèle cible inclut les individus pour lesquels une ou plusieurs des situations suivantes s'appliquent :

- Poursuite d'un traitement chronique avec la warfarine chez un patient déjà stabilisé
- Poursuite d'un traitement avec la warfarine, initié en milieu hospitalier, pour un patient avec thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire, lorsque l'héparine de faible poids moléculaire (HFPM) est cessée
- Amorce de la warfarine dans une situation non urgente ne nécessitant pas de couverture avec une HFPM
- Amorce et suivi d'un traitement avec la warfarine et une HFPM pour un patient avec thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire
- Gestion de l'arrêt temporaire de la warfarine lors de procédure effractive et amorce d'une HFPM si justifié
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC)

2.3 Clientèle exclue

(au départ ou en cours de traitement pour le suivi en pharmacie de pratique privée)

- Syndrome des antiphospholipides, anticardiolipide ou anticoagulant lupique
- Déficit protéine C ou protéine S
- Antécédent de chirurgie bariatrique (syndrome de l'intestin court)
- Histoire d'événement thrombotique sous anticoagulothérapie adéquate
- Traitements antinéoplasiques actifs
- Instabilité persistante du RNI
- Éthylisme
- Grossesse (la warfarine est tératogène)
- Patient inobservant
- Insuffisance rénale (clairance créatinine < 30 ml/min)
- Patient anticoagulé avec le nicoumalone (Sintrom)



2.4 Schéma de déroulement du suivi du traitement anticoagulant, des responsabilités des médecins et pharmaciens, et des actes à accomplir dans le cadre du protocole

Responsabilités du médecin

- Informer le patient de sa condition et du plan thérapeutique
- Remplir l'ordonnance pour l'ajustement de l'anticoagulothérapie (voir 2.5)
- Déterminer l'indication du traitement anticoagulant
- Déterminer la posologie initiale de la warfarine
- Déterminer le RNI visé
- Déterminer la durée de traitement
- Déterminer le risque thrombotique
- Déterminer le risque de saignement
- Transmettre toutes les informations utiles au pharmacien (ex. : comorbidités, etc.)
- Informer le pharmacien, s'il décide d'une conduite qui peut affecter le traitement anticoagulant
- Réévaluer et renouveler le traitement annuellement

Orientation du patient par le médecin au pharmacien

- Le médecin doit assurer sa disponibilité ou celle d'un remplaçant pour répondre aux questions du pharmacien relativement à son patient pour le suivi partagé de l'anticoagulothérapie.
- Le médecin peut en tout temps cesser le protocole de suivi partagé et doit, le cas échéant, en aviser le pharmacien.

Rencontre du patient par le pharmacien lors de la prise en charge du suivi du traitement anticoagulant

- Le pharmacien devrait rencontrer le patient sur rendez-vous une première fois, pour bien évaluer tous les aspects de la situation clinique et lui fournir l'enseignement nécessaire.
- La durée de cette entrevue est habituellement de 30 minutes.

Responsabilités générales du pharmacien

- Ajuster les doses de warfarine en fonction des paramètres du protocole établi
 - Rechercher les causes possibles de RNI non thérapeutique (voir 3.9)
 - Gérer les interactions médicamenteuses (voir 3.10)
 - Déterminer la conduite (voir 3.11)
- Déterminer le moment du prochain RNI en fonction des paramètres du protocole établi ou de la condition clinique du patient (voir 3.11)
- Documenter les ajustements de doses et autres interventions (formulaire de suivi suggéré en 2.6)
- Compléter au besoin l'enseignement au patient
- Communiquer ses interventions au médecin traitant selon la fréquence précisée dans l'ordonnance
- Informer le patient, deux mois avant l'échéance, qu'il doit prendre rendez-vous avec son médecin, si ce n'est déjà prévu
- Aviser le médecin un mois avant terme de la nécessité de renouveler l'ordonnance d'ajustement de l'anticoagulothérapie

Responsabilités du pharmacien après discussion avec le médecin

- Initier l'administration orale de vitamine K au patient après discussion avec le médecin traitant ou son remplaçant (voir 3.14).
- Ajouter une héparine de faible poids moléculaire (HFPM) en début de traitement, en cas de RNI sous-thérapeutique ou d'arrêt temporaire de l'anticoagulant oral (procédures diagnostiques, dentaires ou chirurgicales) (voir 3.12).

Situations de communication avec le médecin

- Saignements (voir 3.4 pour détails)
 - Saignement mineur persistant
 - Saignement majeur
- RNI > 5
- RNI < 2,2 (si objectif = 2,5 à 3,5)
- RNI < 1,8 (si objectif = 2,0 à 3,0)
- Le pharmacien croit que les risques sont supérieurs aux bénéfiques en raison de l'inobservance du traitement par le patient ou de modification de la situation clinique ou d'autres motifs.
- D'autres critères de communication avec le médecin peuvent être précisés sur l'ordonnance du médecin.
- Communiquer avec le médecin traitant lorsque la durée de traitement établie initialement est atteinte

Suivis du traitement anticoagulant

N.B. : Ces suivis peuvent se faire par une rencontre ou par téléphone selon la capacité, les besoins et les préférences du patient.

- Mesure du RNI
 - Via les services d'un centre de prélèvement privé ou en établissement
 - Certains pharmaciens offrent un service de mesure du RNI sur ponction capillaire avec un coagulomètre portable. Dans ce cas, il est impératif de respecter intégralement la technique d'utilisation recommandée et d'implanter un système de contrôle de la qualité.
 - Les résultats de RNI supérieurs à 5,0 obtenus par cette méthode devraient être confirmés en laboratoire par un test sur un échantillon veineux.

- Fréquence de mesure du RNI :
 - Début du traitement
 - Aux 2-3 jours jusqu'à obtention d'un RNI thérapeutique
 - Chaque semaine X 3
 - Aux 2 semaines X 2
 - Aux 4 semaines ensuite

 - Maintien du traitement
 - RNI stable
 - Aux 4 semaines en général
 - Peut être étendu à 6 semaines pour les patients très stables
 - RNI instable
 - En fonction du RNI obtenu. Consulter le tableau en 3.11.

Réévaluation du traitement anticoagulant

- Le traitement anticoagulant doit faire l'objet d'une évaluation médicale annuellement.
- Cette évaluation devrait inclure une analyse de la formule sanguine.

2.5 Ordonnance individuelle d'anticoagulothérapie orale (ACO)

NOM DU PATIENT : _____ DATE DE NAISSANCE : _____

ADRESSE : _____ TÉLÉPHONE : _____

INDICATION : _____

PRESCRIPTION :	warfarine	POUR RNI :	2 À 3 <input type="checkbox"/>	2,5 À 3,5 <input type="checkbox"/>
DURÉE :	3 MOIS <input type="checkbox"/>	6 MOIS <input type="checkbox"/>	1 AN <input type="checkbox"/>	AUTRE :
LIEU DU DÉBUT DE L'ANTICOAGULOTHÉRAPIE :			DATE DE DÉBUT :	
POSOLOGIE INITIALE :				

AJUSTEMENT DES DOSES DE WARFARINE EN FONCTION DU RNI PAR LE PHARMACIEN SELON LES LIGNES DIRECTRICES PUBLIÉES CONJOINTEMENT PAR LE COLLÈGE DES MÉDECINS DU QUÉBEC (CMQ) ET L'ORDRE DES PHARMACIENS DU QUÉBEC (OPQ) ET, CONFORMÉMENT AU RÈGLEMENT SUR LES NORMES RELATIVES AUX ORDONNANCES FAITES PAR UN MÉDECIN, APPLICABLE AU _____ ET APPROUVÉ PAR LE CMDP DE CET ÉTABLISSEMENT.
(ÉTABLISSEMENT)

HÉPARINE DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE EN COURS : OUI NON

AGENT ET POSOLOGIE :

DATE DE DÉBUT :

RÉSUMÉ DES RNI :

(Joindre si disponible le résumé des RNI et des doses de warfarine reçues)

RNI	DATES	RÉSULTATS	DOSES REÇUES
1-			
2-			
3-			
4-			
5-			
6-			
7-			

PROCHAIN RNI PRÉVU (DATE) :

SITE DE PRÉLÈVEMENT :

DOSES ACTUELLES DE WARFARINE :

page 1 de 2 : paraphe du médecin _____

2.5 Ordonnance individuelle d'anticoagulothérapie orale (ACO) (suite)

NOM DU PATIENT : _____

VALEURS DE BASE :

HÉMOGLOBINE :	DATE :	PLAQUETTES :	DATE :
CRÉATININE :	DATE :	POIDS :	

ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX PERTINENTS :

1-	4-
2-	5-
3-	6-

RISQUES :

RISQUE THROMBOTIQUE :	ÉLEVÉ <input type="checkbox"/> NORMAL <input type="checkbox"/>	NOTE :
RISQUE DE SAIGNEMENT :	ÉLEVÉ <input type="checkbox"/> NORMAL <input type="checkbox"/>	NOTE :

LE PHARMACIEN COMMUNIQUERA AVEC MOI OU MON REMPLAÇANT DANS LES CONDITIONS SUIVANTES :

- PRÉSENCE DE SAIGNEMENT MINEUR PERSISTANT OU DE SAIGNEMENT MAJEUR
- RNI < 1,8 (SI VALEUR 2,0-3,0 VISÉE) OU < 2,2 (SI VALEUR 2,5-3,5 VISÉE)
- RNI > 5
- ÉTHYLISME INTERFÉRANT AVEC LE TRAITEMENT
- INSTABILITÉ PERSISTANTE DU RNI
- CHUTES
- AUTRE : _____

MÉDECIN TRAITANT : _____

AU NUMÉRO SUIVANT : TÉLÉPHONE : (____) _____ OU CELLULAIRE : (____) _____
TÉLÉAVERTISSEUR : (____) _____

JE DÉSIRE ÊTRE INFORMÉ DES INTERVENTIONS DU PHARMACIEN

(EN UTILISANT LA FEUILLE DE SUIVI DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT PROPOSÉE DANS LE PROTOCOLE CMQ/OPQ : OUI NON)

UNE FOIS PAR MOIS

AUTRE : _____

AU NUMÉRO DE TÉLÉCOPIEUR SUIVANT : (____) _____

PAR COURRIEL : _____

OU PAR LA POSTE À L'ADRESSE SUIVANTE : _____

MÉDECIN

NOM (CARACTÈRE D'IMPRIMERIE) :	PERMIS :
SIGNATURE :	DATE :

2.6 Feuille de suivi du traitement anticoagulant

Patient : _____

Médecin traitant : _____

Date naissance : _____

Téléphone MD : _____

Indication de l'ACO : _____

Lieu des prélèvements : _____

Intervalle visé (RNI): _____

Durée de traitement: _____

Personne de soutien : _____

Teneur des comprimés : _____

Date	RNI	Nouvelle dose	Dose prise	Oubli dose?	Modif. Diète?	Modif. Meds?	Saignement?	Modif. santé?	Prochain RNI	Initiales	
									DATE :		
			Note :								
									DATE :		
			Note :								
									DATE :		
			Note :								
									DATE :		
			Note :								
									DATE :		
			Note :								
									DATE :		
			Note :								
									DATE :		
			Note :								

COMMENTAIRES :

Signature du pharmacien : _____ Date _____

3.1 Première rencontre du patient par le pharmacien

Le pharmacien devrait rencontrer le patient sur rendez-vous une première fois, pour bien évaluer tous les aspects de la situation clinique et lui fournir l'enseignement nécessaire. La durée de cette entrevue est habituellement de 30 minutes.

Ainsi, lorsque le traitement anticoagulant est initié ou pris en charge, les responsabilités du pharmacien sont les suivantes :

- Vérification des critères d'admissibilité au protocole d'anticoagulothérapie
- Obtention d'informations complémentaires :
 - Âge et poids
 - Allergies et intolérances médicamenteuses
 - Habitudes de vie (alimentation, alcool, tabac, activité physique)
 - Médicaments prescrits et produits en vente libre consommés par le patient
 - Coordonnées d'une personne de soutien
 - Lieu des prélèvements sanguins
- Évaluation de problèmes potentiels avec le traitement
 - Interactions médicamenteuses
 - Pathologies pouvant induire des variations du RNI
- Facteurs de vulnérabilité à l'anticoagulation
 - Risque hémorragique
 - Risque thrombotique et échec antérieur au traitement
 - Capacité d'observance au traitement
- Enseignement au patient
 - Remise de la brochure informative « Les anticoagulants »
 - Remise du carnet d'anticoagulation
- Détermination de la dose de warfarine
- Évaluation de la nécessité de poursuivre l'héparine de faible poids moléculaire (HFPM), s'il y a lieu.
- Détermination de la date du prochain RNI

3.2 Indications et RNI visés

Référence: "Guidelines for Antithrombotic Therapy", J. Hirsh 2001, 4th edition

RNI visé

Le RNI visé devrait correspondre aux recommandations en vigueur de l' « American College of Chest Physician (ACCP) », à moins d'avis contraire du médecin traitant, en raison de conditions particulières reliées au patient.

L'efficacité de l'anticoagulothérapie orale est étroitement liée au temps passé à l'intérieur de l'intervalle thérapeutique. Bien que des intervalles de 2,0 à 3,0 ou 2,5 à 3,5 soient généralement recommandés selon l'indication, il est préférable de viser le milieu de l'intervalle afin d'éviter un écart hors de l'intervalle en cas de légère variation.

INDICATIONS ET RNI VISÉS

Adaptation de: "Guidelines for Antithrombotic Therapy", J. Hirsh 2001, 4th edition.

INDICATION	RNI VISÉ	DURÉE	AUTRE
• THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE OU EMBOLIE PULMONAIRE			
Facteurs de risque transitoires	2,0-3,0	3 à 6 mois	
Idiopathique	2,0-3,0	Minimum 6 mois	
Facteurs de risque persistants (déficience AT-III, protéine C, protéine S, facteur V Leiden, néoplasie)	2,0-3,0	12 mois ou +	
Syndrome anticorps antiphospholipides	2,5-3,5	12 mois ou +	
TVP ou EP récidivant	2,0-3,0	12 mois ou +	
• FIBRILLATION AURICULAIRE			
<i>Facteur de risque élevé : AVC/ICT, embolie systémique, hypertension artérielle, fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée (FEVG↓), âge >75 ans, maladie valvulaire rhumatismale, prothèse valvulaire</i>			
<i>Facteur de risque modéré : 65-75 ans, diabète, maladie coronarienne avec FEVG préservée</i>			
Patients à risque élevé	2,0-3,0	Chronique	
Patients à risque modéré	2,0-3,0	Chronique	Ou AAS
Patients à risque faible	∅		AAS die
• VALVES MÉCANIQUES¹			
Valve mécanique sans facteurs de risque associés	2,5-3,5	Chronique	Parfois RNI de 2 à 3 pour certains types de valves moins thrombogènes, en position aortique seulement. ¹
Valve mécanique + facteurs de risque associés ²	2,5-3,5	Chronique	Souvent ajout d'AAS 80 mg die
Avec embolie systématique malgré anticoagulation adéquate	2,5-3,5	Chronique	Ajouter AAS 80 mg die
• BIOPROTHÈSES VALVULAIRES			
Bioprothèse valvulaire	2,0-3,0	3 mois	Puis AAS
Bioprothèse valvulaire avec FA associée	2,0-3,0	Chronique	
Bioprothèse valvulaire et antécédent d'embolie systémique	2,5-3,5	3 à 12 mois	Puis AAS
• MALADIE VALVULAIRE RHUMATISME MITRALE (sténose mitrale ou régurgitation mitrale)			
Antécédent d'embolie systémique ou FA	2,0-3,0	Chronique	
Diamètre oreillette gauche > 5,5 cm	2,0-3,0	Chronique	
Embolie récidivante malgré anticoagulation adéquate	2,5-3,5	Chronique	Ou viser 2,0-3,0 et ajouter AAS 80 mg die; si intolérant: dipyridamole, ticlopidine ou clopidogrel
• PROLAPSUS VALVE MITRALE			
Non compliqué	∅		
Embolie systémique ou FA ou ICT récidivante malgré AAS	2,0-3,0	Chronique	
• AVC CARDIO-EMBOLIQUE			
Avec facteur de risque (FA, ICC, DVG, thrombus mural, antécédent AVC/ICT)	2,0-3,0	Chronique	
Embolie malgré anticoagulation	2,0-3,0	Chronique	Ajouter antiplaquettaire
• INFARCTUS DU MYOCARDE			
Risque élevé d'embolie	2,0-3,0	1 à 3 mois	

- 1- Les données relatives aux RNI visés chez les porteurs de valves mécaniques ne reposent pas toutes sur des études aléatoires contrôlées, et les recommandations varient selon les différents groupes médicaux. Le choix du RNI visé et la décision d'ajouter l'AAS reposent sur l'évaluation médicale des risques thrombotiques faite par le médecin, généralement le cardiologue ou le chirurgien cardiaque.
- 2- Facteurs de risque associés : fibrillation auriculaire, dilatation de l'oreillette gauche (> 50 mm), dysfonction ventriculaire gauche, hypertrophie ventriculaire gauche.

LÉGENDE DU TABLEAU « INDICATIONS ET RNI VISÉS »

AT-III : antithrombine III

AVC : accident vasculaire cérébral

DVG : dysfonction ventriculaire gauche

EP: embolie pulmonaire

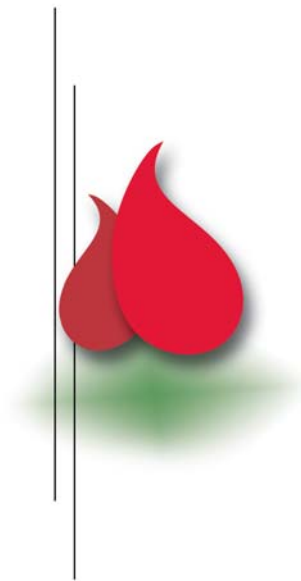
FA : fibrillation auriculaire

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

ICC : insuffisance cardiaque congestive

ICT : ischémie cérébrale transitoire

TVP : thrombose veineuse profonde



3.3 Facteurs de risque

A. Principaux facteurs de risque thrombotique

Transitoires	Héréditaires	Acquis
<ul style="list-style-type: none"> ● Chirurgie * <ul style="list-style-type: none"> - Orthopédique - Urologique - Neurochirurgie - Gynécologique - Plastique (liposuccion) ● Néoplasie maligne ● Traumatisme ● Fracture <ul style="list-style-type: none"> - Hanche, bassin, membre inférieur ● Doses élevées d'oestrogènes ● Contraceptifs oraux ● Grossesse et post-partum ● Infarctus du myocarde ● Accident vasculaire cérébral ● Traumatisme aigu de la moelle épinière ● Dose élevée d'antineoplasique pour cancer du sein <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">* Surtout si chirurgie au niveau de l'abdomen, région pelvienne, membres inférieurs et avec anesthésie générale durant plus de 30 minutes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Résistance à la protéine C activée (Facteur V Leiden) ● Hyperhomocystéinémie ● Déficience antithrombine III ● Déficience protéine C ● Déficience protéine S ● Mutation 20210A de la prothrombine ● Déficience du cofacteur II de l'héparine ● Dysfibrinogénémie ● Désordre de l'activation du plasminogène 	<ul style="list-style-type: none"> ● Âge (↑ avec âge > 40 ans) ● Néoplasie <ul style="list-style-type: none"> - (Surtout adénocarcinome poumon, sein, estomac, côlon) ● Immobilité prolongée ● Paralysie ● Insuffisance cardiaque ● Obstruction veineuse ● Thrombose veineuse profonde antérieure ● Obésité ● Hyperhomocystéinémie ● Veines variqueuses ● Thrombocytopénie induite par l'héparine ● Maladie pulmonaire chronique ● Splénectomie ● Transplantation rénale ● Maladies inflammatoires intestinales ● Syndromes d'hyperviscosité ● Insuffisance veineuse chronique ● Anticorps anti-phospholipides « Lupus anticoagulant » ● Polycythemia vera ● Dysfonction ventriculaire gauche

B. Catégories de risque de récurrence de thrombose veineuse profonde (TVP) sans traitement

FAIBLE ($< 5\%$ par an)	MODÉRÉ ($< 10\%$ par an)	ÉLEVÉ (10% par an)	TRÈS ÉLEVÉ ($> 12\%$ par an)
Facteur précipitant majeur réversible <ul style="list-style-type: none"> ◆ Chirurgie majeure ◆ Trauma des membres inférieurs ◆ Trauma pelvien ◆ Maladie majeure 	Facteur précipitant faible <ul style="list-style-type: none"> ◆ Oestrogènes ◆ Voyage longue distance ($> 6H$) ◆ Trauma mineur 	Sans facteur précipitant <ul style="list-style-type: none"> ◆ Sans thrombophilie ◆ Avec facteur V Leiden hétérozygote ◆ Mutation PT20210A hétérozygote 	Sans facteur précipitant <ul style="list-style-type: none"> ◆ ≥ 2 récurrences de TVP ◆ Déficit antithrombine, protéine C ou protéine S ◆ Facteur V Leiden homozygote ◆ Combinaison de 2 anomalies hétérozygotes ◆ Syndrome des antiphospholipides ◆ Cancer avancé

3.4 Facteurs de vulnérabilité à l'anticoagulation

A. Facteurs inhérents au patient

- Disponibilité pour prélèvements
- Difficulté à obtenir un échantillon sanguin
- Observance de sa médication, de ses rendez-vous et des recommandations
- Tendance aux saignements
- Variations inexplicables répétitives du RNI
- Insécurité du patient face à son traitement anticoagulant
- Déficits cognitifs

B. Facteurs de risque de saignement et conduite recommandée en présence de symptômes de saignement pouvant être détectés par les pharmaciens

- Intensité de l'anticoagulation (facteur le plus important pour les hémorragies intracrâniennes, le risque augmente de façon exponentielle avec $RNI > 4$) et durée de l'anticoagulation;
- Âge > 65 ans;
- Antécédents de saignements gastro-intestinaux ou autres;
- Présence de co-morbidité : hypertension, maladie vasculaire cérébrale, cardiomyopathie sévère, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, néoplasie, anémie;
- Utilisation concomitante d'une médication pouvant soit potentialiser l'effet anticoagulant, soit modifier l'hémostase (ex. : antiplaquettaires), soit aggraver la muqueuse gastro-duodénale.

A- Saignements mineurs

- ▶ Épistaxis
- ▶ Ecchymoses
- ▶ Saignement des gencives

DIRIGER VERS LE MÉDECIN SI SAIGNEMENT PERSISTANT malgré RNI dans l'intervalle visé.

- ▶ Hémoptysie en filets, non soutenue et sans dyspnée
- ▶ Hématurie

DIRIGER VERS LE MÉDECIN AU COURS DES JOURS SUIVANTS

B- Saignements majeurs

- ▶ **Symptômes de saignements intra-abdominaux**
 - ▶ Douleurs abdominales inexplicables
- ▶ **Signes de saignements gastro-intestinaux**
 - ▶ Sang rouge dans les selles
 - ▶ Selles noires
 - ▶ Vomissements brunâtres (allure grains de café)
- ▶ **Signes et symptômes de saignements intra-cérébraux**
 - ▶ Nausée et vomissements
 - ▶ Céphalée soudaine et intense
 - ▶ Confusion
 - ▶ Diaphorèse
- ▶ **Évanouissement**

DIRIGER IMMÉDIATEMENT VERS LE MÉDECIN OU VERS L'URGENCE.

3.4 Facteurs de vulnérabilité à l'anticoagulation (suite)

C. Situations cliniques où le risque thrombotique est élevé

Situations potentielles où le patient est considéré à risque thromboembolique élevé et où la couverture avec une héparine standard ou de faible poids moléculaire est à considérer lors de l'arrêt temporaire de l'anticoagulant oral ou lorsque le RNI est sous-thérapeutique

- Porteur de valve mécanique en position mitrale ou en position aortique
- Thrombose veineuse ou embolie pulmonaire récentes < 3 mois (le risque est très élevé lors du premier mois, il est élevé au cours des 2^e et 3^e mois suivant l'événement et, ensuite, il est modérément élevé)
- Thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire récidivantes (> 2 épisodes) et anticoagulé de façon chronique
- Fibrillation auriculaire associée à une sténose mitrale
- Fibrillation auriculaire avec antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'ICT, particulièrement s'il est âgé de 75 ans ou plus
- Fibrillation auriculaire avec plusieurs autres facteurs de risque thrombotique associés

Remarque : Ainsi, avant de modifier ou non une dose et de prévoir un prochain RNI, le pharmacien doit bien connaître les recommandations applicables puis les adapter au patient, en tenant compte de tous ces facteurs.



3.5 Enseignement au patient de son traitement anticoagulant

L'enseignement au patient anticoagulé est un élément capital dans la réussite du suivi puisqu'un patient bien informé respecte mieux les consignes et est plus fidèle à son traitement.

L'enseignement est fait au patient ou à son aidant naturel si le patient ne peut assumer seul son traitement.

Plusieurs aspects devraient être couverts lors de l'enseignement initial. Il est possible que le patient ne puisse assimiler toutes ces informations dès la première rencontre. Il faut ajuster le niveau d'information en fonction de sa compréhension et prioriser l'information lors de l'enseignement au début du traitement. Des précisions pourront être apportées, et des rappels faits lors des suivis réguliers du RNI.

Informations à transmettre au patient :

Notions générales sur le traitement

- Rôle des anticoagulants
- Raison de l'anticoagulation, RNI visé et durée prévue
- Raison et importance des prélèvements sanguins pour les RNI
- Posologie et horaire d'administration des médicaments anticoagulants
- Comment utiliser le carnet d'anticoagulation
- Fonctionnement du service d'anticoagulothérapie
- Que faire en cas d'oubli

Précautions

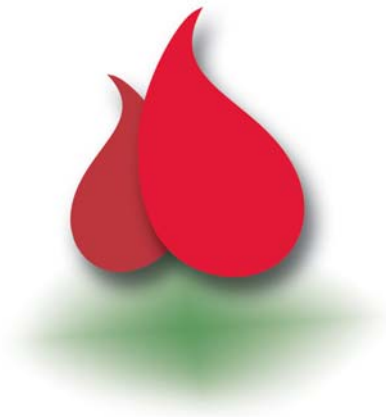
- Effets indésirables
- Comment reconnaître les signes de saignement
- En cas de saignement, application d'une pression pendant au moins 10 minutes au site de saignement
- Utilisation d'une méthode contraceptive s'il s'agit d'une femme en âge de procréer
- Recommandations par rapport aux habitudes de vie : alcool (maximum de 2 consommations par jour pour les hommes et 1 consommation par jour pour les femmes, et informer le pharmacien des changements dans la consommation (arrêt-début, etc.), diète, travaux manuels dangereux, sports de contact, rasoir, brosse à dents, etc.
- Être vigilant en cas de traumatisme crânien car les symptômes peuvent apparaître à retardement, 12 à 48 heures après le traumatisme (si perte de connaissance, confusion, céphalée importante, vomissements, nausées ou troubles visuels, consulter immédiatement un médecin)
- Interactions avec les médicaments prescrits, en vente libre, et les produits naturels
- Importance d'aviser tous les professionnels de la santé de la prise d'anticoagulant
- Importance de porter sur soi une carte ou un bracelet précisant la prise d'un anticoagulant
- Conservation des médicaments
- Comment et quand contacter la clinique ou son médecin

Documents à remettre au patient

- Brochure informative sur les traitements anticoagulants. Idéalement, cette brochure devrait être parcourue avec le patient et commentée.
- Carnet d'anticoagulation dans lequel le patient retrouve les doses de warfarine, les dates et résultats des RNI.

Dans le cas d'un suivi téléphonique, il est essentiel de s'assurer de la bonne compréhension par le patient, et de l'encourager à écrire l'information si la dose doit être modifiée. Il est très souhaitable de demander au patient de répéter l'information transmise afin de valider sa compréhension.

La plupart des patients trouvent plus facile de discuter en terme de nombre de comprimés. Une cause fréquente d'erreur, en particulier lors de suivi téléphonique, est l'interprétation du patient en terme de nombre de comprimés alors que le professionnel s'exprime en nombre de milligrammes. Il est généralement plus aisé pour le patient de se souvenir de prendre des doses précises certaines journées de la semaine plutôt que de se rappeler une alternance. Par exemple, recommander de prendre 1 1/2 comprimé (3 mg) les lundi, mercredi et vendredi, et 2 comprimés (4 mg) les autres jours, plutôt que 1 1/2 comprimé et 2 comprimés en alternance. Il est préférable de s'en tenir à une seule teneur de comprimés pour un patient donné (utiliser un coupe-pilule si nécessaire) afin d'éviter les erreurs.



3.6 Facteurs à considérer pour déterminer la dose de départ de warfarine

La stratégie de titration initiale des doses de warfarine dépend de la prise concomitante ou non d'une héparine, et des risques de saignement présentés par le patient. Lors de la détermination de la dose de départ pour un individu, il faut aussi considérer son état de santé général, ses habitudes de vie et les médicaments et aliments pouvant interagir avec la warfarine.

Facteur	Impact sur la warfarine
Âge	L'âge avancé augmente la sensibilité à la warfarine.
Poids	Les personnes très obèses et les personnes de très petit poids pourront nécessiter des doses supérieures ou inférieures à 5 mg.
Fonction hépatique	Une dysfonction hépatique peut augmenter la sensibilité à la warfarine; considérer utiliser une dose de départ inférieure à 5 mg chez ces individus.
Fonction thyroïdienne	La vitesse de dégradation des facteurs de coagulation est augmentée en hyperthyroïdie et diminuée en hypothyroïdie. Les doses de départ seront moindres en hyperthyroïdie et plus élevées en hypothyroïdie.
Fonction cardiaque	Les patients en insuffisance cardiaque décompensée présentent aussi une sensibilité accrue à la warfarine.
Fièvre	Une fièvre prolongée peut augmenter la vitesse de dégradation des facteurs de coagulation jusqu'à 3 à 4 fois. Une dose de départ inférieure à 5 mg devrait être considérée dans ce cas.
Apport alimentaire en vitamine K	Les patients dénutris, ceux n'ayant eu aucun apport alimentaire oral depuis plus de 3 jours ou ceux qui ont une diminution importante de leur alimentation orale peuvent être plus sensibles aux effets de la warfarine. Des doses de départ inférieures à 5 mg sont préférables chez ces individus.
Médication associée	Plusieurs médicaments peuvent interférer avec le métabolisme de la warfarine. La dose de départ de la warfarine doit être ajustée en conséquence.

Tiré de : Witt D.M., Tillman D.J. Thrombosis. Dans: Pharmacotherapy Self-Assessment Program, 4th edition, American College of Clinical Pharmacy, 2003, 85-117.

3.7 Doses de départ en fonction de l'urgence relative d'atteindre rapidement un RNI thérapeutique

- **Doses de départ lors d'anticoagulation non urgente**

Lors de situations non urgentes, il est préférable de débiter le traitement avec une dose plus faible de warfarine et de titrer graduellement l'anticoagulant jusqu'à l'atteinte d'un RNI stable.

La dose moyenne pour obtenir un RNI de 2,0 à 3,0 est 4 à 5 mg pour la population générale, avec des extrêmes pouvant aller de 1 à 15 mg par jour. Les personnes âgées sont plus sensibles aux effets de la warfarine et il est préférable de débiter chez elles avec une dose plus faible (2 à 3 mg) qui sera titrée graduellement.

Les doses de départ doivent être ajustées en fonction des facteurs modifiant le RNI, présentés au point 3.6.

- **Doses de départ lors d'anticoagulation rapide désirée et couverture avec une héparine ou HFPM associée**

Dans ce cas, un effet plus rapide est recherché, afin de ne pas prolonger indûment la prise d'héparine sous-cutanée. Un algorithme tel que celui présenté ci-dessous peut guider l'ajustement initial des doses. Une dose de départ de 5 mg est fréquemment utilisée. Chez les jeunes patients à forte carrure, une dose supérieure (7,5 à 10 mg) peut être justifiée. Cette dose de départ ne devrait jamais excéder 10 mg.

ALGORITHME POUR DÉBITER LA WARFARINE LORSQU'UNE ANTICOAGULATION RAPIDE EST DÉSIRÉE

Jour	RNI	Dose de warfarine
1	Adulte normal Frêle, dénutri, âgé, maladie hépatique	5 mg 2,5 mg
2	Généralement non mesuré	Idem à 1 ^{re} dose
3	< 1,5 1,5 - 1,9 2,0 - 3,0 > 3,0	5 à 10 mg 2,5 à 5 mg 0 à 2,5 mg 0 mg
4	< 1,5 1,5 - 1,9 2,0 - 3,0 > 3,0	10 mg 5 à 7,5 mg 0 à 5 mg 0 mg
5	< 1,5 1,5 - 1,9 2,0 - 3,0 > 3,0	10 mg 7,5 à 10 mg 0 à 5 mg 0 mg
6	< 1,5 1,5 - 1,9 2,0 - 3,0 > 3,0	7,5 à 12,5 mg 5 à 10 mg 0 à 7,5 mg 0 mg

Crowther M.A., Harrison L., Hirsh J. "Warfarin : less may be better" *Ann Intern Med* 1997; 127: p. 332-333. www.acponline.org/journals/annals/15Aug97/letter1.htm

Lorsque l'anticoagulant oral est initié en cours d'hospitalisation, le RNI est mesuré quotidiennement. Dans le contexte ambulatoire, le RNI est habituellement mesuré aux deux à trois jours, jusqu'à l'atteinte de deux valeurs de RNI thérapeutique, puis chaque semaine au cours du premier mois.

3.8 Tests de laboratoire

■ RNI

Le suivi du traitement oral avec la warfarine implique une évaluation régulière de l'effet anticoagulant à l'aide du RNI. La fréquence de mesure du RNI varie en fonction de la situation clinique (début de traitement, instabilité).

Le RNI peut être mesuré par le laboratoire d'un centre hospitalier ou un laboratoire privé, à partir d'un échantillon sanguin veineux. Il peut aussi être mesuré à partir d'un échantillon sanguin capillaire avec un coagulomètre portable. Quelques cliniques d'anticoagulothérapie, unités de soins d'établissements de santé et CLSC utilisent ces appareils. Certains pharmaciens de pratique privée offrent aussi ce service. Lors d'utilisation d'un coagulomètre portable, il est important de respecter intégralement la technique d'utilisation recommandée. Les pharmaciens désirant offrir ce service à leur clientèle devraient suivre une formation appropriée, et s'assurer du contrôle de la qualité de leurs services.

■ Formule sanguine

Il est recommandé d'obtenir une valeur d'hémoglobine avant le début d'un traitement anticoagulant, afin d'obtenir des valeurs de base permettant d'évaluer la présence de saignement. La mesure des plaquettes est aussi justifiée initialement pour identifier les patients à risque de saignement, et doit être poursuivie lors de l'utilisation d'une héparine (standard ou de faible poids moléculaire).

Le médecin a généralement obtenu ces mesures et devrait les transmettre au pharmacien lors de sa demande initiale de suivi du traitement anticoagulant.

■ Autres tests

Tout autre résultat, sauf le RNI, devrait être transmis dans les meilleurs délais au médecin traitant.

3.9 Identification des causes de RNI non thérapeutiques

Questions clés et conduite à suivre

RNI SOUS-THÉRAPEUTIQUE

- Comment avez-vous pris votre warfarine au cours des deux dernières semaines (couleur, nombre de comprimés, nombre de fois par jour, utilisation d'une formulation générique)?
- Quel(s) moyen(s) utilisez-vous pour assurer l'observance quotidienne de la dose?
- Avez-vous oublié des doses?
- Avez-vous augmenté de façon importante votre niveau d'activité physique?
- Avez-vous augmenté votre consommation de légumes verts?
- Avez-vous eu des changements à vos médicaments (addition, retrait, changement de dose)?
- Avez-vous pris des médicaments en vente libre, des produits naturels ou des suppléments alimentaires?
- Avez-vous débuté une consommation régulière d'alcool?

Recommandations

- Vérification des symptômes de thrombose veineuse ou d'embolie artérielle
- Dose supplémentaire de warfarine ou ajustement, en fonction des algorithmes d'ajustement de la warfarine (voir 3.11)

RNI SUPRA-THÉRAPEUTIQUE

- Quel(s) moyen(s) utilisez-vous pour assurer l'observance quotidienne de la dose?
- Avez-vous eu des changements à vos médicaments (addition, retrait, changement de dose)?
- Avez-vous pris des médicaments en vente libre ou des produits naturels?
- Avez-vous eu des problèmes de santé récemment?
- Avez-vous pris plus d'alcool qu'habituellement? Avez-vous cessé récemment une consommation régulière d'alcool?
- Avez-vous diminué votre consommation de légumes verts?
- Comment avez-vous pris votre warfarine au cours des deux dernières semaines (couleur, nombre de comprimés, nombre de fois par jour, formulation générique)? Procéder à la vérification du carnet si possible.
- Avez-vous diminué de façon importante votre niveau d'activité physique?
- Avez-vous cessé de fumer?

Recommandations

- Vérifier la présence de saignement (voir 3.3 pour la conduite en présence de saignement).
- Ajustement de la dose hebdomadaire, avec omission ou non de dose, en fonction des algorithmes d'ajustement (voir 3.11).

Il est utile de souligner ici que certaines circonstances sont favorables à la déstabilisation du RNI.

On peut les regrouper sous le vocable des 7 « D » :

- Déplacement (voyage)
- Déménagement
- Dépression
- Divorce
- Deuil
- Dénutrition
- Démence

3.10 Gestion des interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses avec la warfarine sont très nombreuses. Une conduite générale de gestion des interactions est proposée, et les interactions significatives les plus fréquentes sont soulignées. Pour plus de détails sur les interactions, les pharmaciens pourraient consulter les références suivantes :

Managing Oral Anticoagulation Therapy : Clinical and operational Guidelines. Ed Jack E. Ansell. ASPEN 1998

www.coumadin.ca

Martel M. Quelles sont les interactions entre les produits naturels et les anticoagulants oraux? Québec Pharmacie 1999; 44(6):555-556

<http://medicine.iupui.edu/flockhart/>

Michalets E.L. Update : Clinically significant cytochrome P-450 drug interaction. Pharmacotherapy 1998;18(1):84-112.

Conduite pour la gestion des interactions

- 1) Être alerte pour tous les nouveaux médicaments et produits naturels qui s'ajoutent à l'arsenal thérapeutique.
- 2) Aviser le patient de :
 - a. Ne pas arrêter un médicament ou un produit naturel sans le mentionner au pharmacien.
 - b. Mentionner la consommation de tout nouveau produit de vente libre ou médicament prescrit.
- 3) Favoriser les médicaments ou produits naturels avec le moins d'interactions possibles.
- 4) Contrôler le RNI plus régulièrement dans les situations suivantes :
 - a. Arrêt ou modification de la dose d'un médicament interagissant potentiellement avec la warfarine.
 - b. Début d'un médicament interagissant significativement avec la warfarine.
- 5) Le moment optimal pour contrôler le RNI dépend du mécanisme de l'interaction :
 - a. Interférence avec l'absorption
 - i. Effet rapide.
 - ii. Contrôler le RNI 3 à 7 jours après l'instauration du médicament, la modification de sa dose ou son arrêt.
 - b. Inhibition du métabolisme
 - i. Effet généralement rapide
 - ii. Généralement sélective à 1 cytochrome P (CYP) ou rarement 2 CYP
 - iii. Contrôler le RNI 3 à 7 jours après l'instauration du médicament, la modification de sa dose ou son arrêt.
 - c. Induction du métabolisme
 - i. Début variable
 - ii. L'induction est progressive et atteint son maximum généralement après 10 à 15 jours. Peut prendre jusqu'à 3 semaines.
 - iii. Contrôler le RNI chaque semaine jusqu'à stabilisation du RNI

d. Modification de l'hémostase (ex. AAS, AINS)

- i. N'affecte pas nécessairement le RNI, mais peut augmenter le risque de saignement et le temps de saignement.

6) Ajuster la dose de warfarine si le médicament interagissant ne peut être arrêté.

Interactions médicamenteuses significatives avec la warfarine fréquemment rencontrées en pratique.

N.B. Ce tableau (non exhaustif) regroupe les principales interactions demandant un suivi étroit des RNI. L'ajustement des doses de warfarine est mentionné à titre indicatif, puisque la conduite du pharmacien pourra varier en fonction des risques hémorragiques ou thrombotiques de chaque patient. *Cependant, pour le sulfaméthoxazole, l'amiodarone et le métronidazole, il est recommandé dès le début de diminuer les doses.* Le pharmacien devrait évaluer le potentiel d'interaction lors de tout ajout ou modification au régime médicamenteux, en consultant les références appropriées.

Classes de médicaments	Résultat de l'interaction et mécanisme	Commentaires	Prochain RNI
Antibiotiques et antifongiques (plusieurs antibiotiques interagissent avec la warfarine, ci-après les plus significatifs à éviter si possible)			
Clarithromycine	↑ RNI par inhibition métabolique	↓ dose de warfarine de 25-30 %	Contrôler RNI 3 à 7 jours plus tard.
Érythromycine	↑ RNI par inhibition métabolique	↓ dose de warfarine de 25-30 %	Contrôler RNI 3 à 7 jours plus tard.
Fluconazole	↑ RNI par inhibition métabolique	↓ dose de warfarine de 25-30 %	Contrôler RNI 3 à 7 jours plus tard.
Métronidazole	↑ RNI par inhibition métabolique	↓ dose de warfarine dès l'introduction de 25-30 %	Contrôler RNI 3 à 7 jours plus tard.
Rifampicine	↓ RNI par induction métabolique	↑ dose de warfarine de 50 % (Dans certains cas la dose peut devoir être quadruplée)	Contrôler RNI dans 7 jours et répéter q 1 sem ad stable. Délai d'apparition de l'induction variable.
Sulfaméthoxazole	↑ RNI par inhibition métabolique et déplacement de l'albumine	↓ dose de warfarine dès l'introduction de 25-30%. Alternative : autre antibiotique	Contrôler RNI 3 à 7 jours plus tard.
Antiarythmiques			
Amiodarone	↑ RNI par inhibition métabolique	↓ dose de warfarine dès l'introduction de 30-50%	Contrôler RNI 3 à 7 jours plus tard. Suivre étroitement (1 fois par semaine) ad stabilisation et lors de chaque modification de dose. Surveiller ad 4 semaines après arrêt amiodarone.
Propafénone	↑ RNI par inhibition métabolique	↓ dose de warfarine de 25-30 %	Contrôler RNI 3 à 7 jours plus tard.

Analgésiques antipyrétiques			
Acétaminophène	Diminution de la production des facteurs de coagulation avec une dose de plus de 2275 mg/sem.	Contrôler le nombre de prises particulièrement si patient prend au besoin.	
AINS	Pas effet sur RNI mais \uparrow des risques de saignement	Surveiller patient à risque de saignement.	
Cox-2	\uparrow RNI par inhibition métabolique après 2 à 3 jours de traitement	\downarrow dose de warfarine de 20 %	Contrôler RNI 3 à 7 jours plus tard.
Anticonvulsivants			
Carbamazépine	\downarrow RNI par induction métabolique	\uparrow la dose de warfarine de 50 %	Contrôle dans 2 semaines et plus de la dose warfarine selon RNI.
Phénythoïne	\uparrow ou \downarrow RNI		Contrôle plus étroit des RNI.
Fibrates			
Gemfibrozil et fénofibrate	\uparrow RNI probablement par inhibition du métabolisme et déplacement protéique	Ajuster la dose de warfarine au besoin. Apparition parfois retardée.	Contrôler le RNI dans 3 à 7 jours.
Antidépresseurs			
ISRS Fluvoxamine Fluoxétine et paroxétine	\uparrow RNI par inhibition métabolique Forte inhibition Inhibition modérée	Ajuster la dose au besoin. Peu ou pas d'inhibition avec Citalopram.	Contrôler le RNI dans 3 à 7 jours.

Interactions fréquemment rencontrées avec les produits naturels

Augmentation RNI ou du risque de saignement	Diminution du RNI
Capsule d'ail Danshen Dong Quai Gingembre Ginko biloba Griffe du diable Papaine Matricaire Vitamine E (doses > 400u/j) Jus de canneberge	Coenzyme Q10 (dérivé vit. K) Ginseng Millepertuis Thé vert (grande quantité seulement)

Dans le cas des produits naturels, il est préférable de cesser la prise du produit impliqué. Ces interactions sont moins bien documentées, il est donc utile de les signaler au Centre régional sur les effets indésirables médicamenteux du Québec au (514) 338 2961 ou 1 888 265-7692.

3.11 Algorithmes d'ajustement des doses de warfarine (patients stabilisés)

Principes généraux :

Il est préférable de maintenir des valeurs de RNI au milieu de l'intervalle visé, afin d'obtenir une zone de sécurité en cas de variations du RNI. La conduite dépendra de l'identification ou non d'un facteur à l'origine de la variation du RNI hors de l'écart thérapeutique, ainsi que de la persistance ou non de ce facteur.

Important :

- Toujours évaluer les tendances du RNI avant de décider d'un ajustement de dose.
- Considérer répéter une mesure de RNI le même jour ou le lendemain, si la valeur observée diffère grandement de la valeur attendue, de façon inexplicable.
- Éviter les fortes variations de doses qui peuvent engendrer une grande variabilité du RNI (effet yo-yo).

A. Algorithme à utiliser lorsqu'un facteur de variation temporaire est identifié

Lorsqu'un facteur expliquant la variation du RNI peut clairement être identifié et que ce facteur n'était que temporaire, on privilégie un rétablissement rapide à l'intérieur de l'écart visé, puis une reprise de la dose habituelle avec laquelle le patient était stabilisé.

N.B. **Dose de charge = 1,5 fois la dose habituelle**, i.e. pour un patient habituellement stable avec une dose de 5 mg die, on donnera une dose de charge de 7,5 mg.

Pour RNI 2 à 3			
Intensité de l'écart	RNI mesuré	Ajustement temporaire de dose recommandé	Prochain RNI
RNI Sous-thérapeutique			
Important	≤ 1,5 ** Aviser MD	Dose de charge X 3 jours	1 semaine (3 jours si HFPM ajoutée)
Modéré	1,5 – 1,79 ** Aviser MD	Dose de charge X 2 jours	1 à 2 semaines (3 jours si HFPM ajoutée)
Léger	1,8 – 1,9	Dose de charge X 1 jour	4 semaines
RNI Supra-thérapeutique			
Léger	3,1 – 3,3	Continuer idem	2 à 4 semaines
Modéré	3,4 – 3,7	Omettre une dose ou non	1 à 2 semaines
Important	3,8 – 4,5	Omettre une dose	1 semaine
Sévère	4,6 – 5,0	Omettre 2 doses	1 semaine
Très sévère	> 5,0	Cesser et diriger vers MD	Lendemain
Pour RNI 2,5 à 3,5			
Intensité de l'écart	RNI mesuré	Ajustement temporaire de dose recommandé	Prochain RNI
RNI Sous-thérapeutique			
Sévère	≤ 1,5 ** Aviser MD	Dose de charge X 3 jours	1 semaine (3 jours si HFPM ajoutée)
Important	1,5 – 1,99 ** Aviser MD	Dose de charge X 2 jours	1 semaine (3 jours si HFPM ajoutée)
Modéré	1,9 – 2,2	Dose de charge X 1 jour	1 à 2 semaines
Léger	2,3–2,4	Dose de charge X 1 jour	2 à 4 semaines
RNI Supra-thérapeutique			
Léger	3,6 – 3,9	Continuer idem	2 à 4 semaines
Modéré	4,0 – 4,4	Omettre une dose ou non	1 semaine
Important	4,5 – 5,3 Aviser MD	Omettre une dose	1 semaine
Sévère	5,4 – 6,0	Omettre 2 doses et diriger vers MD	2 jours
Très sévère	> 6,0	Cesser et diriger vers MD	Lendemain

** Pour les patients à haut risque thrombotique (voir 3.4 c), considérer l'ajout d'une HFPM jusqu'au retour du RNI à la valeur thérapeutique. Si l'ajout d'une HFPM est nécessaire, référer temporairement le patient à une ressource spécialisée. Si aucune ressource spécialisée n'est disponible dans le milieu de pratique ou la région, référer le patient à haut risque thrombotique à l'urgence.

N.B. Les ajustements et délais de mesures du RNI proposés dans cet algorithme doivent être considérés en fonction de la situation clinique, en particulier le risque de saignement et le risque thrombotique présentés par le patient. Cet algorithme est principalement utile pour les patients déjà stabilisés. Pour le patient en début de traitement, il pourra être indiqué de faire un contrôle plus rapide du RNI.

3.11 Algorithmes d'ajustement des doses de warfarine (suite)

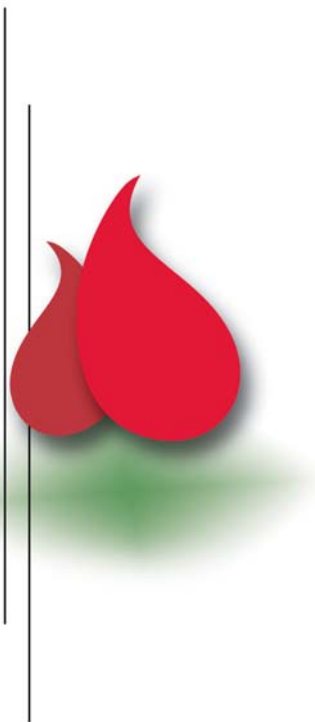
B. Algorithme à utiliser lorsque aucun facteur de variation ne peut être identifié ou si le facteur identifié persiste

Lorsque aucun facteur expliquant la variation du RNI ne peut être identifié ou qu'un facteur est identifié mais que celui-ci perdurera (ex. médicament ajouté, patient surconsommant de l'alcool de façon régulière), il est alors justifié de **modifier la dose hebdomadaire** de l'anticoagulant oral. Il peut être utile d'utiliser une dose de charge ou un arrêt temporaire afin de favoriser un retour rapide du RNI à l'intérieur des valeurs cibles. On continuera ensuite avec une dose hebdomadaire modifiée en fonction de l'importance de l'écart entre le RNI déviant et les valeurs cibles. Il n'est pas recommandé de faire des variations de plus de 20 % de la dose hebdomadaire.

Pour RNI 2 à 3				
Intensité de l'écart	RNI mesuré	Dose de charge ou arrêt temporaire à envisager	% d'ajustement de la dose hebdomadaire de maintien recommandé	Prochain RNI
RNI Sous-thérapeutique				
Important	≤ 1,5 ** Aviser MD	Dose de charge X 2-3 jours	↑ dose 15-20 %	1 semaine (3-4 jours si HFPM ajoutée)
Modéré	1,5 – 1,79 ** Aviser MD	Dose de charge X 2 jours	↑ dose 10-12,5 %	1-2 semaines (3-4 jours si HFPM ajoutée)
Léger	1,8 – 1,9	Dose de charge X 1 jour	↑ dose 5-7,5 %	2 à 4 semaines
RNI Supra-thérapeutique				
Léger	3,1 – 3,3	Continuer idem		2 à 4 semaines
Modéré	3,4 – 3,7	_____	↓ dose 5 %	1 à 2 semaines
Important	3,8 – 4,5	Omettre une dose	↓ dose 5 - 7,5 %	1 semaine
Sévère	4,6 – 5,0	Omettre 2 doses	↓ dose 10 - 15 %	2 jours
Très sévère	> 5,0	Cesser et diriger vers MD		Lendemain
Pour RNI 2,5 à 3,5				
Intensité de l'écart	RNI mesuré	Dose de charge ou arrêt temporaire à envisager	% ajustement de la dose hebdomadaire de maintien recommandé	Prochain RNI
RNI Sous-thérapeutique				
Sévère	≤ 1,5 ** Aviser MD	Dose de charge X 3 jours	↑ dose 15-20 %	1 semaine (3-4 jours si HFPM ajoutée)
Important	1,5 – 1,89 ** Aviser MD	Dose de charge X 2 jours	↑ dose 10-12,5 %	1 semaine (3-4 jours si HFPM ajoutée)
Modéré	1,9 – 2,2 Aviser MD	Dose de charge X 1 jour	↑ dose 7,5 à 10%	2 semaines
Léger	2,3 – 2,4	Pas de dose de charge	↑ 3-5 %	2 à 4 semaines
RNI Supra-thérapeutique				
Léger	3,6 – 3,9	Continuer idem		2 à 4 semaines
Modéré	4,0 – 4,4	Omettre une dose	↓ dose 2,5-5 %	1 semaine
Important	4,5 – 5,3 Aviser MD	Omettre une dose	↓ dose 5-7,5 %	1 semaine
Sévère	5,4 – 6,0	Omettre 2 doses et diriger vers MD	↓ dose 10-15 %	2 jours
Très sévère	> 6,0	Cesser et diriger vers MD		Lendemain

** Pour les patients à haut risque thrombotique (voir 3.4 c), considérer l'ajout d'une HFPM jusqu'au retour du RNI à la valeur thérapeutique. Si l'ajout d'une HFPM est nécessaire, référer temporairement le patient à une ressource spécialisée. Si aucune ressource spécialisée n'est disponible dans le milieu de pratique ou la région, référer à l'urgence.

N.B. Les ajustements et délais de mesure du RNI proposés dans cet algorithme doivent être considérés en fonction de la situation clinique, en particulier le risque de saignement et le risque thrombotique présentés par le patient. Cet algorithme est principalement utile pour les patients déjà stabilisés. Pour les patients en début de traitement, il pourra être indiqué de faire un contrôle plus rapide du RNI.



3.12 Recommandations pour la gestion du traitement anticoagulant au cours des jours précédant et suivant une chirurgie, biopsie ou endoscopie

Procédures endoscopiques

La plupart des procédures endoscopiques ne nécessitent pas un arrêt de l'anticoagulant oral s'il n'y a pas de biopsie faite au cours de la procédure. S'il y a possibilité de biopsie, plusieurs médecins spécialistes préfèrent que la warfarine soit cessée afin d'éviter un report de l'intervention ou une deuxième intervention. Il faut donc discuter de la situation avec le médecin qui procédera à l'intervention afin de déterminer la conduite à suivre.

Procédures dentaires

Lors d'extraction dentaire ou de chirurgie dentaire mineure, l'arrêt de la warfarine est rarement nécessaire, à moins que la condition du patient ou l'intervention ne comportent des risques importants de saignement. Si la warfarine n'est pas cessée, on peut viser le bas de l'intervalle thérapeutique. Des mesures locales sont aussi utilisées pour contrôler les saignements. Si un arrêt est nécessaire, l'anticoagulant oral peut généralement être repris le soir même de l'intervention dentaire.

Les mesures locales qui sont utilisées pour contrôler les saignements :

Mordre une gaze

Mordre un sachet de thé humide (contient acide tannique)

Mordre une éponge de gélatine

Thrombine topique (Thrombostat®)

Rince-bouche d'acide tranexamique 5 % (Cyklokapron®)

Préparer une solution de 0,5 g/10 ml : prendre 10 ml, laisser en contact local 2-3 minutes.

Post-intervention et QID ensuite.

Remarque : Une durée de traitement de 7 jours serait probablement préférable pour les interventions dentaires plus importantes. La plupart des études ont évalué une durée de 7 jours, mais de nouvelles données suggèrent que des traitements de 5 jours et même de 2 jours pourraient être efficaces pour réduire les saignements après des interventions chirurgicales simples^(12, 13, 14). La durée de traitement doit être déterminée par le dentiste ou le chirurgien-dentiste en fonction de l'importance de l'intervention réalisée et des risques de saignements retardés.

Une adaptation de la lettre informative destinée aux dentistes, produite par la clinique d'anticoagulothérapie de l'Institut de cardiologie de Montréal, est fournie ci-après. Les pharmaciens peuvent la reproduire et la transmettre au dentiste du patient anticoagulé lorsque nécessaire.

Chirurgie

L'anticoagulant oral est cessé la plupart du temps. Un RNI $\leq 1,5$ est désiré le matin de la chirurgie. L'anticoagulant oral est généralement repris le lendemain de la chirurgie. Dans certains cas, le chirurgien préférera retarder la reprise de l'anticoagulant s'il considère le risque de saignement élevé.

Conduite lorsque l'arrêt de l'anticoagulant oral est justifié

Lors d'arrêt temporaire, certains patients présentant un risque thrombotique élevé nécessiteront une couverture avec une héparine de faible poids moléculaire (HFPM).

- ✓ Mesure du RNI 1 semaine pré-intervention
- ✓ Si RNI entre 2 et 3,5 : un arrêt de 3 à 4 jours est généralement suffisant pour obtenir un RNI $\leq 1,5$ le jour de l'intervention
- ✓ RNI la veille de l'intervention. Si $> 1,5$, peut être abaissé avec une faible dose de vitamine K orale (2 à 4 mg)

Faible risque thrombotique

Risque thrombotique élevé

Cesser warfarine 3 à 4 jours pré-intervention

Cesser warfarine 3 à 4 jours pré-intervention
Débuter une HFPM 36 à 48 heures après la dernière dose de warfarine.

- ✓ Administrer le matin
- ✓ Dose thérapeutique (pas dose prophylactique)

Omettre la dose d'HFPM le matin de l'intervention

Le soir de l'intervention dentaire ou le lendemain de l'intervention chirurgicale :

- ✓ Redébuter warfarine (dose augmentée de 50 % pour les 2 premiers jours et reprise à dose habituelle)

Le soir de l'intervention dentaire ou le lendemain de l'intervention chirurgicale :

- ✓ Redébuter HFPM
- ✓ Redébuter warfarine (dose augmentée de 50 % pour les 2 premiers jours et reprise à dose habituelle)

PHARMACOLOGIE DES HEPARINES DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE

Présentation des HFPM

Nom générique	Nom commercial	Posologie thérapeutique (voie s.c.)	Posologie prophylactique (voie s.c.)	Formats de présentation
Daltéparine	Fragmin (Pharmacia Upjohn)	100 U/kg q 12h ou 200 U/kg q 24h	2500 U die 5000 U die	Fiole 3,8 mL (25 000 U/mL) Ampoule 1 mL (10 000 U/mL) Seringue 0,2 mL (2 500 U) Seringue 0,2 mL (5 000 U) Seringue 0,4 mL (10 000 U) Seringue 0,5 mL (12 500 U) Seringue 0,6 mL (15 000 U) Seringue 0,72 mL (18 000 U)
Énoxaparine	Lovenox (Aventis)	1 mg/kg q 12h ou 1,5 mg/kg q 24h	20 mg die 30 mg q 12h 40 mg die	Fiole 3 mL (100 mg/mL) Seringue 0,3 mL (30 mg) Seringue 0,4 mL (40 mg) Seringue 0,6 mL (60 mg) Seringue 0,8 mL (80 mg) Seringue 1,0 mL (100 mg)
	Lovenox HP (Aventis)			Seringue 0,8 mL (120 mg) Seringue 1,0 mL (150 mg)
Nadroparine	Fraxiparine (Sanofi)	90 U/kg q 12h ou 175 U/kg q 24h (dose non approuvée)	2850 U die (38 U/kg die X 3 jrs puis 57 U/kg die)	Seringue 0,2 mL (1 900 U) Seringue 0,3 mL (2 850 U) Seringue 0,4 mL (3 800 U) Seringue 0,6 mL (5 700 U) Seringue 0,8 mL (7 600 U) Seringue 1,0 mL (9 500 U) Seringue 0,6 mL (11 400 U) Seringue 0,8 mL (15 200 U) Seringue 1,0 mL (19 000 U)
Tinzaparine	Innohep (Leo)	175 U/kg q 24h	3500 die 4500 die 75 U/kg die	Fiole 2 mL (20 000 U/mL) Fiole 2 mL (10 000 U/mL) Seringue 0,5 mL (10 000 U) Seringue 0,7 mL (14 000 U) Seringue 0,9 mL (18 000 U) Seringue 0,35 mL (3 500 U) Seringue 0,45 mL (4 500 U)

Présentations selon les données du CCP février 2003

1 mg énoxaparine = 100 U

Dose maximum recommandée par le fabricant :

- 18 000 U/J lors d'injection unique avec la daltéparine, et 180 mg/jour lors d'injection unique avec l'énoxaparine
- Non mentionné pour nadroparine et tinzaparine

Stabilité de l'énoxaparine : (selon données de la compagnie Aventis Pharma)

Seringues préparées à partir de la fiole multidose :

- Temp. pièce = 5 jours
- Frigo = 10 jours

Fiole multidose après ouverture

- Temp. pièce = 7 jours

Ajustement des HFPM

- Le RNI n'est pas affecté significativement par les HFPM
- Le temps de thromboplastine activée (aPTT) n'est pas utile pour l'évaluation de l'effet des HFPM car elles inhibent préférentiellement le facteur Xa.
- L'activité anti-Xa est le test parfois utilisé lors de situation où la dose nécessaire est plus difficile à estimer ou que l'effet est moins prévisible :
 - ➔ Obésité (poids > 100 kg)
 - ➔ Grossesse
 - ➔ Insuffisance rénale (clairance créatinine < 30 ml / min.)
 - ➔ Maigreur extrême ou petit poids (< 50 kg)

Ce test n'est toutefois pas facilement accessible. L'utilisation d'HFPM chez ces clientèles devrait être supervisée par une clinique spécialisée d'anticoagulothérapie ou un médecin expérimenté en anticoagulothérapie.

- Formule sanguine (hémoglobine et plaquettes)
 - ➔ 1 fois seulement si durée de l'HFPM de 5 à 7 jours
 - ➔ Répéter si durée > 7 jours

3.13 Lettre au dentiste

DENTISTE (Nom et permis)

Adresse

OBJET : ANTICOAGULOTHÉRAPIE

EXTRACTION(S) DENTAIRE(S) ET CHIRURGIE(S) DENTAIRE(S) MINEURE(S)

Date : _____ PATIENT : _____

Docteur,

Nous désirons vous informer que nous avons recommandé à votre patient, en accord avec son médecin traitant (Dr _____), de ne pas cesser son anticoagulothérapie en relation avec la procédure dentaire que vous envisagez. Votre patient bénéficie d'un protocole de gestion partagée de l'anticoagulothérapie par notre pharmacie, en association avec son médecin traitant.

Compte tenu, d'une part, des risques d'accidents emboliques qui pourraient être secondaires à la cessation des anticoagulants et, d'autre part, des faibles risques hémorragiques lorsque les procédures hémostatiques appropriées que vous connaissez bien (sutures, gels, éponges, acide tranexamique) sont utilisées, nous avons adopté cette politique de non-interruption de l'anticoagulothérapie en accord avec les recommandations des associations dentaires dont vous faites partie. Vous trouverez à la suite de cette lettre un bref résumé des références pertinentes à cet effet.

Quatre jours avant la procédure, nous vérifierons le RNI de votre patient afin de nous assurer qu'il ne se situe pas au-delà des niveaux thérapeutiques. S'il arrivait que le RNI soit suprathérapeutique, nous ferions à ce moment les ajustements nécessaires.

Par ailleurs, il va sans dire que si la procédure que vous envisagez est plus extensive, dépasse le cadre d'une extraction dentaire simple, et que vous prévoyez que les risques d'hémorragie seront importants et moins facilement contrôlables par les procédures hémostatiques locales précitées, veuillez nous en aviser par un mot sur la présente lettre que votre patient nous remettra. Nous adopterons à ce moment un protocole où les anticoagulants seront cessés 4 jours avant la procédure dentaire. Dans le cas où le risque de thromboembolie serait jugé élevé (ex. prothèses valvulaires mécaniques, antécédents d'embolie), nous verrons à substituer de l'héparine à bas poids moléculaire qui sera cessée 24 heures avant l'intervention, de telle sorte que le patient ne sera pas anticoagulé uniquement au moment de l'extraction. Nous verrons également à assurer la reprise de l'anticoagulothérapie.

Veuillez agréer, Docteur, mes salutations distinguées

Pharmacien(ne)

Numéro de permis

Adresse

Numéro de téléphone

p.j.

CONCLUSIONS DES ÉTUDES RÉCENTES ÉTUDIANT L'ATTITUDE À TENIR CHEZ LES PATIENTS ANTICOAGULÉS ET SUBISSANT DES PROCÉDURES DENTAIRES

1- Current Perspectives on dental patients receiving Coumadin anticoagulant therapy. Herman et al. Journal of the American Dental Association. March 1997

- a. "The vast majority of reports in the literature indicate that most dental treatment can be safely performed on an out-patient basis for people who are receiving continuous anticoagulant therapy according to accepted guidelines."
- b. "Multiple local hemostatic measures such as mechanical procedures (sutures pressure) chemical agents (thrombine), and absorbable hemostatic agents are useful and becoming increasingly important with more invasive procedure; as a result of its antifibrinolytic action, tranexamic acid, used as an irrigant intraoperatively and as a mouthwash postoperatively, reduces postoperative hemorrhagic complications. In an animal model, the combination of socket packing and oral tranexamic acid completely eliminated excessive blood loss during anticoagulation."
- c. "While risk benefit assessment must be made for each patient, dentists can perform most dental treatment safely in patient undergoing Coumadin therapy without the need for hospitalisation or cessation of anticoagulant therapy."

2- Dental extractions in patient maintained on continued oral anticoagulant. Blinder et al. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology. August 1999

"Dental extractions can be performed without interruption in patients treated with oral anticoagulant. Local hemostasis with gelatin sponges and sutures is sufficient."

3- Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. Journal of the American Dental Association. January 2000

"Based on a review of the literature, I concluded that there is no need to withdraw continuous anticoagulant therapy for non surgical or surgical dental procedures if the patient's anticoagulation level is within the currently recommended therapeutic range."

3.14 Administration de la vitamine K

Le consensus 2001 de l'ACCP recommande l'administration de vitamine K chez les patients avec RNI entre 5 et 9 en fonction de l'évaluation clinique du patient (facteurs de risque, etc.). L'usage de vitamine K est recommandé particulièrement chez ces patients s'ils sont à risque de saignement. L'administration de vitamine K est recommandée d'emblée pour les RNI supérieurs à 9. Ces lignes directrices recommandent depuis 1998 d'administrer la forme orale de vitamine K, mais cette formulation n'est pas commercialisée au Canada.

Les options permettant d'administrer la vitamine K sous forme orale sont les suivantes :

- Obtention de comprimés de 5 mg (Mephyton,, commercialisé aux USA par Merck) via le « programme d'accès spécial – médicaments de Santé Canada ». Courriel : SAPdrugs@hc-sc.gc.ca Téléphone : (613) 941-2108.
- Administration orale de la forme injectable (prélever la vitamine K avec une aiguille filtrante). Si des seringues sont préparées à l'avance, il faut les protéger de la lumière.
- Formulation extemporanée d'une solution orale (multidoses).

Une solution orale de vitamine K 1mg/mL peut être préparée à partir de la formulation injectable :

Ingrédients	Vitamine K 10 mg/mL (10 mL) Eau pour injection USP ou sirop simple qs ad 100 mL
Préparation	1. Utiliser une seringue munie d'une aiguille filtrante (5 µm), prélever le volume de vit K requis. 2. Compléter le volume avec le véhicule choisi et agiter. 3. Verser dans une bouteille ambrée.
Conservation	Stabilité à la température ambiante <ul style="list-style-type: none">• 104 jours dans l'eau• 111 jours dans un sirop

Extrait de : Grondin M. L'Actualité Pharmaceutique, juin 1999 : 7 (cahier de formation continue)

But visé lors de l'administration de vitamine K :

- Obtenir un RNI < 5 en 24 heures
- Pas nécessairement entre 2 et 3 au cours du premier 24 heures car risque de sur-correction et d'induction d'une résistance à la warfarine pouvant persister 1 semaine

➔ Un effet significatif sur le RNI apparaît en 12 h avec la voie orale. L'effet maximal est généralement atteint en 24 à 48 h.

3.14 Administration de la vitamine K (suite)

RNI	Situation clinique	Conduite recommandée
3 à 5	Sans saignement	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Diminuer la dose de warfarine ou omettre 1 dose. Lorsque RNI thérapeutique, diminuer la dose selon algorithme d'ajustement. ➔ Si légèrement augmenté, la diminution de dose peut ne pas être nécessaire
CONSULTATION MÉDICALE À COURT TERME		
5 à 9	Sans saignement significatif	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Omettre 1 ou 2 doses de warfarine. ➔ RNI fréquent. ➔ Recommencer warfarine à dose inférieure lorsque RNI thérapeutique. ➔ Si risque élevé de saignement : vitamine K (1 à 2,5 mg PO).
CONSULTATION MÉDICALE URGENTE OU TRANSFERT À L'URGENCE SUGGESTION À L'ÉQUIPE MÉDICALE :		
> 9	Sans saignement significatif	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Arrêt temporaire de la warfarine. ➔ Vit K PO (3 à 5 mg), effet observé dans 24 à 48 heures, répéter au besoin. ➔ RNI fréquent ad thérapeutique. ➔ Recommencer warfarine à dose inférieure lorsque RNI thérapeutique.
	Saignement majeur	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Arrêt temporaire de warfarine. ➔ Vit K 10 mg IV, injection lente. ➔ Vit K peut être répétée q 12 h au besoin. ➔ Plasma frais congelé 15 ml/kg ou complexe de prothrombine si nécessaire. ➔ Consultation en hématologie fortement suggérée.

3.15 Bibliographie

- 1- Levine M.N., Raskob G., Landefeld S., Kearon C. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment. 6th ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. CHEST 2001; 119(1)(Suppl): 108S-121S.
- 2- Ansell J., Hirsh J., Dalen J. et al. Managing Oral Anticoagulant Therapy. 6th ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. CHEST 2001; 119(Suppl 1): 22S-38S.
- 3- Loi modifiant le Code des professions et d'autres dispositions législatives dans le domaine de la santé. Projet de loi n°90, Gouvernement du Québec, 14 juin 2004.
- 4- Hall J., Radley A.S., John S. Community and hospital pharmacist cooperation in an outreach anticoagulant clinic. Pharmaceutical Journal. 25 Novembre 1995. (Résumé): R24.
- 5- Knowlton C.H., Thomas O.V., Williamson A. and coll. Establishing Community Pharmacy-Based Anticoagulation Education and Monitoring Programs. J Am. Pharm. Assoc. 1999; 39:368-74.
- 6- Ordre des pharmaciens du Québec, « Guide d'interprétation des nouvelles dispositions de la Loi sur la pharmacie et du Code des professions » mars 2004.
- 7- Bauer K.A. The thrombophilias: Well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. Ann. Intern. Med. 2001; 135:367-73.
- 8- Witt D.M., Tillman D.J. PSAPIV, Pharmacotherapy Self-Assessment Program : Thrombosis. Fourth Edition. Book 1 Cardiovascular I and II. American College of Clinical Pharmacy. 2001.
- 9- Yee Young L., Koda-Kimble M.A. and coll. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 6th edition, 1995
- 10- Dipiro J.T., Talbert R.L., Yee G.C. and coll., Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 5th edition, 2002
- 11- Office des professions du Québec, Cahier explicatif sur la Loi modifiant le Code des professions et d'autres dispositions législatives dans le domaine de la santé, disponible sur le site Web de l'Office des professions à l'adresse www.opq.gouv.qc.ca.
- 12- Carter G., Goss A., Lloyd J., Tranexamic Acid Mouthwash Versus Autologous Fibrin Glue in Patients Taking Warfarin Undergoing Dental Extractions : A Randomized Prospective Clinical Study. J. Oral Maxillofac Surg. 2003 ; 61 : 1432-1435.
- 13- Carter G., Goss A., Lloyd J., Tranexamic Acid Mouthwash – A Prospective Randomized Study of 2-Day Regimen Versus 5-Day Regimen to Prevent Post Operative Bleeding in Anticoagulated Patients Requiring Dental Extractions. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2003 ; 32 : 504-507.
- 14- Tranexamic Acid, Micromedex Healthcare Series. Site Web consulté le 27 mai 2004.
- 15- Grondin M. L'Actualité Pharmaceutique, juin 1999 : 7 (cahier de formation continue).
- 16- Herman et al. Current Perspectives on dental patients receiving Coumadin anticoagulant therapy. Journal of the American Dental Association. March 1997
- 17- Blinder et al. Dental extractions in patient maintained on continued oral anticoagulant. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology. August 1999.
- 18- Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. Journal of the American Dental Association. January 2000
- 19- Managing Oral Anticoagulation Therapy: Clinical and operational Guidelines. Ed Jack E. Ansell. ASPEN 1998
- 20- Martel M. Quelles sont les interactions entre les produits naturels et les anticoagulants oraux? Québec Pharmacie 1999; 44(6):555-556.
- 21- Michalets E.L. Update : Clinically significant cytochrome P-450 drug interaction. Pharmacotherapy 1998;18(1):84-112.
- 22- Crowther Mark. A; Jeff B. Ginsberg; Clive Kearon; Linda Harrison; J. Johnson; M. Patricia Massicotte; Jack Hirsh A Randomized Trial Comparing 5-mg and 10-mg Warfarin Loading Doses Arch Intern Med. 1999;159:46-48.
- 23- Hirsh J. Guidelines for Antithrombotic Therapy, 2001, 4th edition.

PROTOCOLES DE CENTRES D'ANTICOAGULOTHÉRAPIE CONSULTÉS LORS DE L'ÉLABORATION DE CES LIGNES DIRECTRICES :

- Document encadrant les activités de la clinique d'anticoagulothérapie du centre hospitalier régional de Trois-Rivières. Département de pharmacie, Centre hospitalier régional de Trois-Rivières. Mai 2001.
- Processus et protocoles du Centre d'anticoagulothérapie régional de Laval. Département de pharmacie, Cité de la Santé de Laval. 2002.
- Protocole de prophylaxie d'anticoagulothérapie, sevrage des anticoagulants et antiplaquettaires en préopératoire. Département de pharmacie, Cité de la Santé de Laval. Septembre 2002.
- Projet. Procédure de fonctionnement de la clinique d'anticoagulothérapie à l'Institut de cardiologie de Montréal. Département de pharmacie, Institut de cardiologie de Montréal. Février 2002.
- Projet. Processus et protocoles du centre d'anticoagulothérapie de la pharmacie Danielle Desroches. Février 2002.
- Protocol for the Discretionary Administration and Supply of Medicinal Products as an Extension of the Pharmacist's Role : Anticoagulation Clinic. Guy's and St-Thomas' Hospital Trust, London, UK. November 1998 and May 2001.
- Anticoagulation Clinic Protocol. South Texas Veterans Health Care System. San Antonio. Texas. 1999-2000.

Groupe de travail

Le développement de la surveillance de l'anticoagulothérapie en milieu ambulatoire doit être encadré de façon à ce qu'il s'effectue dans le respect de la législation qui régit les professionnels impliqués, dans le souci de la qualité qui s'impose et en toute sécurité pour les patients. C'est pourquoi le Comité conjoint Ordre des pharmaciens / Collège des médecins, dont le mandat est de maintenir un lien constant et une table de discussion entre les deux ordres, a recommandé de constituer un groupe de travail pour élaborer des lignes directrices sur l'anticoagulothérapie en milieu ambulatoire. Le groupe de travail s'est réuni à plusieurs occasions et en a déterminé les paramètres.

Membres du groupe de travail

Mme Marie-Claude Vanier, pharmacienne
Centre hospitalier Cité de la Santé, Laval
Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Dr Roger Huot, cardiologue
Institut de cardiologie de Montréal

Mme Martine Grondin, pharmacienne
Pharmacie Martine Grondin & Denis Duval, Sherbrooke

Dr François Jobin, hématologue
Hôpital Laval de Québec

Mme Francine Terriault-Ladouceur, pharmacienne
Ordre des pharmaciens du Québec

Dr Marc Billard, omnipraticien
Collège des médecins du Québec

Remerciements

Le Collège des médecins du Québec et l'Ordre des pharmaciens du Québec remercient tous les médecins et pharmaciens qui, par leur expertise professionnelle, ont contribué à la réalisation de ce document, plus particulièrement les membres du groupe de travail qui ont travaillé sur ces lignes directrices.

