

## Paracétamol et antivitamines K

Parmi les analgésiques, les AINS et l'aspirine ont des interactions bien connues avec les antivitamines K (AVK); par contre rien n'est signalé avec le paracétamol et il est admis que c'est l'analgésique que l'on peut utiliser préférentiellement en cas de traitement AVK. Une étude américaine de Boston<sup>1</sup> vient de montrer qu'il existe une interaction entre warfarine et paracétamol (acetaminophen aux USA).

L'étude, une étude cas-témoins, a été réalisée dans l'unité de thérapeutique anticoagulante du Massachusetts General Hospital à partir de 2.000 patients suivis en consultation externe pour leur traitement AVK entre avril 1995 et mai 1996. Le traitement devait être instauré depuis plus d'un mois, l'objectif d'hypocoagulabilité visant un INR entre 2 et 3. Les 100 premiers patients ayant au contrôle un INR>6 étaient analysés par interview, et comparés à 200 témoins sélectionnés par randomisation parmi les patients suivis pour leur traitement AVK, et dont l'INR restait entre 1,7 et 3,3. L'interview précisait les médications en cours et nouvellement utilisées, qu'il s'agisse de prescription ou d'automédication. Tous les analgésiques étaient particulièrement analysés avec l'ancienneté de leur utilisation et leur quantité. Étaient également précisées les données de l'alimentation, leurs modifications récentes, et la consommation d'aliments riches en vitamine K (avocat, brocoli, chou, chou de Bruxelles, épinard, foie, laitue, moutarde, navet, petits pois, pissenlit, pois chiche, thé vert), l'existence de diarrhée ou de maladie fébrile, ainsi que de cancers en évolution. L'observance du traitement AVK était également précisée. 93 cas et 196 témoins ont pu être analysés, dont la moyenne d'âge était de 70 ans.

52 cas (56%) et 70 témoins (36%) avaient pris du paracétamol dans la semaine précédant l'INR. La dose moyenne de paracétamol prise était de 21 cp. de 325 mg par semaine chez les cas, et de 9 cp. chez les témoins. L'INR était d'autant plus élevé que la dose de paracétamol était élevée. 23 cas et 12 témoins avaient pris plus de 14 comprimés dans la semaine précédant le dosage. Tous avaient débuté le médicament depuis le précédent dosage.

La prise d'autres analgésiques était minime. 20 cas (22%) avaient pris récemment une autre médication susceptible d'interaction, contre 7 témoins (4%). Le nombre d'aliments riches en vitamine K était inversement corrélé avec un INR>6: 61 cas (66%) contre 79 témoins (40%) prenaient seulement 1 ou aucun de ces aliments. 20 cas (22%) contre 15 témoins (8%) avaient eu une diarrhée dans la semaine précédant le dosage. 7 cas (8%) contre 1 témoin (1%) avaient été hospitalisés. 9 cas (10%) contre 2 témoins (1%) avaient un cancer avancé.

Les auteurs concluent à une relation hautement significative entre le paracétamol et l'importance de l'action de la warfarine. La prise de 4 cp. de 325 mg par jour pendant au moins une semaine augmente de 10 fois le risque d'un INR>6 par rapport à ceux n'en prenant pas.

Que conclure de cette étude ?

- d'abord la mise en évidence d'une interaction méconnue entre paracétamol et warfarine. En fait plusieurs études montrant cette interaction avaient été publiées depuis 1968. Elle reste cependant largement méconnue aux USA<sup>1,2</sup>, et en France; elle n'est pas signalée dans le Vidal.
- il s'agit d'une étude cas-témoins, donc de niveau de preuve intermédiaire; mais l'analyse de cet étude ne montre pas de biais évident. Toutes les études citées concernent la warfarine (Coumadine) à peu près le seul AVK utilisé aux USA. Il est vraisemblable que les données sont applicables aux autres AVK.
- à côté de cette interaction médicamenteuse méconnue, les auteurs mettent bien en évidence les données alimentaires et pathologiques qui peuvent intervenir pour modifier l'action des AVK, et dont on oublie trop souvent de tenir compte.
- restent les conclusions à tirer pour la pratique, et en particulier pour la prescription d'analgésiques. Il est vraisemblable que le risque avec aspirine et AINS est plus important; cet interdit doit être maintenu. Le paracétamol reste donc le seul recours. Les deux articles conseillent de limiter au minimum la dose et la durée des traitements, étant donné la relation dose-effet. Et ils conseillent de vérifier l'INR une à deux fois par semaine durant l'usage du paracétamol. L'administration de paracétamol à un patient peut modifier l'INR dans les 48 heures, mais son importance varie selon les patients et les conditions alimentaires et pathologiques.

1 - Hylek EM et al. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. JAMA, 1998, 279, 9, 657-662

2 - Bell WR. Acetaminophen and Warfarin. Undesirable synergy. JAMA, 1998, 279, 9, 702-703

**Mots-clé:** paracétamol, antivitamine K, alimentation, interaction

Numéro 98 du 2 avril 1998



Cet article n'est pas un poisson d'Avril

Les articles cités peuvent être fournis (contre paiement des frais de reproduction et d'envoi)