

AVK (traitement par)

A savoir

Le traitement par AVK est le traitement antithrombotique adapté aux prises en charge au long cours. Actif par voie orale, il impose une surveillance biologique précise pour définir la dose optimale permettant d'éviter les 2 risques thérapeutiques : l'inefficacité (dose trop faible), l'hémorragie (dose trop élevée). Ce traitement ne se conçoit donc que dans le cadre d'une solide éducation thérapeutique du patient.

Indications

Les AVK sont indiquées dans le traitement préventif de la thrombose ou de l'embolie systémique dans les situations à risque suivantes : cardiopathies emboligènes (fibrillation auriculaire paroxystique, valvulopathies mitrales rhumatismales, prothèses valvulaires), infarctus du myocarde, syndrome des anticorps antiphospholipides (en cas de thrombose). Elles sont également indiquées dans le traitement curatif des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires.

Contre-indications

Une hypersensibilité connue au médicament, une insuffisance hépatique sévère, la prise d'acide acétylsalicylique à forte dose, de miconazole par voie générale ou en gel buccal, d'AINS pyrazolés et de millepertuis sont des contre-indications absolues à l'utilisation des AVK.

Effets indésirables

Le risque hémorragique des AVK est un problème de santé publique : les accidents iatrogènes liés aux AVK sont la 1^{re} cause d'hospitalisation pour effet indésirable médicamenteux en France (17 000 hospitalisations par an). Le risque de thrombose en cas de traitement insuffisant (sous-dosé) est également à prendre en compte.

Contexte

400 000 à 580 000 patients, soit presque 1 % de la population française, sont traités par une antivitamine K (AVK).

Le bénéfice des AVK a été démontré dans des indications précises, mais leur utilisation est à l'origine d'accidents iatrogènes majeurs. Leur prescription doit donc toujours être précédée d'une évaluation du rapport bénéfice/risque du traitement, faire l'objet d'une surveillance régulière, et s'accompagner d'une information approfondie et d'une éducation du patient et/ou de son aidant.

Quels patients traiter ?

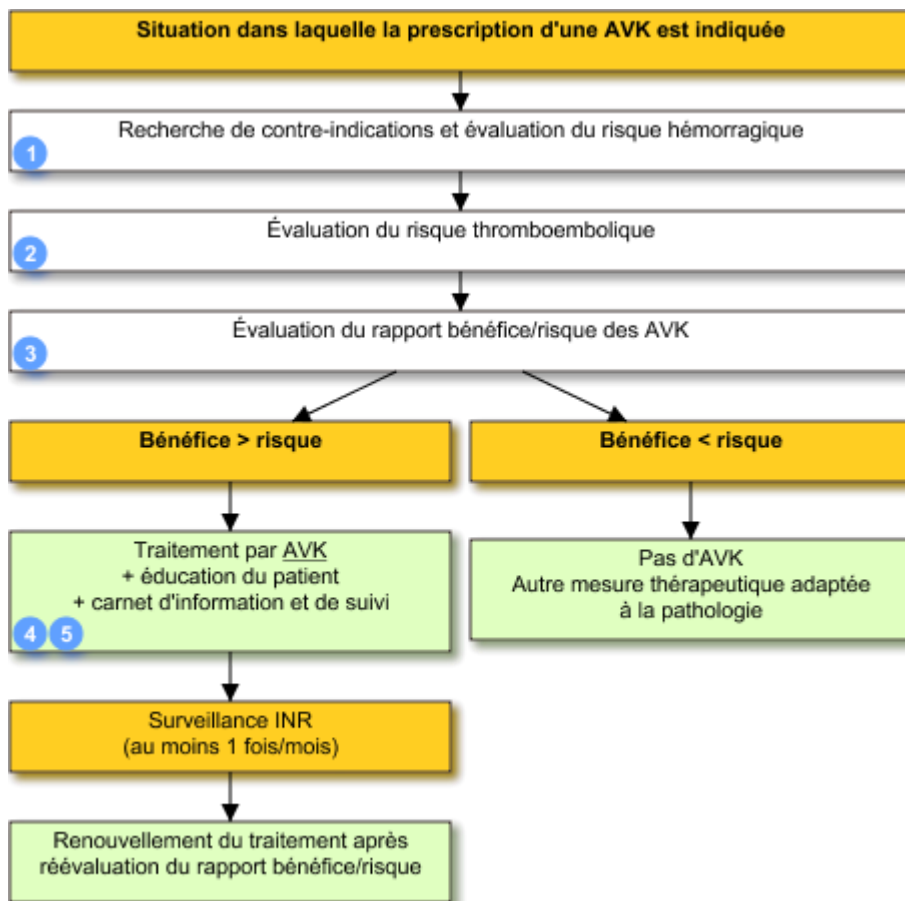
La décision d'introduire le traitement doit être précédée d'une double évaluation du risque thromboembolique et du risque de complication hémorragique, tout particulièrement chez les sujets âgés.

Objectifs de la prise en charge

Prévention de la formation et/ou de l'extension d'une thrombose ou d'une embolie.

Prise en charge

Traitement AVK



Contre-indications

Outre leurs contre-indications absolues, les AVK ont aussi de nombreuses contre-indications relatives : situations à risque hémorragique, HTA maligne (diastolique > 120 mmHg), AVC récent, insuffisance rénale sévère, grossesse (particulièrement le 1^{er} trimestre et les 15 derniers jours), altération des fonctions supérieures, prise d'acide acétylsalicylique à faible dose par voie générale, AINS par voie générale, 5-fluoro-uracile.

Évaluation du risque thromboembolique

Il dépend du patient et de la pathologie en cause : cardiopathie emboligène, infarctus du myocarde, syndrome des anticorps antiphospholipides (en cas de thrombose), épisode thrombotique ou embolique évolutif.

Évaluation du rapport bénéfice/risque

La décision de prescrire ou de renouveler la prescription d'une AVK doit prendre en compte à la fois le risque thrombotique et le risque hémorragique. La prescription doit être réévaluée à chaque consultation.

Choix de l'AVK

Les AVK à demi-vie longue (fluindione, warfarine), qui permettent d'obtenir une anticoagulation plus stable, doivent être préférées à l'acénocoumarol, à demi-vie courte.

Initiation du traitement

Le choix de la dose initiale selon les données pharmacogénétiques n'est pas recommandé à ce jour, en l'absence de bénéfice démontré pour le patient. **Grade B**

La posologie initiale est de 20 mg pour la fluindione (1 comprimé) et de 6 ou 7 mg pour la warfarine.

Un 1^{er} contrôle de l'INR (*International Normalized Ratio*) dans les 48 heures (pour l'acénocoumarol) à 72 heures (pour les AVK à demi-vie longue, fluindione et warfarine) après la 1^{re} prise permet de dépister une hypersensibilité individuelle : un INR supérieur à 2 fait craindre un surdosage à l'équilibre et incite à réduire la posologie.

La posologie est adaptée par paliers de 5 mg pour la fluindione (¼ comprimé) et de 1 mg pour la warfarine (½ comprimé dosé à 2 mg).

Un 2^e contrôle est effectué, selon les cas, entre 3 et 6 jours après la 1^{re} prise. Les contrôles ultérieurs sont pratiqués tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR, puis espacés progressivement jusqu'à un intervalle maximal de 1 mois.

Cas particuliers

Sujet âgé

La décision d'un traitement par AVK et son suivi doivent prendre en compte la présence ou non d'aidants et les risques particuliers liés au terrain : fréquence des pathologies associées et des associations thérapeutiques, fréquence et gravité des accidents hémorragiques, liés en particulier au risque de chute ; risque d'altération des fonctions cognitives entraînant un risque d'erreur de prise. L'INR cible est le même que chez le sujet plus jeune, mais la dose initiale sera diminuée de moitié (½ comprimé pour la fluindione et 4 mg pour la warfarine).

Exemple pratique de l'instauration d'un traitement par warfarine chez les patients > 70 ans (INR cible entre 2,0 et 3,0), d'après V.

Siguret, American Journal of Medicine, 2006 :

Bilan avant traitement : NFS (Hb, plaquettes), hémostase (TP, TCA, Fg). Suivre la fiche uniquement si TP initial > 70 %.		
Posologie		
1 ^{re} prise = J0	2 comprimés (soit 4 mg) à 18 heures	
2 ^e prise = J1	2 comprimés (soit 4 mg) à 18 heures	
3 ^e prise = J2	2 comprimés (soit 4 mg) à 18 heures	
Adaptations posologiques (INR cible entre 2,0 et 3,0)		
1^{er} contrôle impératif à J3 le matin pour adapter la 4 ^e prise du soir	INR < 1,3	augmenter la posologie à 2 comprimés ½ par jour (5 mg)
	1,3 ≤ INR < 1,5	maintenir la posologie à 2 comprimés par jour (4 mg)
	1,5 ≤ INR < 1,7	diminuer la posologie à 1 comprimés ½ par jour (3 mg)
	1,7 ≤ INR < 1,9	diminuer la posologie à 1 comprimés par jour (2 mg)
	1,9 ≤ INR < 2,5	diminuer la posologie à ½ comprimé par jour (1 mg)
	INR ≥ 2,5	arrêter jusqu'à INR < 2,5 puis ½ comprimé par jour (1 mg)
2^e contrôle à J6	INR ≤ 1,6	augmenter la posologie de ½ comprimé (1 mg)
	1,6 < INR ≤ 2,5	continuer sans modifier la posologie
	2,5 < INR ≤ 3,5	si posologie ≥ 1 comprimé (2 mg) : diminuer de ½ comprimé (1 mg) si posologie = ½ comprimé (1 mg), maintenir à ½ comprimé (1 mg) Surveiller l'INR dans les 24-48 heures.
	INR > 3,5	Voir plus loin Surdosage.
Contrôles suivants : Toutes les 48 ou 72 heures jusqu'à l'obtention de l'équilibre (2 INR successifs entre 2,0 et 3,0). Si INR < 2, augmenter posologie de ½ comprimé (1 mg), attendre 1 semaine pour décider d'une nouvelle augmentation.		

Allaitement

L'AMM contre-indique l'allaitement pendant un traitement par fluindione.

Les AMM de l'acénocoumarol et de la coumadine stipulent que l'allaitement est à éviter pendant le traitement. Cependant, la recommandation (« Oral Anticoagulants », *Chest*, 2012) mentionne la sécurité d'emploi de la warfarine et de l'acénocoumarol chez la femme qui allaite.

Chirurgie ou actes médicaux invasifs

Plusieurs attitudes doivent être discutées en fonction du risque thrombotique propre au patient et du risque hémorragique, lié en particulier au type de chirurgie :

- poursuite du traitement avec maintien de l'INR dans la zone thérapeutique habituelle (2 à 3) et gestes d'hémostase locale. Exemples : extraction dentaire, biopsies cutanées ou de lésions superficielles, gestes peu invasifs ;
- interruption du traitement par AVK 3 à 4 jours avant l'intervention sous surveillance de l'INR ; intervention lorsque l'INR est inférieur à 1,5 puis reprise du traitement en postopératoire. Selon la HAS (2008), une héparinothérapie est recommandée tant que l'INR est inférieur à 2 chez les patients à risque thromboembolique élevé (FA ayant déjà embolisé ayant entraîné un AVC ou un AIT ; port de valves mécaniques ; antécédent de TVP proximale ou EP de moins de 3 mois ;
- en cas d'urgence en chirurgie abdominale, voire orthopédique, ou si l'INR souhaité reste supérieur à 2 la veille de l'intervention, la prise d'une petite dose de vitamine K1 (1 mg *per os*, SC ou IV) permet d'obtenir dès le lendemain un INR inférieur à 1,8 ;
- chez les patients chez qui le traitement AVK doit être interrompu, un arrêt brutal est préféré à une baisse progressive des doses. **USA Gr. IIC**

La HAS a proposé la classification suivante (avril 2008) :

Actes responsables de saignements de faible intensité et aisément contrôlés, pouvant être réalisés sans interrompre les AVK

Conditions	INR compris entre 2 et 3, à contrôler avant le geste. Absence de risque médical associé (prise d'un autre médicament ou comorbidité interférant avec l'hémostase ou avec l'équilibre du traitement anticoagulant).
Actes	Chirurgie cutanée. Chirurgie de la cataracte. Actes de rhumatologie à faible risque hémorragique.(1) Certains actes de chirurgie buccodentaire. Certains actes d'endoscopie digestive.(2)

(1) Site consultable : www.rhumatologie.asso.fr

(2) Site consultable : www.sfed.org

Actes programmés nécessitant l'interruption des AVK (objectif : INR au moment de l'intervention < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie)

ACFA (arythmie complète par fibrillation auriculaire) sans antécédent embolique. MTEV (maladie thromboembolique veineuse) à risque modéré.	Arrêt des AVK sans relais préopératoire par héparine. Reprise des AVK dans les 24 à 48 heures ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé.(2)
Valves mécaniques. ACFA avec antécédent embolique. MTEV à haut risque.(1)	Arrêt des AVK et relais préopératoire par héparine à dose curative. Reprise des AVK dans les 24 à 48 heures ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé.(2)

(1) Par ex. : TVP (thrombose veineuse profonde) proximale et/ou EP (embolie pulmonaire) < 3 mois, MTEV récidivante idiopathique (n ≥ 2, au

moins un accident sans facteur déclenchant). La mise en place d'un filtre cave en préopératoire est discutée au cas par cas.

(2) L'héparinothérapie à dose curative ne doit pas être reprise avant la 6^e heure postopératoire. Si le traitement par héparine à dose curative n'est pas repris à la 6^e heure, dans les situations où elle est indiquée, la prévention postopératoire précoce de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles.

Interactions médicamenteuses

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont très nombreux. Si un autre traitement doit être débuté, modifié ou supprimé, il est nécessaire d'effectuer un contrôle de l'INR 3 à 4 jours après chaque modification et, si besoin, d'adapter la posologie de l'AVK en conséquence. Les interactions sont liées au mécanisme pharmacologique des médicaments associés (antiagrégants plaquettaires, etc.) ou aux interactions métaboliques.

Sont contre-indiqués : l'acide acétylsalicylique à forte dose, les AINS pyrazolés, le miconazole (voie générale et gel buccal), le millepertuis, etc.

Sont déconseillés : l'acide acétylsalicylique à faible dose, les AINS y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX 2, le chloramphénicol (voie générale), le diflunisal.

Nécessitent des précautions d'emploi : l'allopurinol, l'aminoglutéthimide, l'amiodarone, les androgènes, les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, la benzbromarone, le bosentan, la carbamazépine, certaines céphalosporines, la cimétidine, le cisapride, la cholestyramine, les anti-inflammatoires stéroïdiens (voie générale), les cyclines (voie générale), les cytotoxiques, l'éconazole, les fibrates, le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole, les fluoroquinolones, les héparines, les hormones thyroïdiennes, les inducteurs enzymatiques, les statines, le lopinavir, les macrolides, la névirapine, l'éfavirenz, les nitro-5 imidazolés (voie générale), l'orlistat, la pentoxifylline, la phénytoïne, la propafénone, le ritonavir, certains sulfamides, le sucralfate, le tamoxifène, le torémifène, la tibolone, la viloxazine, la vitamine E.

Une interaction a été observée chez l'adulte entre le paracétamol à la posologie maximale (4 g pendant au moins 4 jours) et les AVK. Cette interaction entraîne un risque d'augmentation de l'effet anticoagulant oral et donc une augmentation du risque hémorragique, qui nécessite un contrôle plus rapproché de l'INR et une éventuelle adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt. Le paracétamol n'en reste pas moins l'antalgique de référence à prescrire chez le patient sous AVK, et à recommander en automédication en cas de douleur. La prise de paracétamol devra être recherchée par l'interrogatoire pour interpréter d'éventuelles modifications de l'INR.

Il convient de toujours se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) en cas de prescription d'un nouveau médicament ou de l'arrêt d'un médicament chez le patient.

Suivi et adaptation du traitement

Surveillance du traitement

La surveillance du traitement est basée sur le dosage régulier de l'INR (*International Normalized Ratio*), qui corrige la variabilité du TP (temps de prothrombine) en fonction du réactif utilisé et standardise les résultats.

Objectifs de l'anticoagulation

Traitement préventif	INR cible
Fibrillation auriculaire (FA)	2,5 (2 à 3)
Valvulopathie mitrale associée à une dilatation de l'oreillette gauche et/ou à une image de contraste spontané décelée en échographie transœsophagienne et/ou à un thrombus intra-auriculaire gauche	3,7 (3 à 4,5)
Prothèse mécanique mitrale	3,7 (3 à 4,5)
Prothèse mécanique aortique avec un autre facteur de risque embolique ou 1 ^{re} génération de prothèse	3,7 (3 à 4,5)
Prothèse mécanique aortique sans autre facteur de risque ou 2 ^e génération de prothèse	2,5 (2 à 3)
Prothèse mécanique tricuspide	2,5 (2 à 3)
Prothèse biologique	2,5 (2 à 3)
Prévention de la récurrence de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, en relais de l'héparine	2,5 (2 à 3)
Prévention de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche	2,5 (2 à 3)
Syndrome des antiphospholipides avec antécédent thromboembolique artériel ou veineux	2,5 (2 à 3) plutôt que 3 à 4,5 USA Gr. IIB
Traitement curatif	INR cible
Traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, en relais de l'héparine	2,5 (2 à 3)

Une fois équilibré, l'INR doit être dosé au moins 1 fois par mois, et plus souvent si nécessaire.

En cas de changement de posologie, un 1^{er} contrôle doit être fait 2 à 4 jours après la modification de dose. Les contrôles doivent être répétés jusqu'à stabilisation, tous les 4 à 8 jours.

Les doses doivent être adaptées et la surveillance doit être accrue en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, d'hypoprotidémie ou d'événement pathologique intercurrent, en particulier infectieux.

Le régime alimentaire doit être régulier, notamment pour les aliments les plus riches en vitamine K : brocolis, laitue, épinard, chou, chou-fleur, chou de Bruxelles.

Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique

Il convient dans tous les cas d'en rechercher la cause et d'y remédier si possible. L'adaptation posologique de l'AVK peut suivre les règles suivantes, proposées par la HAS (avril 2008) :

Privilégier la prise en charge ambulatoire si le contexte le permet.

Préférer l'hospitalisation s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel (âge, antécédent hémorragique, comorbidité).

INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre entre 2,5-3,5 ou 3-4,5)

INR < 4	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K	
4 ≤ INR < 6	Saut d'une prise Pas d'apport de vitamine K	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K
6 ≤ INR < 10	Arrêt du traitement 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (½ à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) Grade A	Saut d'une prise Un avis spécialisé est recommandé (ex. : cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (½ à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	Arrêt du traitement 5 mg de vitamine K par voie orale (½ ampoule buvable forme adulte) Grade A	Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

Contrôler l'INR le lendemain. Si l'INR reste supratherapeutique, les mesures correctrices proposées restent valables et doivent être reconduites.

Conduite à tenir en cas d'hémorragie ou de traumatisme

Les mesures suivantes sont proposées par la HAS (avril 2008) :

Identifier les critères de gravité nécessitant une prise en charge hospitalière :

- abondance du saignement, apprécié notamment sur le retentissement hémodynamique ;
- localisation pouvant engager un pronostic vital ou fonctionnel ;
- absence de contrôle par des moyens usuels ;
- nécessité d'une transfusion ou d'un geste hémostatique en milieu hospitalier.

Dans ces cas, la prise en charge hospitalière vise à obtenir une hémostase et un INR < 1,5. Elle comporte :

- l'arrêt des AVK et la mesure de l'INR en urgence ;
- éventuellement, après avis spécialisé, administration de CCP (concentré de complexe prothrombinique, aussi appelé PPSB) ;
- administration de vitamine K : 10 mg (1 ampoule adulte) en privilégiant la voie orale ;
- contrôle de l'INR à 30 minutes.

En cas d'hémorragie non grave, il convient de privilégier la prise en charge ambulatoire, de chercher et corriger un surdosage et de chercher la cause de l'hémorragie.

En cas de traumatisme crânien, l'hospitalisation est systématique afin de réaliser au plus tôt un scanner cérébral.

En cas de traumatisme autre que crânien, les modalités de prise en charge dépendent de la gravité et de la localisation du traumatisme.

La reprise du traitement par AVK s'effectuera dans un délai fonction du risque de récurrence hémorragique et de l'indication initiale de l'AVK.

Relais entre AVK et HBPM ou pentasaccharide

Relais AVK-HBPM (avant un geste chirurgical) :

- selon le geste envisagé, le traitement oral par AVK est arrêté 3 à 5 jours avant l'acte, avec détermination de l'INR du jour ;
- les injections d'HBPM débutent le lendemain de l'arrêt de l'AVK ;
- le traitement par HBPM est interrompu la veille de l'acte, avec un bilan d'hémostase (INR, plaquettes) ;
- les injections d'HBPM sont reprises 12 à 24 heures après l'acte ;
- le traitement oral par AVK est réintroduit simultanément ;
- le traitement par HBPM est interrompu après équilibration de l'INR (2 résultats d'INR compris entre 2 et 3, à 2 jours d'intervalle).

Relais HBPM ou pentasaccharide-AVK :

- excepté en cas de cancer, le relais est souvent pris rapidement ;
- le traitement oral par AVK est administré parallèlement aux injections d'HBPM ou de pentasaccharide ;
- le traitement par HBPM ou pentasaccharide ne doit être interrompu qu'après équilibration de l'INR (2 résultats d'INR compris entre 2 et 3, à 2 jours d'intervalle).

Conseils aux patients

La prescription d'un traitement par AVK, préventif ou curatif, implique une surveillance régulière de l'INR, si possible dans un même laboratoire, et peut nécessiter des adaptations de posologie. Un INR trop élevé traduit un surdosage, avec un risque hémorragique. Un INR trop bas traduit un effet anticoagulant insuffisant, avec un risque de thrombose. Les résultats de l'INR et les changements de posologies doivent être consignés dans un carnet de suivi mentionnant l'INR cible et les coordonnées du médecin traitant. Ce carnet peut être obtenu auprès de la [Fédération française de cardiologie](#) FFC ou télécharger depuis [le site de l'ANSM](#).

Il peut être utile de conseiller la prise du médicament à heure fixe, ainsi que l'utilisation d'un pilulier.

En cas d'oubli de prise, le médecin traitant devra être prévenu rapidement.

Les patients sous traitement au long cours par AVK peuvent bénéficier de conseils et d'un accompagnement par le pharmacien de leur choix. Les pharmaciens peuvent désormais être rémunérés pour ces entretiens (*Journal officiel*, juin 2013).

Les voyages et les modifications des habitudes alimentaires augmentent le risque de fluctuation de l'INR. La consommation de certains aliments riches en vitamine K (brocolis, épinard, laitue, choux, etc.) pourrait également perturber l'équilibre du traitement.

En cas de changement de traitement (adjonction ou suppression d'un médicament, changement de posologie, traitement ponctuel, etc.) et quel que soit le prescripteur (médecin spécialiste, sage-femme, dentiste, etc.), la prise de l'AVK doit être signalée et le contrôle de l'INR renforcé. Aucune automédication ne doit être prise sans avis médical.

Les sports ou activités à risque, susceptibles d'entraîner des blessures ou des coupures, sont déconseillés. Les injections intramusculaires sont contre-indiquées. La perspective d'un geste chirurgical ou médical invasif (soins dentaires, par exemple) nécessite un avis médical.

Chez les personnes âgées, une attention particulière doit être portée aux risques de chute, d'oublis de prises ou de prises excessives.

Tout signe d'hémorragie (urines ou selles rouges, apparition de taches sur la peau, saignements du nez ou des gencives, etc.) nécessite une consultation en urgence.

Traitements

Médicaments cités dans les références

AVK

Les **AVK** ont un effet anticoagulant indirect en empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X), *via* une réduction de la vitamine K. On distingue classiquement les coumariniques (acénocoumarol et warfarine) et les indanediones (fluindione). Leur métabolisme varie et ils se différencient par leur demi-vie : 8 heures pour l'acénocoumarol, 31 heures pour la fluindione et 35 à 45 heures pour la warfarine. Leur élimination est urinaire, sous forme de produit pur ou d'un métabolite dégradé. L'action anticoagulante après l'arrêt du traitement persiste 2 à 4 jours après prise d'acénocoumarol, 3 à 4 jours après prise de fluindione et 4 jours après prise de warfarine. L'obtention de l'état d'équilibre d'un traitement nécessite plusieurs jours. En effet, la demi-vie des facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K varie de 6 heures (facteur VII, protéine C) à 2 ou 3 jours (facteurs X, II). Après administration d'AVK, les 1^{ers} facteurs dont les activités diminuent sont ceux dont la demi-vie est la plus courte, tandis que les derniers seront ceux dont la demi-vie est la plus longue, ce qui prend parfois plusieurs jours.

Les effets indésirables rapportés sous AVK sont : avec l'ensemble de AVK, diarrhées, arthralgies, alopecie ; avec la warfarine, manifestations immunoallergiques (urticaire, prurit) et avec la fluindione, hypersensibilité humorale ou cellulaire (œdème de Quincke, prurit, urticaire, cytopénie, néphrite tubulo-interstitielle, atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite).

acénocoumarol

MINISINTROM 1 mg cp

SINTROM 4 mg cp quadriséc

fluindione

PREVISCAN 20 mg cp quadriséc

warfarine

COUMADINE 2 mg cp séc

COUMADINE 5 mg cp séc

Références

« Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier », HAS, avril 2008.

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_687296/surdosage-en-avk-situations-a-risq...

« Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) », ANSM, avril 2009.

http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e41e9188c8a...

« Antithrombotic Therapy for VTE Disease : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines », 9^e édition, *Chest*, 2012, n° 141, suppl. 2, pp. e419S-94S.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278049/pdf/112301.pdf>

« Evidence-based Management of Anticoagulant Therapy : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, 9^e édition, *Chest*, 2012, n° 141, suppl. 2, pp. 152S-84S.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278055/pdf/112295.pdf>

« Foundation Guide to Warfarin Therapy », Hirsch J. *et al.*, American Heart Association/American College of Cardiology, *Circulation*, 2003, vol. 107, n° 12, pp. 1692-1711.

<http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/107/12/1692.pdf>