



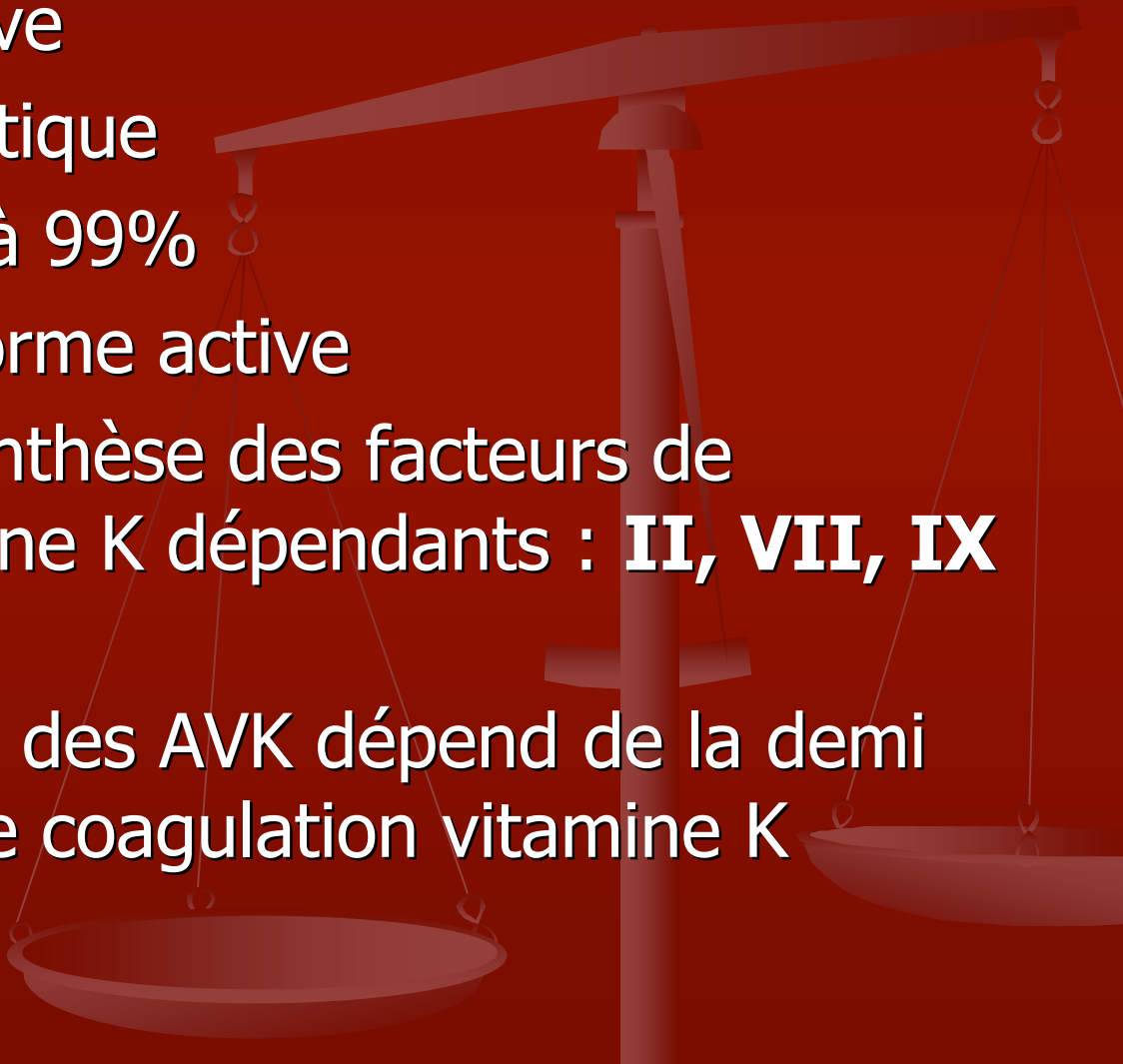
LE TRAITEMENT PAR ANTAGONISTE DE LA VITAMINE K

Mardi 18/12/07

Frédéric Poirot

Thésard Audit « sécurité de prescription des AVK »

AVK: le mode d'action

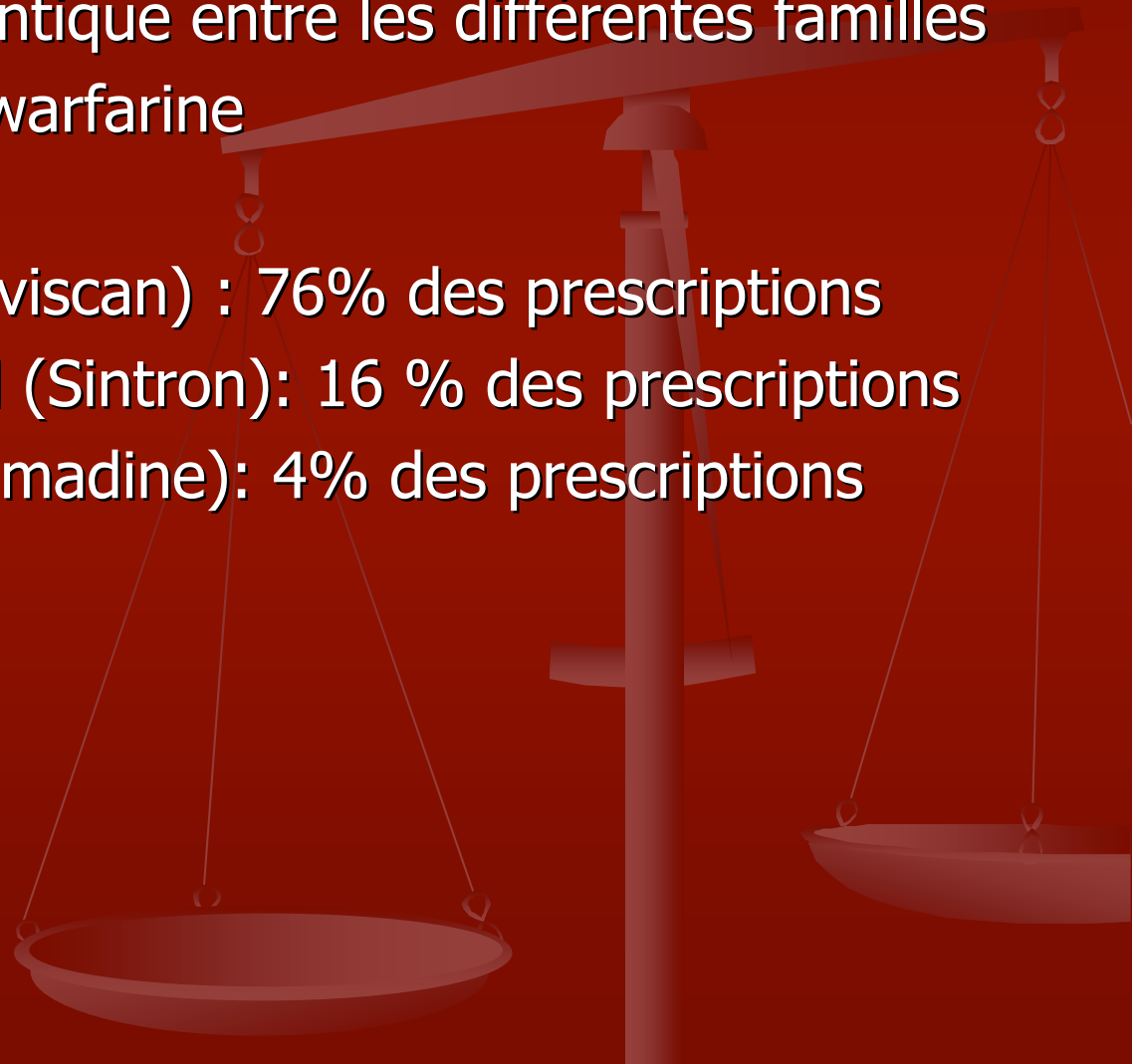
- Absorption digestive
 - Métabolisme hépatique
 - Liaison protéique à 99%
 - Fraction libre = Forme active
 - Inhibition de la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K dépendants : **II, VII, IX et X**
 - La vitesse d'action des AVK dépend de la demi vie des facteurs de coagulation vitamine K dépendants
- 

AVK: les molécules utilisées

Famille pharmacologique	Molécule	Délai d'action	Durée d'action	Dosage par comprimé	Dose initiale	Palier d'ajustement	Posologie moyenne
coumarinique	Acénocoumarol (Sintrom ou Minisintrom)	24-48 h	2-3 jours	1 ou 4 mg	4 mg	1 mg	4 à 8 mg
	Warfarine (Coumadine)	36-72 h	3-4 jours	2 ou 5 mg	5 mg	1mg	5 à 20mg
indanedione	Fluindione (Préviscan)	36-72 h	3-4 jours	20 mg	20 mg	5 mg	20 mg

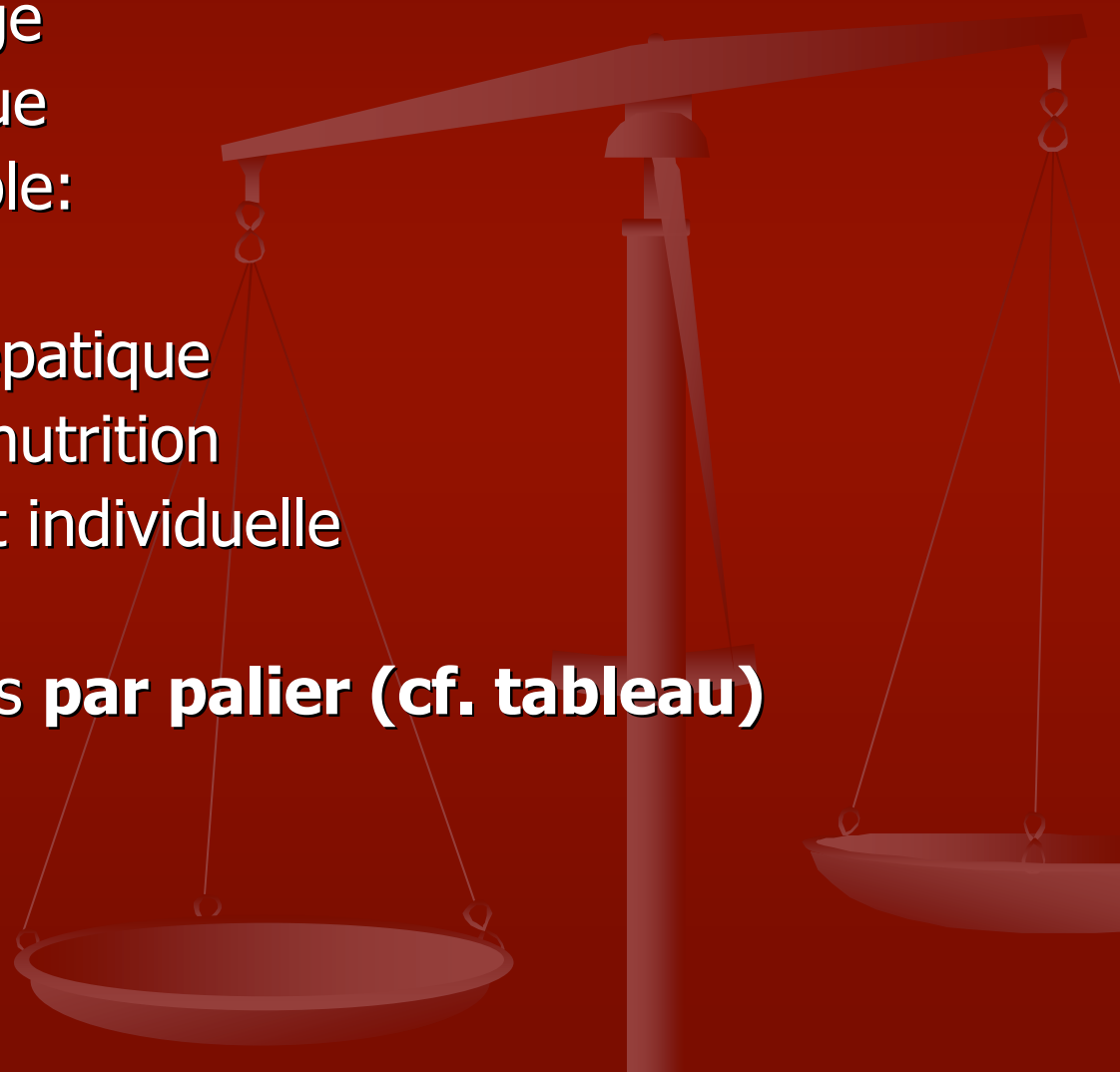
AVK: les molécules utilisées

- Efficacité clinique identique entre les différentes familles
- AVK de référence = warfarine
- En France:
 - Fluindione (Préviscan) : 76% des prescriptions
 - Acénocoumarol (Sintron): 16 % des prescriptions
 - Warfarine (Coumadine): 4% des prescriptions



AVK: posologie et mode d'administration

- Pas de dose de charge
- Dose initiale empirique
- Dose initiale plus faible:
 - Sujet âgé
 - Insuffisance hépatique
 - Maigreur et dénutrition
- Posologie strictement individuelle
- Prise **unique le soir**
- Ajustement des doses **par palier (cf. tableau)**



Surveillance biologique: INR

- **International Normalized Ratio**
- « correction mathématique » du TP pour les différences de sensibilité des thromboplastines
- INR: TP qui aurait été obtenu avec la thromboplastine de référence
- Intérêt: standardisation des TP et comparaison entre laboratoires
- $INR = \frac{\text{Temps de prothrombine du patient}}{\text{Temps de prothrombine du témoin}}^{ISI}$ *(ISI: Indice de Sensibilité Internationale)*
- **INR: devrait être seul prescrit et réalisé**
- Notion d'INR cible

AVK: adaptation posologique

- Premier contrôle INR: 48h (+/- 12 h) après la première prise d'AVK (éliminer une hypersensibilité individuelle)

Si INR > 2, diminuer la posologie

- Contrôles ultérieurs tous les 2 à 4 jours
- Espacement progressif des contrôles jusqu' à **1 fois par mois au minimum**
- Si possible, éviter les posologies journalières variables
- **En relais de l'héparine:** arrêt de l'héparine (HNF ou HBPM) lorsque l'INR est dans la zone thérapeutique 2 jours consécutifs

AVK: indications

INDICATIONS	Recommandations INR – durée de traitement
<p>Fibrillation auriculaire (FA) selon les conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none">- <u>âge</u>< 65 ans avec facteur de risque*65 – 75 ans> 75 ans** <p>* antécédent d'accident ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète, rétrécissement mitral</p> <p>En l'absence de facteur(s) de risque avant 65 ans, la prescription d'aspirine est recommandée</p> <p>** après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque</p>	<p>Cible 2,5 ; INR 2 -3 ; A vie ou tant que dure la fibrillation auriculaire</p>

AVK: indications

INDICATIONS	Recommandations INR – durée de traitement
<p><u>Valvulopathies mitrales</u> (particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur(s) favorisant(s) :</p> <p>Dilatation de l'oreillette et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transoesophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche l'échocardiogramme</p>	cible 3,7 ; INR 3 à 4,5 ; à vie
<p><u>Prothèses valvulaires</u></p> <ul style="list-style-type: none">* prothèses mécaniques en position mitrale* prothèses mécaniques en position aortique<ul style="list-style-type: none">- avec autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thromboembolique, FA....) ou de 1ère génération- sans autre facteur de risque ou de 2ème génération* prothèses mécaniques en position triscupide* prothèses biologiques	cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; 3 mois

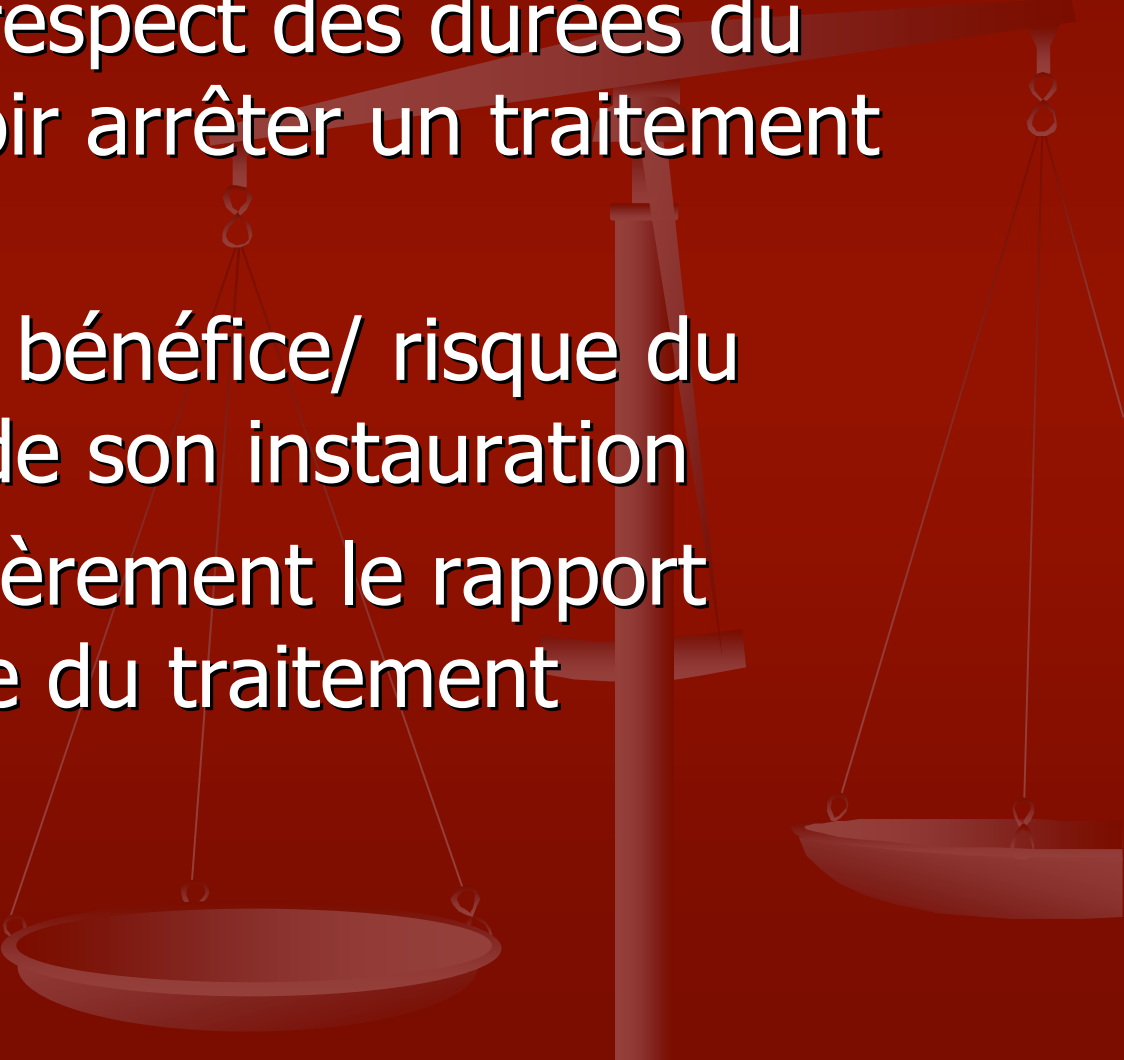
AVK: indications

INDICATIONS	Recommandations INR – durée de traitement
<p>Infarctus du myocarde : Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène... Prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine</p>	<p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; 1-3 mois</p> <p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie</p>
<p>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leur récurrences, en relais de l'héparine.</p> <p><i>* Traitement prolongé si persistance du risque thromboembolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer en évolution).</i></p>	<p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 3-6 mois*</p>

AVK: indications

INDICATIONS	Recommandations INR – durée de traitement
Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche	cible 2,5 ; INR 2 à 3 durée en fonction du risque thromboembolique
Prévention des thromboses sur cathéter (à faibles doses).	L'INR ne doit pas être modifié. Pas de contrôle, sauf à J8 pour éliminer une hypersensibilité

AVK: indications

- Importance du respect des durées du traitement: savoir arrêter un traitement AVK !
 - Peser le rapport bénéfice/ risque du traitement lors de son instauration
 - Réévaluer régulièrement le rapport bénéfice / risque du traitement
- 

AVK: interactions

- Médicaments qui **augmentent** l'effet des anticoagulants: majoration du risque hémorragique
 - Exemple: tramadol, antidépresseurs IRS, phénylbutazone, amiodarone, antifongiques azolés...
- Médicaments qui **diminuent** l'effet des anticoagulants: risque thrombotique
 - Exemple: inducteurs enzymatiques (millepertuis, rifampicine, carbamazépine.....), colestyramine, vitamine K
- Médicaments qui **modifient** l'effet anticoagulant des AVK
 - Exemple: oestroprogestatifs, corticoïdes....
- Médicaments qui augmentent le risque de saignement sans action sur la coagulation
 - Exemple: Aspirine, AINS

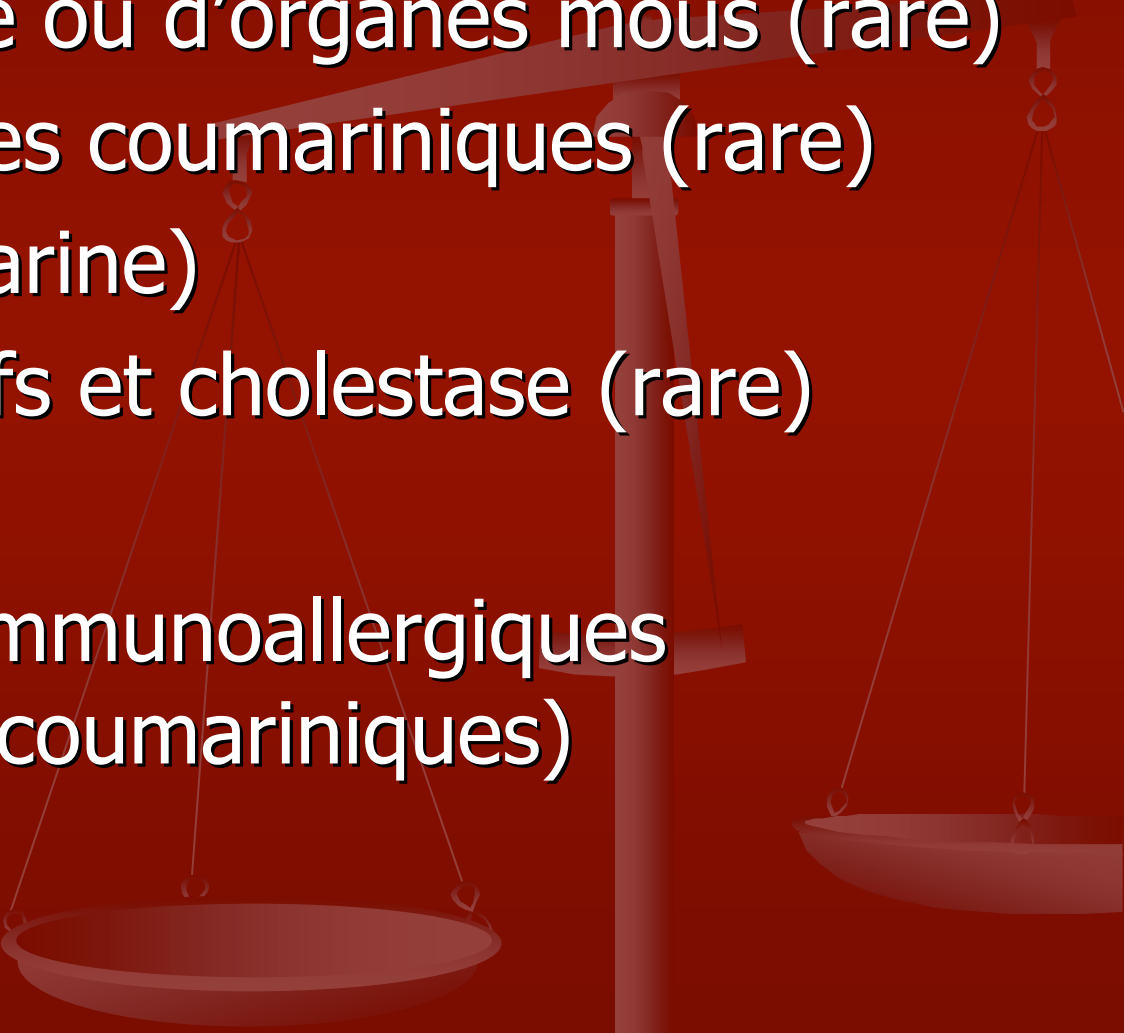
AVK: interactions

- Contrôle de l'INR 3 à 4 jours après introduction, modification posologique ou arrêt d'un traitement associé à un AVK (y compris phytothérapie)
- Attention aux conséquences tardives sur l'INR de médicaments à longue demi-vie d'élimination
 - Exemple de l'Amiodarone (plusieurs mois)
- Surveillance particulière de l'INR en cas de maladie intercurrente
- Consultation systématique de la rubrique « interaction médicamenteuse » du Vidal
- **Pas d'automédication** chez un patient sous AVK

AVK et contre-indication

- Les AVK doivent être évités durant le premier et dernier trimestre de grossesse
 - Cas particulier des patientes enceintes porteuses d'une prothèse valvulaire mécanique
 - Allaitement: possible avec warfarine
- American College of Chest Physicians (1998)
- Syndrome hémorragique ou lésion susceptible de saigner
 - Insuffisance rénale (Cl < 20 ml/mn) et hépatique
 - Hypersensibilité au produit ou à un excipient
 - Ex: gluten et fluindione

AVK et effets secondaires

- Nécrose cutanée ou d'organes mous (rare)
 - Alopécie: avec les coumariniques (rare)
 - Priapisme (warfarine)
 - Troubles digestifs et cholestase (rare)
 - Ostéoporose ?
 - Manifestations immunoallergiques (indanedione > coumariniques)
- 

Surdosage en AVK: CAT

Circonstances	Conduite à tenir
INR <5, pas de saignement, pas d'intervention chirurgicale prévue	Supprimer la prochaine prise puis réduire les doses ultérieures
INR entre 5 et 9, pas de saignement ou minime	Arrêter les prises, prescrire 1 à 2 mg de Vitamine K1 per os, INR quotidien, reprendre l'AVK à plus faible dose lorsque l'INR revient dans la zone thérapeutique
INR >9, pas de saignement, bonne compréhension des consignes	3 à 5 mg de vitamine K1 per os (ou 1 à 1,5 mg IV en perfusion lente), INR 6 heures après (renouveler vitamine K1 si l'INR n'a pas suffisamment diminué), reprendre l'AVK à plus faible dose lorsque l'INR revient dans la zone thérapeutique
INR >9, hémorragie même minime, ou doute sur la capacité à suivre les consignes	idem + hospitalisation

Surdosage en AVK: CAT

Circonstances	Conduite à tenir
Saignement majeur, ou INR très élevé	<p>Hospitalisation, vitamine K1 10 mg en IV lent, à renouveler si nécessaire toutes les 6 heures selon le degré d'urgence, et PPSB (Kaskadil ®) et (ou) si besoin, perfusions de plasma frais congelé (PFC).</p> <p>Après traitement par de fortes doses de vitamine K1, un délai sera observé avant le retour à l'efficacité des AVK. Dans ce cas, il faudra utiliser de l'héparine en attendant que les AVK soient efficaces, et surtout éviter de trop augmenter la posologie de ces derniers.</p>

Surdosage en AVK: comprendre

- Existence d'une pathologie intercurrente ?
- Changement de traitement ?
- Automédication ?
- Observance ?



AVK et gestes invasifs (1)

- Extraction dentaire: pas d'arrêt des AVK si le traitement est **équilibré** et **l'INR inférieur à 4**
(société francophone de médecine buccale et chirurgie buccale 2006)
- Biopsie cutanée ou de lésions superficielle: pas d'arrêt des AVK
- Injection IM contre-indiquées
- AVK et endoscopie digestive (*SFED 2006*):
 - Pas d'arrêt des AVK pour les procédures à faible risque (coloscopie, biopsies, stent.....)
 - Arrêt des AVK et INR < 1,5 en cas de risque hémorragique élevé ou non contrôlable (polypectomie, sphinctérotomie...)

AVK et gestes invasifs (2)

- Chirurgie vasculaire, digestive, urologique, orthopédique, cérébrale ou médullaire:
 - Le risque hémorragique dépend de la nature de l'acte
 - Le plus souvent: arrêt des AVK
- AVK et chirurgie ophtalmologique:
 - Risque hémorragique inexistant sauf chirurgie de l'orbite ou de la rétine et anesthésie périorbitaire
- Anesthésie:
 - contre indication des AVK en cas d'anesthésie médullaire : risque d'hématome épidural ou intradural (*SFAR 2006*)

AVK et gestes invasifs (3)

- Arrêt des AVK et relais par héparine à dose curative le plus souvent nécessaire, mais non systématique
- Reprise des AVK en postopératoire aussi rapide que possible
- Risque thrombotique +++ chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire mitrale
- En cas d'urgence chirurgicale « différée »: vitamine K1 à faible dose
- En cas d'urgence absolue: PPSB ou plasma frais congelé

AVK et gestes invasifs

Risque de saignement	geste	Arrêt des AVK
FAIBLE	Gastroskopie par voie buccale	Non
	Échoendoscopie diagnostique	Non
	CPRE diagnostique +/- endoprothèse +/- dilatation sans sphinctérotomie	Non
	Rectosigmoïdoscopie sans polypectomie	Non
	Coloscopie sans polypectomie	Non
	Enteroscopie	Non
	Réalisation de biopsies	Non

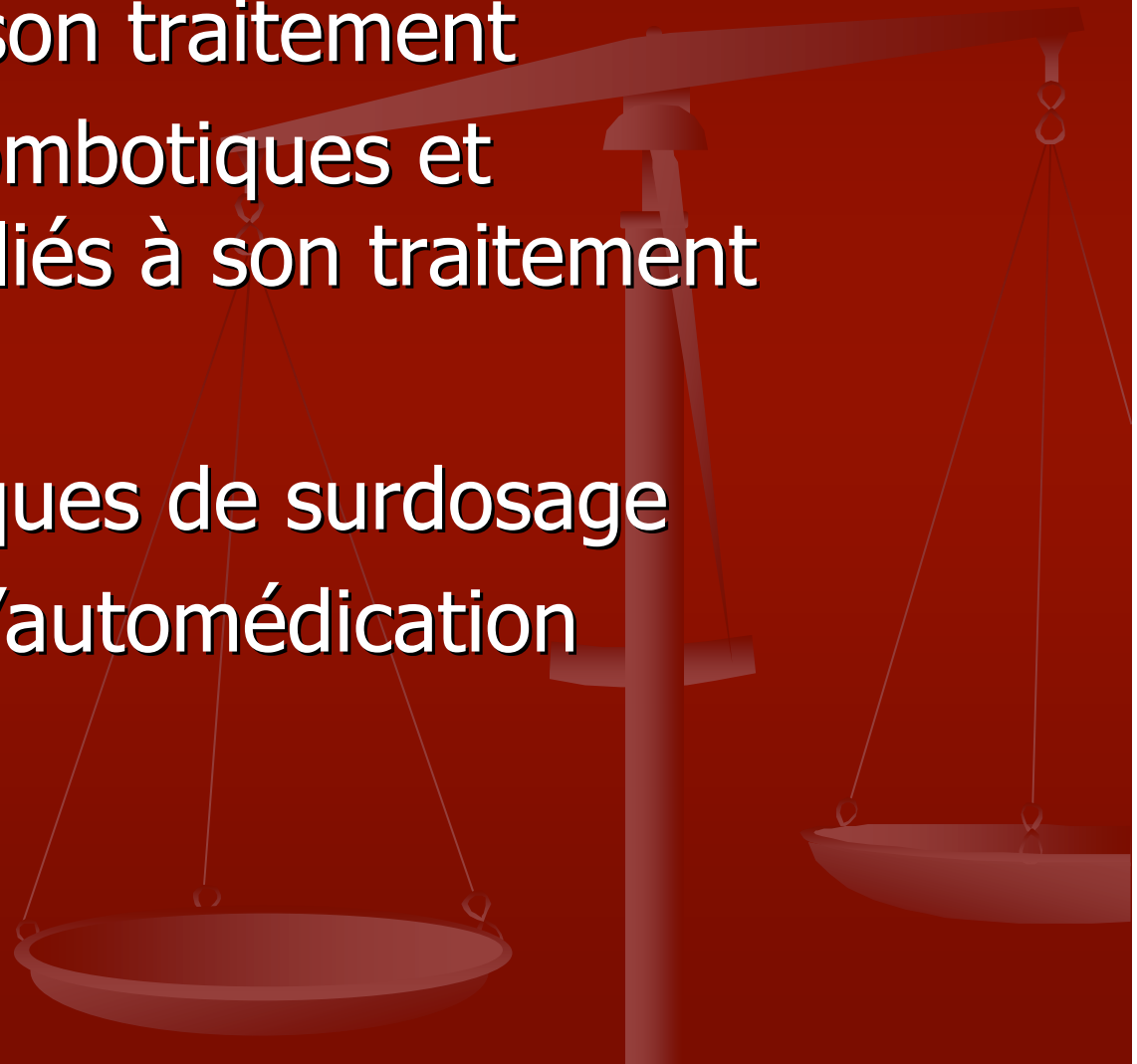
AVK et gestes invasifs

Risque de saignement	Geste	Arrêt des AVK
ELEVE (> 1%)	Polypectomie mucosectomie	OUI
	Sphinctérotomie	OUI
	Traitement varices oesophagiennes	OUI
	Photodestruction et photocoagulation au LASER	OUI
	Procédure d'hémostase sur des lésions vasculaires	OUI
NON CONTROLABLE	Ponction sous échocardiographie	OUI
	Gastroscolie par voie nasale	OUI
	Gastrostomie percutanée	OUI
	Dilatation et pose de prothèse sur sténose digestive	OUI

AVK et éducation du patient

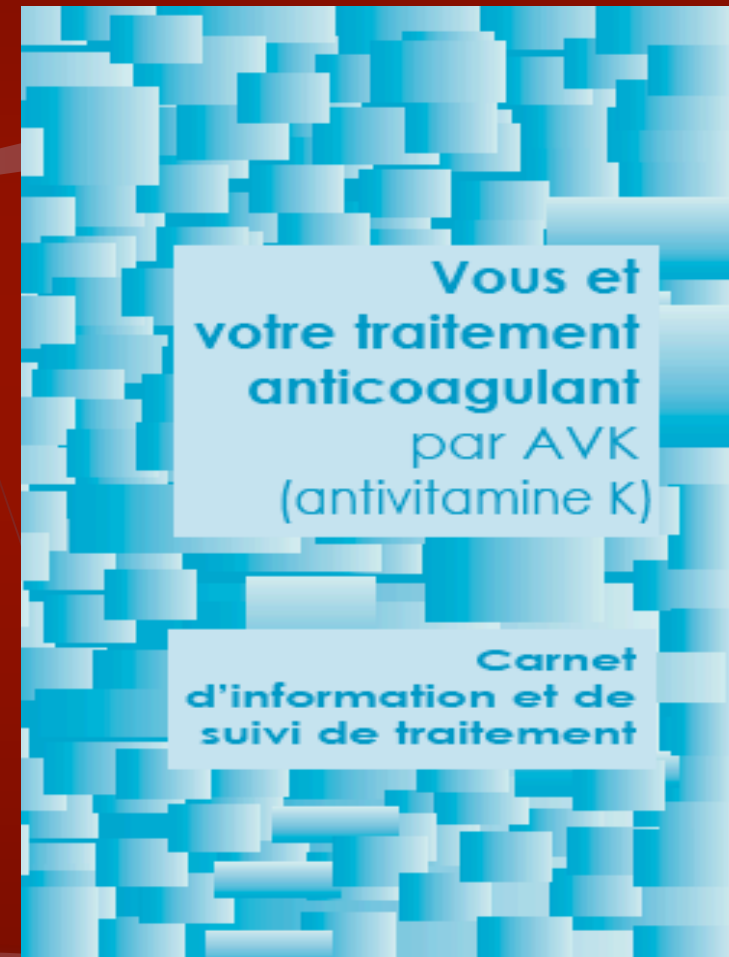
le patient devrait connaître:

- L'indication de son traitement
- Les risques thrombotiques et hémorragiques liés à son traitement
- L'INR cible
- Les signes cliniques de surdosage
- Les risques de l'automédication



Le carnet d'information et de suivi

- Recommandation AFSSAPS
- Rappelle les règles de bon usage
- Permet de disposer des résultats d'INR
- Permet de noter les événements survenus
- Signaler la prise d'AVK à tout professionnel de santé



AVK et alimentation

- Aucun aliment interdit et aucun régime nécessaire
- L'apport en vitamine K de l'alimentation doit être régulier et sans excès
- Les aliments les plus riches en vitamine K:
 - Légumes: choux (choucroute, de Bruxelles, choux-fleurs), tomate, laitue, carottes, épinards, fenouil, avocats, brocolis
 - Abats, foie

MERCI

