

Questions / Réponses pour les professionnels de santé

Quoi de neuf concernant les antivitamines K ?

I. Arrêt des initiations de traitement par fluindione (Préviscan)

1. Pourquoi l' ANSM a-t-elle modifié l' indication du Préviscan ?
2. Quelles sont les nouvelles indications du Préviscan ?
3. Quels sont les changements dans ma pratique ?

II. Nouvelle contre-indication de l' ensemble des antivitamines K pendant la grossesse

1. Quelles sont les nouvelles recommandations concernant les AVK et la grossesse ?
 2. Que faire en pratique ?
-

I. Arrêt des initiations de traitement par fluindione (Préviscan)

1. Pourquoi l'ANSM a-t-elle modifié l'indication du Préviscan ?

Les antivitamines K (AVK), anticoagulants commercialisés en France sous forme orale, sont répartis en deux familles:

- Les dérivés de la phényl-indanedione : Préviscan (fluindione),
- Les dérivés coumariniques : Coumadine (warfarine), Sintrom et Minisintrom (acénocoumarol).

En 2013, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice du Préviscan ont été modifiés pour ajouter les risques suivants :

- Risque de manifestations immuno-allergiques imposant l'arrêt du traitement,
- Risque de survenue ou d'aggravation d'une insuffisance rénale préexistante suite à une néphrite tubulo-interstitielle ou à une atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique,
- Risque de survenue de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms¹).

L'ANSM a alors mis en place une enquête de pharmacovigilance visant à caractériser et à évaluer l'incidence des effets indésirables non hémorragiques graves des antivitamines K confirmant que l'utilisation de la fluindione est plus fréquemment associée à la survenue d'atteintes immuno-allergiques rares mais souvent sévères. En particulier, des atteintes rénales à type de néphropathie tubulo-interstitielle isolée ou associée à des signes d'hypersensibilité ont été rapportées.

Par ailleurs, cette enquête a permis d'identifier plusieurs cas d'atteintes cutanées immuno-allergiques de type DRESS), de pustulose exanthématique aiguë généralisée, de toxidermies sévères et de vascularites. Des cas de neutropénies sévères et d'hépatites possiblement immuno-allergiques ont également été identifiés.

¹ Association variable, d'une éruption cutanée, d'une fièvre, d'une hyperéosinophilie et d'une atteinte d'organe

Ces effets immuno-allergiques graves, observés chez les patients sous fluindione surviennent le plus souvent dans les 6 mois suivants l'initiation du traitement. En revanche, ils ont été rapportés moins fréquemment avec la warfarine et l'acénocoumarol.

Par ailleurs il n'a pas été observé de réaction croisée entre la fluindione et les dérivés coumariniques. Un patient ayant présenté une réaction d'hypersensibilité à la fluindione peut donc, après arrêt définitif de Prévican, être traité par un dérivé coumarinique.

En mai 2017, une lettre adressée aux professionnels de santé ainsi qu'un point d'information² ont mis en garde sur ce risque rare mais grave d'effets indésirables immuno-allergiques avec les AVK, plus fréquemment rapporté avec la fluindione. Les professionnels de santé ont été invités à privilégier la prescription de coumariniques lors d'une initiation de traitement par AVK et à être particulièrement attentifs au risque immuno-allergique au cours des 6 premiers mois d'un traitement par fluindione.

En janvier 2018, la Commission de la transparence de la HAS a conclu pour Prévican à un service médical rendu désormais modéré pour l'ensemble de ses indications thérapeutiques. Elle a précisé que son rapport efficacité/effets indésirables est modéré dans ses indications, au regard du risque de réactions immuno-allergiques pouvant être sévères au cours des 6 premiers mois de traitement. Elle a également précisé qu'il s'agit d'un médicament de dernière intention dans les indications autorisées, lorsque l'instauration d'un traitement anticoagulant par AVK est envisagée en relais de l'héparine.

Le 1^{er} décembre 2018, l'ANSM a décidé de mettre en place une mesure de réduction du risque supplémentaire en **restreignant les indications thérapeutiques aux seuls renouvellements de traitement par Prévican pour les patients déjà bien équilibrés.**

2. Quelles sont les nouvelles indications du Prévican ?

Renouvellement d'un traitement équilibré par fluindione dans les indications suivantes:

- Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène ...
- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences.

3. Quels sont les changements dans ma pratique ?

⇒ **Que faire face à un patient sous Prévican depuis moins de 6 mois qui n'est pas encore équilibré ?**

Je réévalue son traitement au regard du risque immuno-allergique. Le cas échéant, je modifie son traitement par un autre antivitamine K (warfarine ou acénocoumarol) ou un médicament appartenant à une autre classe d'anticoagulants.

Si je ne modifie pas son traitement, connaissant le risque de réactions immuno-allergiques plus important au cours des 6 premiers mois de traitement, j'informe mon patient de ces risques et lui demande de me contacter immédiatement en cas d'apparition des symptômes suivants :

- des anomalies de la peau (œdème local, brusque gonflement du visage et du cou, démangeaisons, urticaire, eczéma, taches rouges sur la peau, rougeur se généralisant à tout le corps avec des pustules souvent accompagnée de fièvre),
- une insuffisance rénale ou une aggravation d'une insuffisance rénale préexistante,
- une anomalie de la formule sanguine et de certains paramètres biologiques hépatiques,
- une gêne respiratoire,
- une fièvre.

⇒ **Que faire face à un patient sous Prévican depuis moins de 6 mois qui est bien équilibré ?**

² <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Previscan-fluindione-et-risque-immuno-allergique-Point-d-Information>

Tenant compte des risques liés à un changement de traitement anticoagulant (événements hémorragiques et/ou thromboemboliques), je ne modifie pas son traitement.

Connaissant cependant le risque de réactions immuno-allergiques plus important au cours des 6 premiers mois de traitement, j'informe mon patient de ces risques et lui demande de me contacter immédiatement en cas d'apparition des symptômes précités.

⇒ **Que faire face à un patient sous Prévican depuis plus de 6 mois qui est bien équilibré ?**

Tenant compte des risques liés à un changement de traitement anticoagulant (événements hémorragiques et/ou thromboemboliques), je ne modifie pas son traitement et je l'informe sur les risques immuno-allergiques.

II. Nouvelle contre-indication de l'ensemble des antivitamines K pendant la grossesse

Suite à la réévaluation récente de données concernant les AVK (fluindione, warfarine et acénocoumarol), il a été montré qu'ils peuvent, en cas de prise pendant la grossesse, nuire gravement au fœtus et à l'enfant à naître : risque d'avortements spontanés, de morts intra-utérines, de malformations (notamment de la face, du squelette et du cerveau), de retard de croissance et d'hémorragies chez l'enfant à naître ou le nouveau-né.

Aussi, les AVK ne doivent donc jamais être utilisés pendant la grossesse, sauf pour les femmes porteuses d'une valve cardiaque mécanique présentant un risque élevé de thrombose pour lesquelles il n'existe pas d'alternative plus sûre.

1. Quelles sont les nouvelles recommandations concernant les AVK et la grossesse ?

⇒ **Ma patiente n'a pas de valve cardiaque mécanique**

Les AVK ne doivent jamais être utilisés pendant la grossesse.

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception efficace durant le traitement par AVK.

⇒ **Ma patiente a une valve cardiaque mécanique**

L'utilisation des AVK est proscrite pendant toute la grossesse en raison du risque tératogène, fœtotoxique et néonatal, à l'exception de situations extrêmement limitées pour lesquelles l'héparine ne peut être utilisée notamment si le risque thromboembolique reste majoré par rapport aux AVK, comme en cas de présence d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique.

Dans ce contexte particulier, après une information claire et précise de la patiente, le choix entre la poursuite du traitement par AVK et un relais par une héparine doit reposer sur le risque individuel de thrombose, préférentiellement après discussion collégiale.

2. Que faire en pratique ?

⇒ **Ma patiente est sous AVK et a un désir de grossesse**

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et prévenir leur médecin en cas de grossesse ou de souhait de grossesse afin de permettre le relais par une alternative thérapeutique plus sûre.

⇒ **Ma patiente est sous AVK et découvre qu'elle est enceinte**

En cas de prise d'un AVK pendant la grossesse, un diagnostic prénatal spécialisé (échographique voire IRM) adapté en fonction de la période d'exposition pendant la grossesse doit être instauré. Un suivi particulier de l'enfant à naître devra être mis en place.

En cas de poursuite d'AVK pendant la grossesse, le passage à l'héparine s'impose à partir de la 36ème semaine d'aménorrhée.

⇒ ***Ma patiente est sous AVK et a un désir d'allaiter***

L'allaitement est contre-indiqué pendant un traitement par fluindione. Par contre, l'allaitement est possible pendant un traitement par warfarine ou acénocoumarol en raison d'un très faible passage dans le lait maternel.