

# Résistance aux anticoagulants oraux

## Resistance to anticoagulants

● A. Batische\*, G. Helft\*\*

Les anticoagulants oraux que sont les antivitaminiques K ont soixante ans. Depuis leur apparition, leurs indications ont pu varier, et en particulier le seuil d'efficacité recherché, en fonction de la pathologie et du risque inévitable d'accident hémorragique. Après une importante diminution des indications, les années 90 ont vu un nouveau développement des prescriptions, en particulier dans la fibrillation auriculaire. Les difficultés rencontrées pour stabiliser l'INR (*International normalized ratio*) s'expliquent par de multiples facteurs, liés pour une part au manque d'information du patient, mais aussi aux propriétés de ces substances, dont l'efficacité est parfois variable. C'est notamment le cas dans la résistance aux antivitaminiques K.

carboxylation permet de fixer le calcium et d'interagir avec les surfaces phospholipidiques plaquettaires. À travers cette interaction, il y a augmentation de la vitesse de coagulation en favorisant les chances de rencontre entre l'enzyme et son substrat.

### RÔLE DE LA VITAMINE K DANS L'HÉMOSTASE

La vitamine K est d'une part fournie par l'alimentation (choux, brocolis, salade, foie de bœuf, épinard...), d'autre part synthétisée dans l'intestin par les bactéries saprophytes. C'est une vitamine liposoluble absorbée en présence d'acides biliaires, qui parvient au foie par le système porte. Dans le foie, la vitamine K va jouer un rôle essentiel à la synthèse des facteurs de coagulation. La coagulation aboutit à la formation de fibrine nécessaire à la consolidation du clou plaquettaire. Elle se présente comme une cascade enzymatique permettant l'activation de facteurs plasmatiques inactifs (zymogènes) en protéases capables de cliver l'enzyme suivante, afin d'aboutir à la production massive de thrombine. Ces réactions se déroulent au sein de complexes enzymatiques formés d'une protéase, de son substrat, de calcium, de phospholipides et d'un cofacteur.

Ces complexes enzymatiques sont dépendants de la vitamine K via les protéases :

La vitamine K intervient comme cofacteur de la carboxylase hépatique qui active quatre facteurs de la coagulation (F II, VII, IX, X.) Cette réaction enzymatique permet la gammacarboxylation sur le résidu acide glutamique des facteurs de coagulation.

La carboxylase requiert la forme réduite de la vitamine K (KH<sub>2</sub>), de l'O<sub>2</sub> et du CO<sub>2</sub>. Les facteurs de coagulation vitamine K-dépendants contiennent normalement 10 à 13 résidus acides glutamiques qui subissent la carboxylation ; plus la protéine possède de résidus carboxyglutamate, plus son activité est élevée. Cette

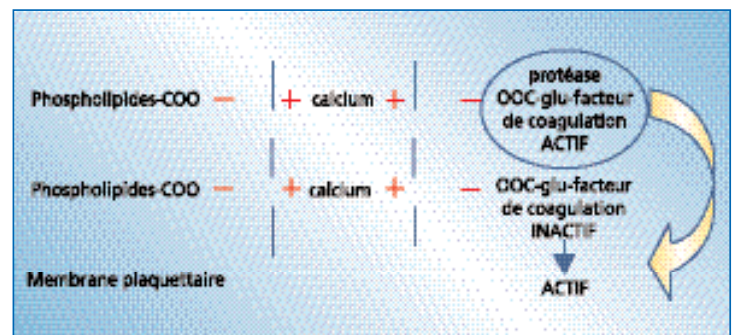


Figure 1. Interaction carboxyglutamate/calcium/phospholipides plaquettaires.

Les AVK sont des analogues de la vitamine K et vont agir sur le même site que celle-ci au niveau des enzymes de régénération de la vitamine K active = vitamine K hydroquinone KH<sub>2</sub> (les réductases.)

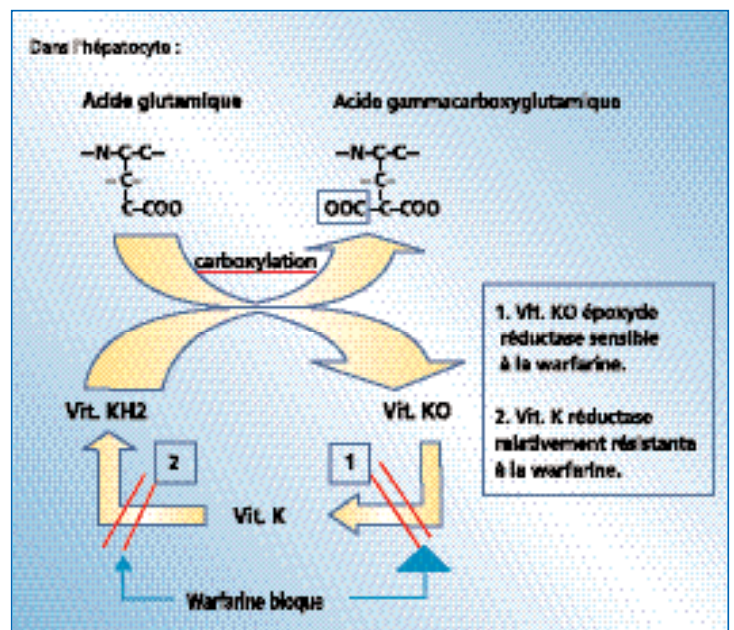


Figure 2. Cycle de la vitamine K.

\* Service du professeur Thuillier, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

\*\* Institut du cœur, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

La vitamine K existe sous trois formes à l'intérieur d'un cycle : la vitamine K quinone (K), la vitamine K hydroquinone (KH<sub>2</sub>), et la vitamine (KO) époxyde. La forme active de la vitamine K pour la carboxylation des facteurs de coagulation est KH<sub>2</sub>. Cette forme est régénérée par des réductases. Chaque molécule de vitamine K quinone intervient plusieurs milliers de fois avant d'être métabolisée. Lors du traitement par les AVK, la warfarine mobilise les réductases, les rendant inactives pour la régénération de la vitamine K active ; il en résulte une diminution du taux de vitamine K quinone et une augmentation de celui de la vitamine K époxyde.

En l'absence de vitamine K active, les précurseurs synthétisés sont inactifs. Ils sont appelés PIVKA (*prothrombine induced by vitamine K antagonist or absence.*)

## DÉFINITION DE LA RÉSISTANCE AUX AVK

Le terme de résistance aux AVK recouvre plusieurs entités ; on distingue une résistance biologique, qui peut être primaire ou secondaire, et une résistance clinique.

**La résistance biologique** se définit comme une difficulté à obtenir une hypocoagulabilité pour des doses supérieures à la dose habituellement utilisée pour parvenir à un équilibre thérapeutique.

**La résistance primaire, ou génétique**, montre une inefficacité avec un INR proche de 1, malgré une posologie adaptée après au moins dix jours de traitement.

**La résistance secondaire, ou acquise**, montre une inefficacité après équilibration correcte pendant un certain temps.

**La résistance clinique** consiste en une récurrence de thrombose malgré une apparente efficacité biologique appréciée sur l'INR. Avant de parler d'échec des AVK ou d'entreprendre une recherche de cancer, il faut évaluer la réalité de l'hypocoagulabilité. Quel était l'INR réel lors de l'accident thrombotique ? L'INR est-il applicable chez ce patient ? Certains patients ont des anomalies de l'hémostase qui rendent l'INR difficilement interprétable : lupus (anticoagulants circulants) et/ou anticorps antiphospholipides, déficit en facteur de coagulation, en particulier déficits acquis ou congénitaux en facteur II, VII, X.

**À noter :** devant une résistance biologique, il convient tout d'abord de rechercher les causes classiques de résistance. Ce n'est qu'ensuite que l'on peut envisager une résistance génétique.

### Les causes possibles

#### Une concentration sérique en AVK insuffisante

– **En cas de mauvaise observance.** C'est une cause fréquente de résistance ; il convient de vérifier la bonne coopération du malade.

– **Un défaut d'absorption du médicament.** Théoriquement, dans certaines maladies digestives, l'absorption peut faire défaut ; cependant, celles-ci ont généralement un effet double : à la fois une diminution de l'absorption du médicament et une modification de l'absorption de la vitamine K elle-même (ce qui induit une hypersensibilité aux AVK.)

Il est donc rare qu'une maladie digestive induise une résistance. Une résection étendue du grêle peut, en revanche, être à l'origine d'une diminution d'absorption.

– **Une interaction médicamenteuse.** Il faut rechercher la prise d'un médicament pouvant inhiber les AVK. Cela peut être dû à des mécanismes d'interactions au niveau du catabolisme de l'AVK (inducteurs enzymatiques) ou à une diminution de l'absorption (sucralfate, cholestyramine... prises espacées de plusieurs heures.)

#### Association déconseillée ou précaution d'emploi

aminogluthéimide	sucralfate
carbamazépine	millepertuis
cholestyramine	alcoolisme chronique
inducteurs enzymatiques	efavirenz
(phénobarbital, primidone,	névirapine
rifampicine, griséofulvine,	
rifabutine)	
phénytoïne	

Figure 3. Médicaments à l'origine d'une inhibition des AVK.

#### Un excès en vitamine K

– **Une alimentation trop riche en vitamine K.** Une enquête alimentaire peut être utile.

– **Une utilisation récente de vitamine K** (à savoir : les médicaments polyvitaminiques distribués en France ne contiennent pas de vitamine K).

#### Une erreur du laboratoire d'analyses médicales

Il faut s'assurer, en collaboration avec le biologiste, que les recommandations de bonne pratique de laboratoire sont respectées, avec une attention particulière aux variables préanalytiques (conditions de conservation, transfert du prélèvement, délai, température, modification du ratio plasma /anticoagulant...).

Dans la plupart des cas, le problème relève de l'éducation du patient, dont l'information complète est primordiale.

Il convient de ne pas parler prématurément de "résistance", en particulier après un seul examen ou trop tôt par rapport à un changement de dose.

## LA VÉRITABLE RÉSISTANCE AUX AVK

### Lorsque toutes les causes classiques de résistance sont écartées, on peut envisager une résistance génétique

Une résistance a tout d'abord été remarquée *chez le rat*. La warfarine est utilisée comme raticide depuis les années 1940 ; une moindre sensibilité des rats à l'action des AVK a été observée. Une mutation génétique sur les sites d'action des AVK (époxyde réductase et vitamine K quinone réductase) a provoqué des altérations biochimiques responsables d'une certaine résistance aux AVK. La localisation du gène responsable a été étudiée chez le rat. Cette résistance a été retrouvée *chez l'homme*. En effet, chez certains patients, on observe, malgré une dose absorbée très importante, que l'INR se maintient proche de 1. Il a été montré que,

chez ces patients, le temps de demi-vie du médicament était allongé. Ces résistances ne sont dues ni à une malabsorption, ni à un métabolisme accéléré des AVK.

D'autre part, le taux de décarboxyprothrombine (PIVKA) est bas, ce qui prouve que la gammacarboxylation est possible. Enfin, le taux de vitamine K oxydée est plus bas que celui des patients témoins sensibles aux AVK. Cela suggère une absence de blocage de la vitamine K réductase.

Ainsi, la résistance aux AVK pourrait s'expliquer par une affinité réduite des AVK à une (ou deux) vitamine(s) K réductase mutée(s) chez certains patients. Dans ces cas très rares, le dosage de l'AVK dans le plasma peut être utile pour mettre en évidence une altération de la pharmacocinétique et/ou une diminution d'affinité aux récepteurs hépatiques.

## La résistance aux AVK est une exception, il s'agit de cas rares et isolés

Il semble que cette résistance héréditaire exceptionnelle ait une transmission autosomique dominante. Ainsi, plusieurs cas de résistance peuvent se retrouver dans une même famille ; cet argument peut être en faveur d'un diagnostic de résistance héréditaire. La prévalence exacte de cette maladie est inconnue ; toutefois, son existence doit être connue par les cliniciens qui utilisent sou-

vent cette drogue ; la résistance héréditaire doit être évoquée chez un patient qui requiert de fortes doses de warfarine et qui atteint des concentrations plasmatiques élevées de warfarine.

## La conduite à tenir

✓ En cas de véritable résistance, il faut d'abord augmenter la dose quotidienne d'AVK sous surveillance biologique stricte jusqu'à trois comprimés par jour avant de changer de spécialité. Si le risque thrombotique est important, instaurer ou maintenir le traitement héparinique, tant que le patient n'est pas dans la zone thérapeutique d'INR préconisée.

✓ Si la résistance persiste au-delà de trois comprimés par jour, il faut changer d'AVK en privilégiant les AVK à demi-vie longue. Il faut essayer la coumadine car, apparemment, il y a moins de résistance avec cet AVK, et on peut l'augmenter jusqu'à 30 mg/j, voire 40 mg/j en surveillant étroitement l'INR. ■

## Bibliographie

- Kereveur A et al. Vitamin K metabolism in a patient resistant to vitamin K antagonists. *Haemostasis* 1997 ; 27 : 168-73.
- Samama MM, Acar J. Traitements antithrombotiques. Masson 1998. *Blood* 2000 ; 96 : 5.
- Diale F et al. Hereditary warfarine resistance. *South Med J* 1994 ; 87 (3) : 407-9.

## Annonces professionnelles

Contactez Franck Glatigny

Tél. : 01 41 45 80 57 - Fax : 01 41 45 80 45

E-mail : fglatigny@vivactis-media.com

83 ● Var

HÔPITAL LÉON BERARD  
CENTRE DE RÉÉDUCATION  
FONCTIONNELLE  
(260 lits adultes) PSPH à Hyères (Var)

.....  
recherche pour un emploi  
de médecin-adjoint  
un troisième médecin plein

CARDIOLOGUE

➤ Service de réhabilitation  
cardiaque de 76 lits  
activité fortement médicalisée

Adresser lettre manuscrite  
de candidature  
+ CV + photo

Écrire à  
Monsieur le Président  
du Conseil d'administration  
BP 121  
83407 HYÈRES CEDEX

Renseignements  
complémentaires  
auprès de  
Monsieur le Directeur :  
Tél : 04 94 38 05 05  
Fax : 04 94 38 05 26  
E-mail :  
hopleon@hopleon.com

74 ● Haute-Savoie

## LE CENTRE HOSPITALIER INTERCOMMUNAL ANNEMASSE-BONNEVILLE

640 lits dont 430 MCO

À 10 km de GENÈVE, 160 de Lyon et Grenoble

Zone d'attraction de 200 000 habitants

à forte croissance démographique.

Hôpital neuf prévu en 2008 avec plateau technique  
correspondant à un établissement de 600 lits.

## RECHERCHE

### POUR SON SERVICE DE CARDIOLOGIE

Unité de 32 lits de médecine, unité de 9 lits de soins  
intensifs, plateau technique non invasif complet

• UN CARDIOLOGUE PH

TEMPS PLEIN À PARTIR D'OCTOBRE 2003

• UN CARDIOLOGUE PH

TEMPS PARTIEL DÉBUT 2004  
(possibilité transformation temps plein)

Renseignements Dr FROMAGE

Tél. : 04 50 87 46 64

[Pfromage@chi-annemasse-bonneville.rss.fr](mailto:Pfromage@chi-annemasse-bonneville.rss.fr)

Les candidatures sont à adresser au Directeur  
BP 525

74107 ANNEMASSE Cedex

Tél. : 04 50 87 40 10 - Fax : 04 50 87 40 45