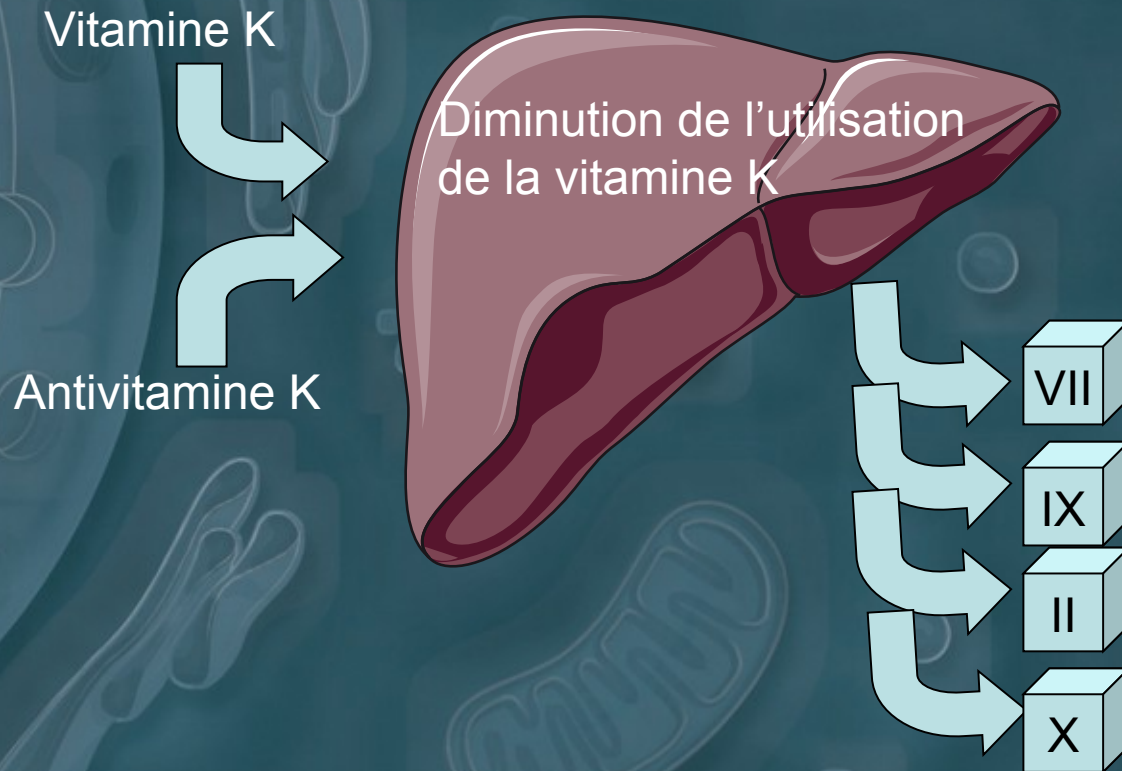


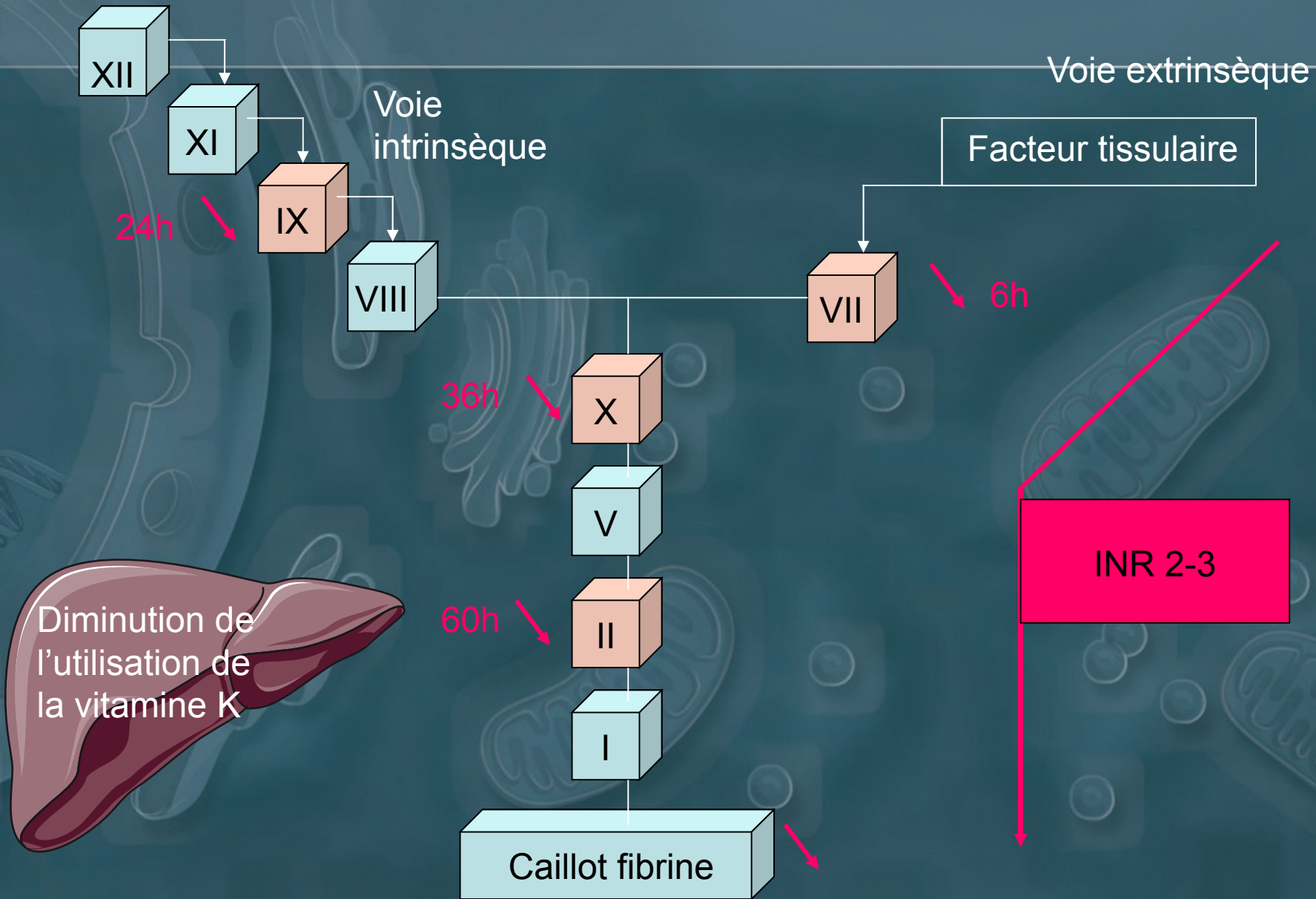
# Gestion des AVK

Dr Noël Baille  
Hôpitaux privés de Metz

# Rôle de la vitamine K dans la synthèse des facteurs de coagulation



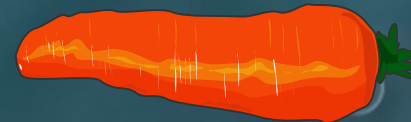
# Antivitamines K mécanisme d'action



# Facteurs influençant l'efficacité d'une même dose d'AVK

## Alimentation

- pas de régime ni d'interdit
- Aliments les plus riches en vitamine K : Abats  
Choucroute Fenouil Avocat Choux / choux-fleurs /  
choux de Bruxelles Foie Brocolis Laitue Carottes  
Epinard Tomates.
- Consommation autorisée, régulière



# Facteurs influençant l'efficacité d'une même dose d'AVK

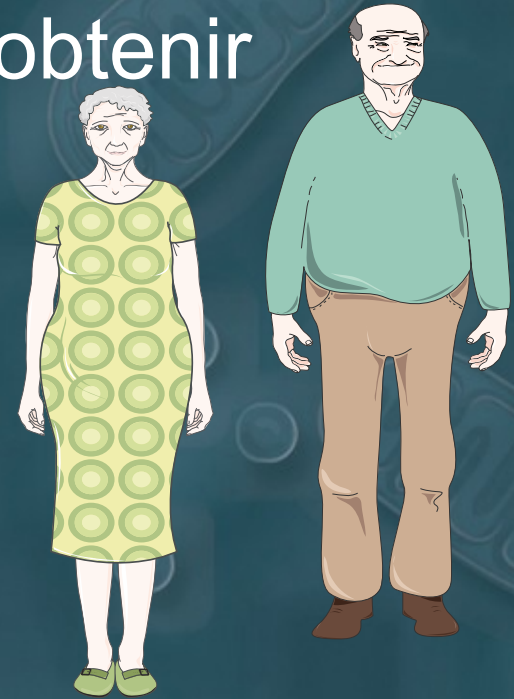
## Facteurs héréditaires

- Polymorphisme du cytochrome P4502C9 métabolisant la warfarine: sujets hypersensibles
- Résistance héréditaire aux AVK (rare)
  - Impossibilité d'obtenir une hypocoagulabilité pour des doses 3Xsup normale
- Mutation du gène contrôlant la synthèse de la Vit K époxy réductase: résistance au traitement (cas similaires dans l'entourage familial)

# Facteurs influençant l'efficacité d'une même dose d'AVK

## Age

- Chez le sujet > 60 ans diminution du catabolisme des AVK
- La dose d'AVK nécessaire pour obtenir l'hypocoagulabilité décroît



# Dose d'AVK à l'équilibre et âge

dose quotidienne moyenne de  
warfarine (mg)

Age du Patient  
>80

	<50	50–59	60–69	70–79	
Gurwitz, et al, 1992 (n=530)	6.4	5.1	4.2	3.6	ND
James, et al, 1992 (n=2,305)	6.1	5.3	4.3	3.9	3.5

Gurwitz JH, et al. Ann Int Med 1992; 116(11): 901-904.

James AH, et al. J Clin Path 1992; 45: 704-706.

# Age et indications

- Indications ↑ avec l'âge  
FA++  
pathologie veineuse thromboembolique
- Anticoagulants particulièrement efficaces chez les sujets âgés
- Recommandations : **âge >65 + FA = AVK**



# Facteurs influençant l'efficacité d'une même dose d'AVK

## Interactions médicamenteuses

- plus de 95% des AVK circulent liés à l'albumine plasmatique
- Seule la fraction libre est active sur le plan pharmacologique
- Tout médicament qui se lie à l'albumine plasmatique déplace l'AVK et provoque un surdosage

# Facteurs influençant l'efficacité d'une même dose d'AVK

## Interactions médicamenteuses

- Leur nombre est très important
- En reconsulter régulièrement la liste
- En pratique: contrôler l'INR 3 jours après tout nouvel ajout ou retrait de médicament
- Le miconazole (Daktarin\*) est formellement contre indiquer

# Potentialisation: contre indication absolue

- Aspirine forte dose  $> 3\text{g/j}$
- Miconazole (danger+++)  
meme formes locales
- phénylbutazone

# Associations déconseillées ou nécessitant des précautions d'emploi

- Aspirine et AINS
- Tétracycline
- Céphalosporines
- Pénicilline
- Néomycine
- Chloramphénicol
- isoniazide
- Sulfamides hypoglycémiants
- Metronidazole
- Ketoconazole
- Amiodarone
- quinidines
- Sulfinpyrazone
- Ticlopidine-Clopidogrel
- Acide tienilique
- Clofibrate
- Allopurinol
- Antidépresseurs tricycliques
- Chlorpromazine
- Tolbutamide
- Hormones thyroïdiennes(thyroxine)
- Cimetidine
- Simvastatine
- Alcoolisme aigu

# Inhibition par induction enzymatique

- Barbituriques
- Antiepileptiques
- Rifampicine
- Griseofulvine
- Phénytoïne
- Cholestyramine
- Ethinyloestradiol
- oestrogènes
- Vitamine K
- Millepertuis
- Alcoolisme chronique

# Les différents types d'AVK et leur posologie

- 3 AVK sur le marché différent par leur nature chimique, leur  $\frac{1}{2}$  vie et leur délai de réversibilité
- Coumadine: AVK de référence le + utilisé dans le monde
  - En France 15-20% des prescriptions
- Previscan 70% des prescriptions utilisé uniquement en France et dans qqs pays francophones

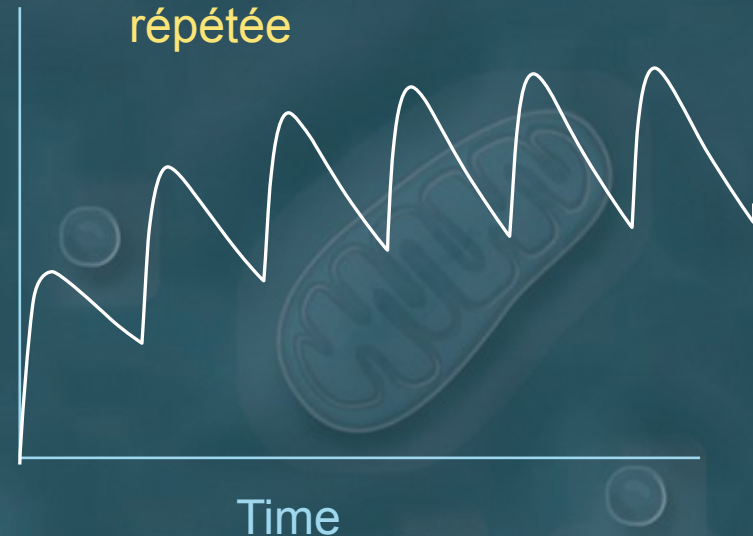
# Antivitamines K disponibles en France

DCI	Classe pharm acologi que	Nom commercial	Demi- vie(h)	Dose par cp(mg)	Posologie moyenne adulte mg/j	Temps(j) de retour a la normale de INR a l'arrêt ttt
Acenocoum arol	C	Sintrom  Minisintrom	8 h	4  1	4-8	2-3
Fluindione	I	Previscan	30 h	20	20-40	3-4
warfarine	C	coumadine	35-45h	2 et 5	4-10	4

# AVK Pharmacocinétique

- AVK à  $1/2$  vie longue: **Coumadine Previscan**  
taux sériques + stables et prise unique
- AVK à  $1/2$  vie courte: (**Sintrom**) : 2 prises
- La majorité des recommandations américaines résultent d'études effectuées avec la **Coumadine**

concentration sanguine  
après  
Administration orale  
répétée





# contre-indications

- Grossesse
- Hypersensibilité connue au produit ou à sa famille (dérivés coumariniques ou de l'indanedione) ou à l'un des excipients
- Insuffisance hépatique sévère
- En association avec :
  - acide acétylsalicylique  $\geq 3\text{g/j}$
  - miconazole (voie générale ou gel buccal)
  - millepertuis (plante utilisée en phytothérapie)
  - phénylbutazone par voie générale

# AVK et grossesse

- Les AVK traversent la barrière placentaire
- Risques teratogènes chez la femme enceinte(hypoplasie nasale, epiphyses ponctuées) entre la 6eme et la 12eme semaine d'aménorrhée
- Risque hémorragique chez le fœtus au 3eme trimestre
- La Coumadine peut être prescrite chez les femmes qui allaitent(manque de données pour Previscan et Sintrom)

# Surveillance biologique du traitement AVK

- TQ-INR
  - TQ explore 3 des 4 facteurs Vit K dépendants (Facteur II, VII, X)
  - TCA au cours du relai héparine-AVK
  - Le TQ doit être exprimé en INR
- L'expression en TP doit être abandonnée

**INR =**

$$\text{INR} = \frac{\text{TP Patient en Secondes}}{\text{TP témoin}} \times \text{ISI}$$

**INR = International Normalized Ratio**

**ISI = International Sensitivity Index**

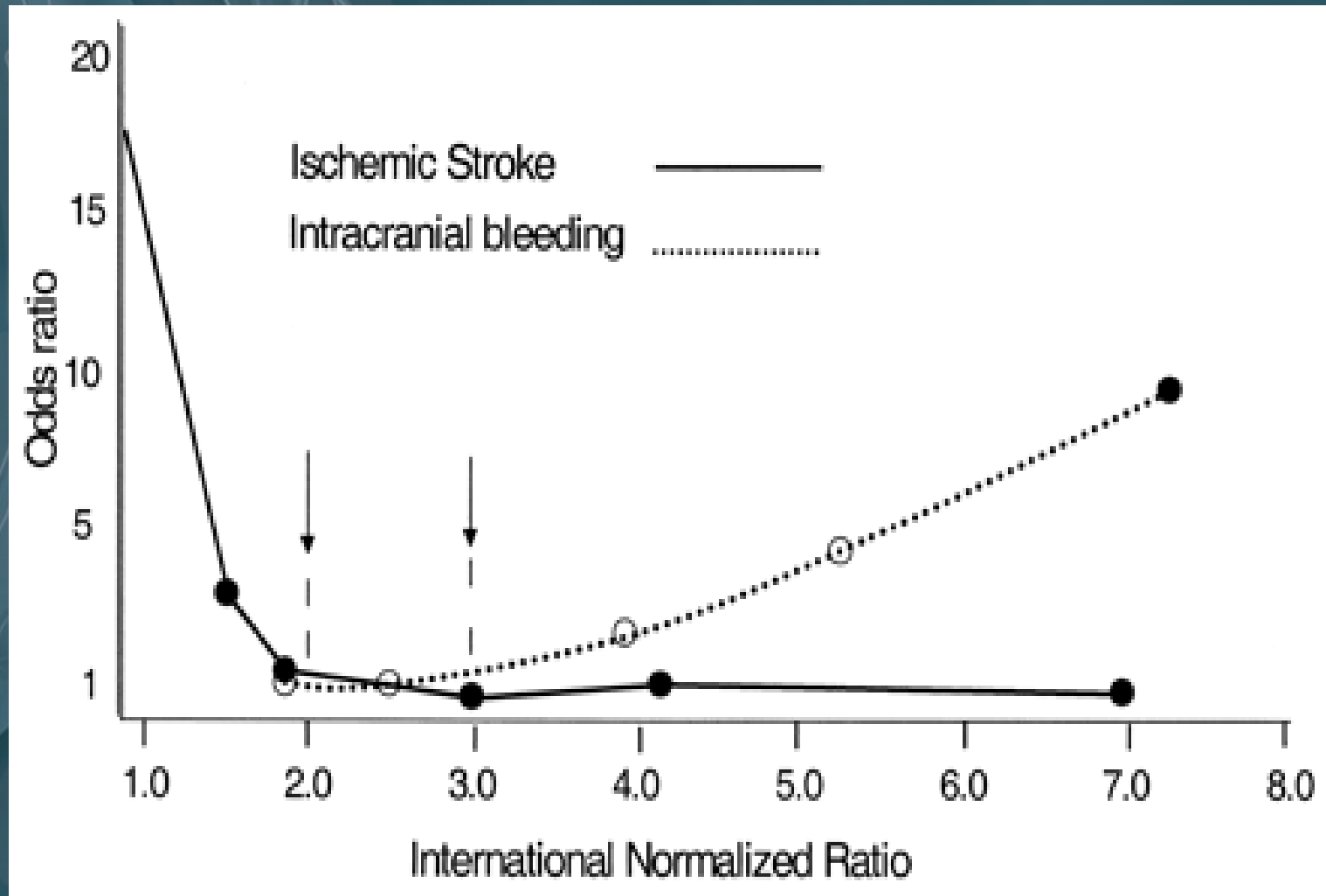
# Quand réaliser les test de surveillance?

- Phase d'équilibration
- 1er INR 48 à 60 h après le 1er cp
- Puis tous les j ou 2j pour adapter les posologie 1 semaine
- Puis toutes les semaines le 1er mois
- Puis 2 fois par mois le mois suivant
- Lorsque la dose d'AVK est modifiée:
- Contrôle d'INR
  - ⇒ 3 jours après (Sintrom)
  - ⇒ 4 à 5 jours après ('Previscan, Coumadine)

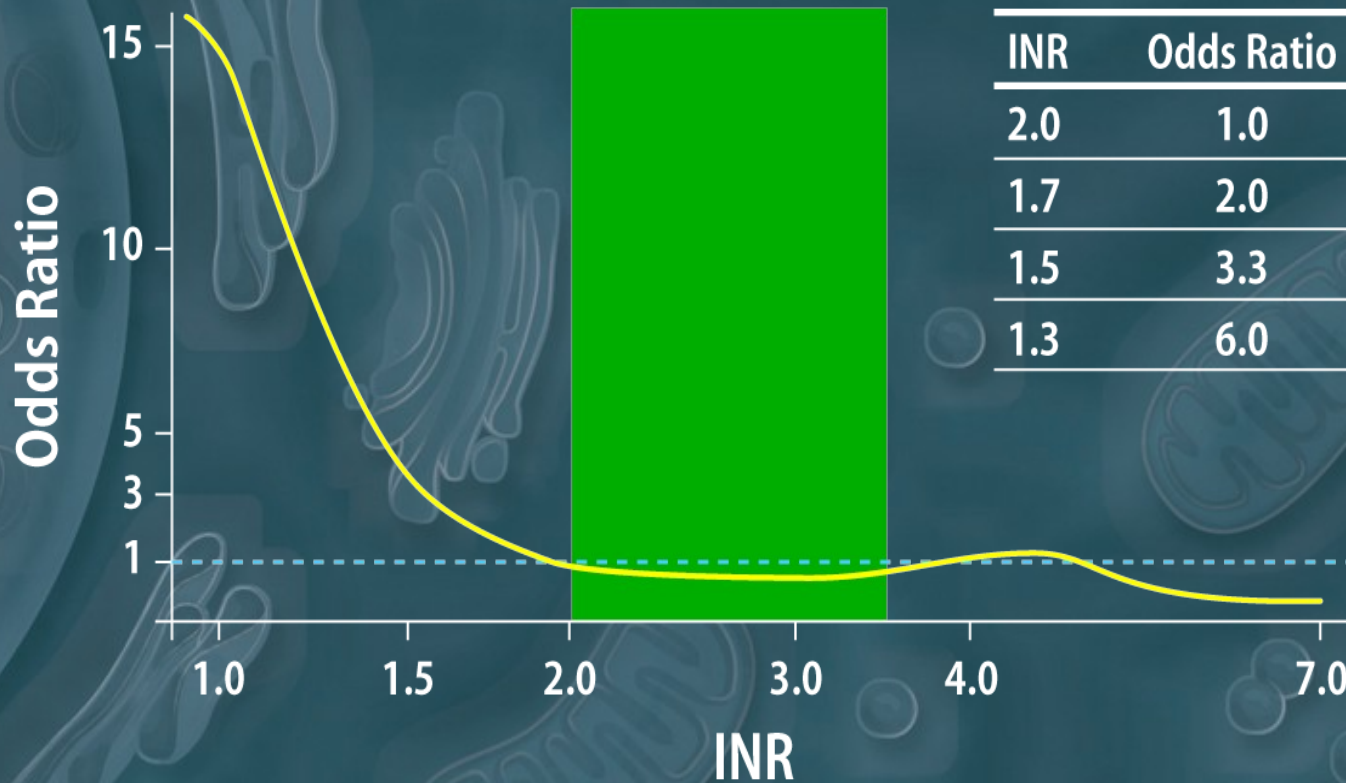
# Modalités du relais héparine-AVK

- Les AVK sont introduits 1 à 3 jours après le début de l'héparinothérapie
- Les 2 médicaments sont administrés simultanément jusqu'à  $2 < \text{INR} < 3$
- La durée totale du traitement héparinique ne doit en aucun cas être inférieure à 5 jours
- La dose initiale probatoire d'AVK  
1 cp/j
- 4mg Sintrom,
- 20 mg Previscan,
- 5 mg Coumadine
- À prendre le soir
- Éviter les doses de charge

# INR cible 2.5

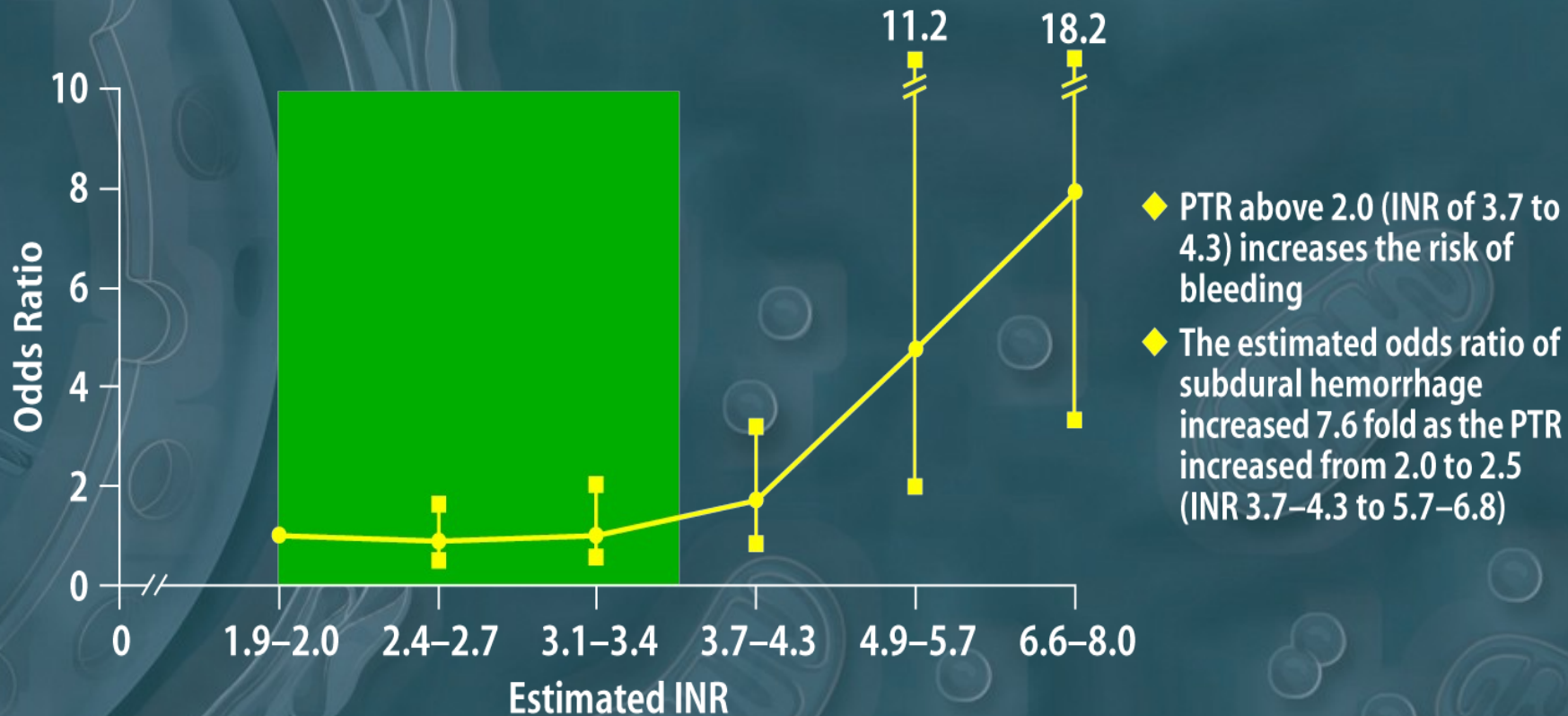


# Intensité d'anticoagulation et prévention du risque d'AVC dans la FA



INR < 2.0 risque élevé d'AVC

# Risque d'hémorragie intracrânienne et INR





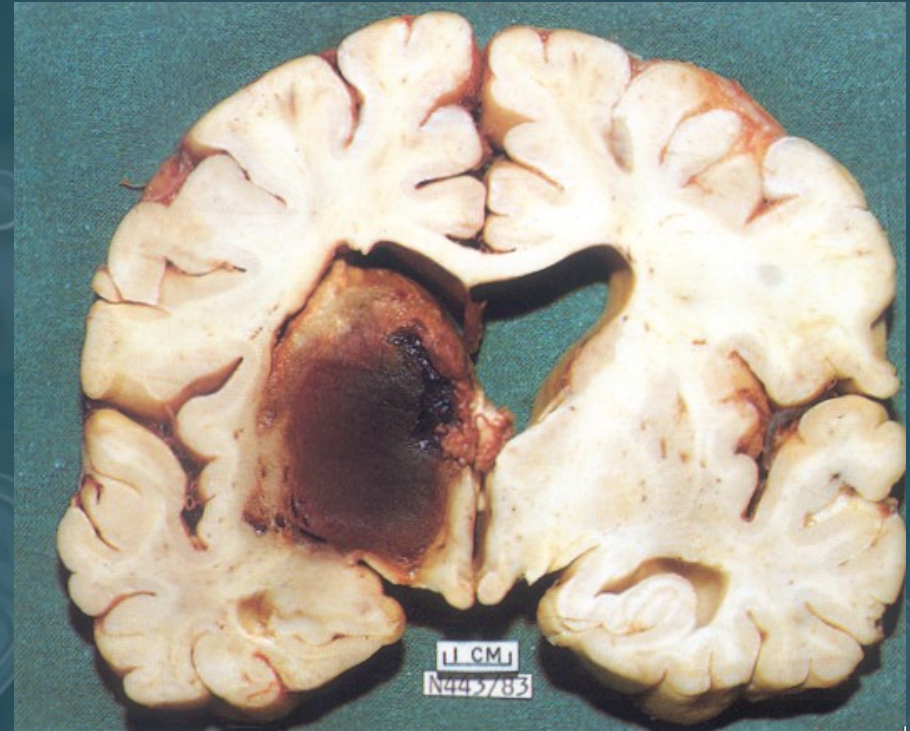
# Risques

## INR inférieure à 2

- ☠ Pas de protection anticoagulante efficace
- ☠ Risque de récurrence ou d'extension du caillot

## INR supérieure à 5

- ☠ Risque hémorragique
- ☠ Hémorragie extériorisée
- ☠ Hémorragies internes



# Enquête réseau Centres Régionaux de Pharmacovigilance

- 900 000 Pts sous AVK en France
  - Principales indications:FA,MTEV,Prothèses cardiaques
  - AVK : 1er rang des accidents iatrogènes  
17000 hospitalisations (1998)
  - AVK :8 % des hémorragies cérébro-méningées (2000)
  - 300 millions Euros/an
  - 13% effets secondaires des médicaments:AVK
- ⇒ **Mortalité des AVK : 5 à 10000 décès par an**

# La stabilité de l'INR améliore la survie

Variabilité INR	Basse 10-20%	Médiane 20-40%	Haute >40%
Survie à 15 ans Valve aortique	59%	55%	28%
Survie à 15 ans Valve mitrale	56%	42%	24%

# Risque thrombotique annuel avec ou sans anticoagulant

	Sans AVK	Avec AVK
FA isolée	1-4,5%	1,5%
FA et AVC antérieur	12-15%	1,7%
Valve mécanique aortique	4%	0,7%
Valve mécanique mitrale	8-12%	1,1%
Récidive MTEV	20%	2,5-7,5%

- 
- **Gestion peri opératoire:recommandations**
  - Dans la vraie vie...
  - Surdosage

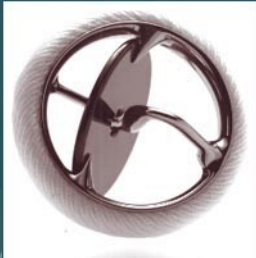

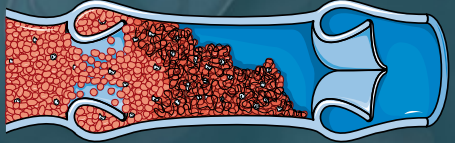
# Facteurs de risque thrombotique chez les patients traités par AVK

	Valve	FA	MTEV
Risque élevé	AVC/AIT < 1 mois Aortique à bille Position mitrale	AVC/AIT < 1 mois Atteinte mitrale d'origine RAA	Event TE < 1 mois Cancer AC APL Insuff cardiaque Insuff respiratoire
Risque modéré	Position aortique disque ou alette et 2 FdeR d'AVC ou +	FA chronique et 2 facteurs de risque ou + d'AVC	Event TE < 6 mois Event TE après arrêt AVK
Risque faible	Position aortique et < 2 facteur de risque d'AVC	FA chronique et < 2 facteurs de risque d'AVC	Absence de facteur de risque

# Risque thromboembolique

1/patient	2/prothèse	3/position
<ul style="list-style-type: none"><li>•Fibrillation auriculaire</li><li>•Valvulopathie mitrale</li><li>•Dilatation oreillette gauche</li><li>•Antécédent thromboembolique</li><li>•Dysfonction VG</li><li>•Age,HTA,Tabac,dy lipidémie,diabète</li></ul>	<p>Bille</p>  <p>Disque Basculant</p>  <p>Double Ailette</p>  <p>Bio prothèse</p> 	<p>Tricuspide</p>  <p>Mitrale</p> <p>Aortique</p>

# Relais obligatoire

	Valves mécaniques	AC/FA	TVP/EP
Relais	Tout type 	ATCD embolique 	TVP/EP < 3mois, MTEV récidivante idiopathique 



# Choix du médicament

	Valves mécaniques	AC/FA	TVP/EP
Type Héparine	<ul style="list-style-type: none"><li>-HBPM en 2 injections par jour</li><li>-HNF IV ou SC</li><li>- Mono-injection et fondaparinux non recommandés</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-HBPM en 2 injections par jour</li><li>-HNF IV ou SC</li><li>- Mono-injection et fondaparinux non recommandés</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>HBPM en 2 injections/j privilégiée</li><li>Mono-injection au cas par cas</li><li>Fondaparinux non recommandé</li></ul>

# rappel

HBPM	Insuffisance rénale sévère cl.creat<30ml/min	Insuffisance rénale légère à modérée 30<cl<60ml/min
Traitement curatif	Contre-indication	Déconseillé dosage antiXa 4h après le 3eme injection
Traitement préventif	Déconseillé dosage antiXa 4h après le 3eme injection	

# Compte à rebours

J-7	J-5	J-3	J-2	J-1	J0
Bilan et évaluation du risque					Chirurgie

# Compte à rebours

J-7	J-5	J-3	J-2	J-1	J0
Bilan et évaluation du risque	Dernière prise d'AVK  INR				Chirurgie

# Compte à rebours

J-7	J-5	J-3	J-2	J-1	J0
Bilan et évaluation du risque	Dernière prise d'AVK  INR	HBPM curatif SC ou HNF SC curatif  1ere dose le soir			Chirurgie

# Compte à rebours

J-7	J-5	J-3	J-2	J-1	J0
Bilan et évaluation du risque	Dernière prise d'AVK  INR	HBPM curatif SC ou HNF SC curatif  1ere dose le soir	HBPM curatif SCX2  ou HNF SCX2ou3 curatif		Chirurgie

# Compte à rebours

J-7	J-5	J-3	J-2	J-1	J0
Bilan et évaluation du risque	Dernière prise d'AVK  INR	HBPM curatif SC ou HNF SC curatif  1ere dose le soir	HBPM curatif SCX2  ou HNF SCX2ou3 curatif	HBPM dernière dose le matin  HNF dernière dose le soir  INR $\geq 1,5$ 5 mg vit K per os	Chirurgie

# Post-op.

J0 risque hémorragique faible	J0 risque hémorragique élevé	Arrêt HBPM ou HNF
Reprise HBPM ou HNF dose curative le soir	Reprise HBPM ou HNF dose préventive le soir curatif dès que possible	Lorsque INR cible atteinte (2 contrôles successifs)
Reprise AVK le soir	Reprise AVK sous 48h	



- 
- Gestion peri opératoire:recommandations
  - Dans la vraie vie...
  - surdosage

# Gestion des AVK hétérogène

- Habitudes d'implantation dans les centres français de stimulation cardiaque
- »The French National Electra Survey «  
Assises du CNCHG le 21 novembre 2008
- Éléments d'information sur les pratiques
- Absence de recommandation consensuelle en matière de gestion du traitement anticoagulant

# Arythmie atriale sans prothèse valvulaire

arrêt des AVK sans relais	arrêt des AVK +relais HBPM	arrêt des AVK +relais HNF	intervention sous AVK INR>1.5	Reprise des AVK le jour même	Reprise des AVK le lendemain
50%	29%	9%	12%	41%	28%

Taieb J .Habitudes d'implantation dans les centres français de stimulation cardiaque: «The French National Electra Survey » Assises du CNCHG le 21 novembre 2008

# prothèse valvulaire mécanique mitrale

arrêt des AVK sans relais	arrêt des AVK +relais HBPM	arrêt des AVK +relais HNF	intervention sous AVK INR>3	Reprise des AVK le jour même	Reprise des AVK le lendemain
	17%	50%	21%	55%	23%

Taieb J .Habitudes d'implantation dans les centres français de stimulation cardiaque:  
»The French National Electra Survey » Assises du CNCHG le 21 novembre 2008

- 
- Gestion peri opératoire:recommandations
  - Dans la vraie vie...
  - **surdosage**

# Conduite à tenir en cas de surdosage AVK recommandations Afssaps

Circonstances	Conduite à tenir
<p data-bbox="357 511 658 572"><math>3 &lt; \text{INR} &lt; 5</math></p>	<p data-bbox="981 505 1773 676">Ajuster la dose ou supprimer une prise et reprendre le traitement à dose inférieure</p> <p data-bbox="981 715 1315 776">(niveau 2C)</p>
<p data-bbox="357 835 658 896"><math>5 &lt; \text{INR} &lt; 9</math></p> <p data-bbox="214 943 807 1005">Pas d'hémorragie</p> <p data-bbox="150 1053 871 1200">Risque hémorragique présent, faible</p>	<p data-bbox="981 829 1837 1001">Supprimer 1 à 2 prises et reprendre le traitement à dose inférieure dès que l'INR le permet</p> <p data-bbox="981 1039 1702 1086">Vit K per os 1 mg ou IV 0,5 mg</p> <p data-bbox="981 1115 1315 1176">(niveau 2C)</p>

# Conduite à tenir en cas de surdosage AVK recommandations Afssaps

Circonstances	Conduite à tenir
<p data-bbox="401 511 614 574">INR&gt;9</p> <p data-bbox="216 625 807 688">Pas d'hémorragie</p>	<p data-bbox="981 511 1425 559">Supprimer la prise</p> <p data-bbox="981 588 1483 636">Vit K per os 3 à 5 mg</p> <p data-bbox="1000 665 1394 714">ou IV 1 à 1,5 mg</p>
<p data-bbox="382 853 633 916">INR&gt;20</p> <p data-bbox="216 959 807 1022">Pas d'hémorragie</p> <p data-bbox="104 1065 915 1393">Correction rapide de l'effet anticoagulant en raison d'une hémorragie qq soit INR</p>	<p data-bbox="981 848 1742 896">Supprimer 1 ou plusieurs prises</p> <p data-bbox="981 925 1240 973">Vit K IV 10</p> <p data-bbox="981 1002 1704 1051">Perfusion de Kaskadil (PPSB)</p> <p data-bbox="981 1079 1839 1185">1 U/Kg de Kaskadil augmente le TP de 1,5%</p>

# Informez et éduquez votre patient

## le patient doit connaître :

- l'indication pour laquelle ce ttt lui a été prescrit
- l'INR cible
- les risques hémorragiques et thrombotiques liés au traitement
- le risque lié à l'automédication
- L'importance de la surveillance de l'INR
- Le carnet d'anticoagulation

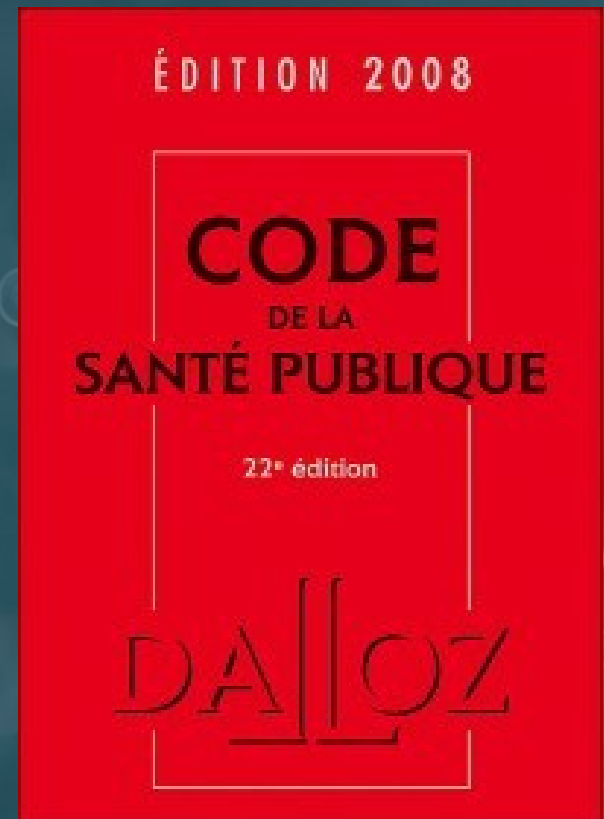


# Evitez

- Les sports violents et activités utilisant des objets tranchants
- Les prélèvements suivants :
  - PAS D'IM
  - Pas de ponction lombaire
  - Pas de ponction articulaire
- Vaccins, prélèvements sanguins possibles, SC autorisées



# Rappel de droit



# Rappel de droit

Loi>Décret>Arrêté>Circulaire

- ⇒ Les **recommandations thérapeutiques** sont rédigées par des experts et relues par des médecins généralistes et spécialistes.  
Leur mission est simplement :
  - de **définir ce que l'on sait à un moment donné, en fonction du niveau de preuve** ;
  - d'**en tirer les conclusions pratiques** quant à la prise en charge et au traitement.
- ⇒ Chaque praticien reste libre de prescrire, mais sa liberté est éclairée par la connaissance scientifique.

# Rappel de droit

- **ce qu'il est recommandé de faire**, à une date donnée, parce que cela a été clairement établi avec un bon niveau de preuve **Grade A** ;
- **ce qu'il est raisonnable de faire** parce que les résultats thérapeutiques sont vraisemblables **Grade B** ou parce qu'ils sont possibles **Grade C** ;
- **ce que le prescripteur doit choisir lui-même**, faute de preuve, et ce que les experts proposent **Accord Pro** .