

LES AVK

Plan

- Les molécules.
- La conduite du traitement.
- Les contre indications et les précautions d'emploi.

2. a. Molécules et pharmacologie

Molécules.

Sont données dans le tableau :

- les familles pharmacologiques
- la DCI, qui doit être seule utilisée dans les prescriptions
- le nom commercial
- la présentation (dosage)

Famille pharmacologique	D.C.I	Nom commercial	Présentation
<u>Coumarinique</u>	<u>acénocoumarol</u>	SINTROM®	Cp. 4 mg, <u>quadrisécable</u>
		MINISINTROM®	cp1 mg, sécable
	<u>warfarine</u>	COUMADINE®	Cp 2 mg, sécable
		COUMADINE®	Cp10 mg, sécable
<u>Indanedione</u>	<u>fluindione</u>	PREVISCAN	Cp 20 mg, sécable

Métabolisme.

Le métabolisme des AVK permet de mieux comprendre leur utilisation

Absorption digestive.

L'antivitamine K est liposoluble comme la vitamine K. Elle est absorbée rapidement par le tube digestif si, et seulement si, un minimum de graisse est présent dans l'alimentation.

Il faut donc prendre ces médicaments non pas dans un verre d'eau à jeun, mais au moment d'un repas.

Les formes plasmatiques

Dans le plasma, il existe 2 formes circulantes

La **forme liée** : les AVK sont fortement liées à l'albumine (à 97 %).

La **forme libre** : seule la fraction libre est active et métabolisée. Le pourcentage de la forme libre peut être accru et le métabolisme hépatique peut être accéléré par induction enzymatique (cf. Interactions).

L'élimination urinaire.

Elle se fait sous forme de produit pur ou d'un métabolite dégradé.

Le passage placentaire.

Les antivitamines AVK traversent le placenta et sont déconseillées aux 1er et 3ème trimestres de la grossesse.

Mécanisme d'action.

Les antivitamines K ont un effet anticoagulant **indirect** en empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation qui sont Vitamine K dépendants :

- ♦ Les facteurs II, VII, IX et XI. Les AVK conduisent par voie de conséquence à une diminution de la génération de thrombine.
- ♦ La protéine C

2. b. Conduite du traitement.

Plan :

- ♦ Les indications
- ♦ L'administration des AVK
- ♦ La surveillance biologique du traitement
- ♦ L'équilibration du traitement.

Les indications.

Les AVK ont des indications curatives et des indications préventives

Les indications curatives des AVK :

Les AVK sont utilisées en relais de l'héparine

- ♦ pour traiter la MTEV (maladie thromboembolique veineuse) survenue en postopératoire:
 - les thromboses veineuses profondes
 - l'embolie pulmonaire
- ♦ ainsi que pour la prévention de leurs récurrences.

Les indications préventives des AVK :

Les indications préventives des AVK sont :

1. La prévention des complications thromboemboliques des cardiopathies emboligènes :

- ♦ certaines fibrillations auriculaires,
- ♦ certaines valvulopathies mitrales,
- ♦ les prothèses valvulaires.

2. La prévention des thromboses veineuses

- ♦ dans la chirurgie de hanche. (mais aussi prévention de l'embolie pulmonaire)
- ♦ sur cathéter.

3. Et dans le cadre de l'infarctus du myocarde :

⇒ prévention des complications thromboemboliques :

- ♦ thrombus mural,
- ♦ dysfonction ventriculaire gauche sévère,
- ♦ dyskinésie emboligène, en relais de l'héparine,

⇒ prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde, en cas d'intolérance à l'aspirine.

Administration des AVK.

Elles concernent

- le mode
- le rythme
- la dose

Le mode

L'administration des AVK se fait par voie ORALE : avaler les comprimés **le soir au dîner**, avec un *minimum de lipides* pour permettre leur absorption intestinale, de préférence.

Le rythme

Les AVK sont administrés en une prise par jour de préférence **le soir**, afin de pouvoir modifier la posologie dès que possible après les résultats de l'INR : le prélèvement étant fait le matin, le résultat est connu dans la journée, et la modification éventuelle de la posologie peut se faire le soir même.

La dose

En raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie des AVK est strictement individuelle.

1. La dose initiale

La dose initiale, toujours **probatoire**, doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre : il ne faut donc **pas utiliser de dose de charge**. Elle sera adaptée en fonction des résultats biologiques.

Elle est habituellement plus faible chez les sujets à risque hémorragique particulier

- les poids < 50 kg,
- les sujets âgés : le traitement doit être débuté par une dose plus faible, habituellement $\frac{1}{2}$ à $\frac{3}{4}$ de la dose d'équilibre.
- l'insuffisant hépatique

Cas particulier : la reprise d'un traitement par AVK

- on utilise le même médicament que celui qui était prescrit initialement
- la dose initiale est
 - la même que la dose d'entretien
 - sauf si le malade est à risque hémorragique particulier (cf. supra)

2. La dose d'équilibre

La dose d'équilibre sera déterminée en adaptant la dose initiale en fonction de l'INR souhaité.

L'ajustement de posologie s'effectue par palier (Cf tableau ci-joint).

DCI	Produit	Dose initiale	Palier d'ajustement
Acenocoumarol	SINTROM® 4 mg	4 mg = 1 comprimé	1 mg = $\frac{1}{4}$ de comprimé à 4 mg
	MINISINTROM® 1 mg	1 mg, = 1 comprimé à 1 mg	1 mg
Warfarine	COUMADINE® 2mg	5 mg = 2 <i>cp.</i> $\frac{1}{2}$ à 2 mg	1 mg = $\frac{1}{2}$ comprimé à 2 mg
	COUMADINE® 10mg	5 mg = $\frac{1}{2}$ <i>cp.</i> à 10 mg	1 mg = $\frac{1}{2}$ comprimé à 2 mg
Fluindione	PREVISCAN® 20mg,	= 20 mg (1 <i>cp.</i>)	5 mg (soit $\frac{1}{4}$ de comprimé)

La surveillance biologique

La surveillance biologique se fait par le dosage de l'INR.

La surveillance du taux d'INR à atteindre se fera le plus souvent sous la surveillance du médecin généraliste qui, PREVENU, assurera le relais thérapeutique.

Taux cible d'INR.

Il dépend des circonstances

- Pour la remise en route d'un traitement habituel, le taux cible est le même taux qu'en préopératoire.
- Pour ceux qui ont fait un ETE (événement thromboembolique), le taux est de $2,5 \pm 0,5$.
- Dans certaines circonstances, la cible à obtenir peut être de 3-4,5 en prévention dans le cas d'embolies systémiques récidivantes et en cas de prothèse valvulaire mécanique

Le rythme des contrôles biologiques.

Le 1° contrôle.

Le premier contrôle doit s'effectuer dans les 48 +/- 12 heures après la première prise d'antivitamine K, pour dépister une hypersensibilité individuelle (si le malade était déjà sous AVK, l'hypersensibilité serait déjà connue) : un INR supérieur à 2 au premier contrôle annonce un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie.

Le 2° contrôle

Le deuxième contrôle s'effectue en fonction des résultats du premier INR, pour apprécier l'efficacité anticoagulante entre 3 à 6 jours après la première prise.

Les contrôles ultérieurs

Ils seront en général sous la responsabilité du médecin traitant.

Le premier contrôle ultérieur doit être fait 2 à 4 jours après une modification de dose, les contrôles doivent être répétés, jusqu'à stabilisation, tous les 4 à 8 jours.

Les cas particuliers.

1 Relais de l'héparinothérapie

L'héparine doit être maintenue à dose inchangée pendant toute la durée nécessaire, c'est à dire jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique recherchée pendant **2 jours consécutifs**, en raison du temps de latence de l'action anticoagulante des antivitamines K,

2 La femme enceinte

Les AVK ne sont utilisables que pendant le 2ème trimestre, ce qui restreint fortement leur intérêt dans ce contexte.

3 L'enfant

Il doit être géré par un pédiatre expérimenté en anticoagulation compte tenu des difficultés de ce traitement en pédiatrie.

L'équilibration du traitement.

L'équilibration d'un traitement par antivitamine K demande plusieurs jours car la demi-vie des facteurs de la coagulation, dépendant de la vitamine K varie

- de 6 h (facteur VII, protéine C)
- à 2 ou 3 jours (facteurs X, II).

Après administration d'antivitamine K, les premiers 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.

Ainsi, administrées per os, les AVK induisent une hypoprothrombinémie dans les 36 à 72 heures.

DCI	PRODUIT	½ VIE	Après arrêt, durée d'action anticoagulante
Acenocoumarol	SINTROM® 4 mg	8 heures.	2 à 4 jours
	MINISINTROM® 1 mg		
Warfarine	COUMADINE® 2 mg	35 à 45 heures	2 à 4 jours
	COUMADINE® 10 mg		
Fluindione	PREVISCAN® 20 mg	31 heures	3 à 4 jours

Tableau : Demi-vie et durée d'anticoagulation à l'arrêt du traitement.

2.C. Contre indications; précautions d'emploi.

Les contre indications.

L'urologue est dans la situation de mise en route d'AVK pour ETE post opératoire (sinon, les contrindications seraient connues).

Les contre indications peuvent être liée

- à l'allergie
- au terrain
- aux associations médicamenteuses

1 C.I liées à l'allergie

Ce sont l'hypersensibilité connue :

- ♦ Au principe actif : coumariniques, indanedione
- ♦ ou à l'un des excipients, notamment en cas d'hypersensibilité ou d'intolérance
 - au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (*uniquement pour PRÉVISCAN*)
 - au lactose, en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

2 C.I. liées au terrain

Les AVK sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- ♦ insuffisance hépatique sévère,
- ♦ allaitement (Previscan et Sintrom),
- ♦ déficit congénital connu en protéine S ou C

Dans ces situations, le chirurgien ne peut en assurer la prescription qu'avec l'avis d'un hémobiologiste.

3 C.I. liées à des associations médicamenteuses

Certaines associations médicamenteuses contre-indiquent les AVK

- ♦ les antiagrégants plaquettaires (aspirine, AINS, thiénoxydines, ...)
- ♦ le myconazole (Daktarin) utilisé par voie générale ou en gel buccal,
- ♦ la phénylbutazone (Butazolidine) par voie générale,
- ♦ le millepertuis,

🚫: Aspirine, phénylbutazone et myconazole potentialisent l'effet des AVK, mais ne sont pas des contre indications formelles.

L'usage déconseillé.

Les AVK sont déconseillés en cas

- de risque hémorragique.
- d'insuffisance rénale sévère
- de grossesse (cf. rubrique)
- de prise de certains médicaments (cf. interactions médicamenteuses)

1 Situations à risque hémorragique.

La décision de débuter ou de continuer le traitement par AVK, doit être prise en fonction du rapport bénéfice/risque propre à chaque patient et à chaque situation.

Les situations à risque sont en particulier les suivantes :

- lésion organique susceptible de saigner,
- intervention récente neurochirurgicale, ou ophtalmologique, ou risque de reprise chirurgicale,
- ulcère gastroduodénal récent ou en évolution,
- varices œsophagiennes,
- hypertension artérielle maligne (diastolique > 120 mmHg),
- accident vasculaire cérébral (excepté en cas d'embolie systémique),

2 L'insuffisance rénale sévère

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

3. La grossesse

4 Les interactions médicamenteuses néfastes.

Les médicaments qui font déconseiller les AVK sont :

- l'acide acétylsalicylique à dose antalgique et antipyrétique par voie générale, et tous les antiagrégants
- les AINS par voie générale,
- le chloramphénicol,
- le diflunisal,
- le fluoro-uracile (uniquement pour COUMADINE 10 mg et 2 mg).

Les précautions d'emploi.

Ces questions ne se posent pour l'urologue que s'il doit entreprendre le traitement pour E.T.E : pour un malade qui était déjà aux AVK en préopératoire, cette question était déjà résolue.

Les précautions d'emploi, en dehors des contre indications et des situations où les AVK sont déconseillées, concernent :

⇒ 1. Le malade :

Notamment sa capacité à recevoir des AVK : avant de décider l'instauration d'un traitement par AVK, une attention particulière sera portée aux fonctions cognitives du patient ainsi qu'au contexte psychologique et social, en raison des contraintes liées au traitement.

⇒ 2. La gestion particulièrement attentive de ce type de médicament.

C'est le médecin traitant qui gèrera ultérieurement

- les bonnes pratiques de la prise du traitement

- ♦ la gestion des situations à risque
- ♦ le cas particulier des femmes en âge de procréation, menacées de carence martiale.

Les accidents hémorragiques.

Manifestations, épidémiologie.

Les accidents hémorragiques représentent la complication la plus fréquente du traitement.

On observe que toute structure anatomique peut en être le point de départ et/ou le siège, que ce soit au niveau du système nerveux central, du tronc ou des membres. Organes pleins, espaces virtuels, et articulations peuvent être concernés.

En pratique, les pathologies suivantes doivent être facilement évoquées :

- ♦ hémorragie ou hématome intracérébral,
- ♦ hématome du psoas,
- ♦ hémorragie intra-abdominale,
- ♦ hémorragie intra-articulaire.

Les accidents hémorragiques des antivitamines K venaient au premier rang des accidents iatrogènes. Or en France, entre 400 000 et 580 000 patients sont traités chaque année par AVK, soit 1% de la population française. Ainsi, environ 17 000 hospitalisations sont dues, chaque année, aux complications hémorragiques de ce type de traitement.

Moment de survenue.

Le risque d'accident hémorragique est maximal durant les premiers mois du traitement.

La surveillance doit donc être particulièrement rigoureuse durant cette période, en particulier lors du retour à domicile d'un patient hospitalisé.

Les complications allergiques.

Les accidents immunoallergiques s'observent avec 2 familles d'anticoagulants oraux:

- ♦ Les indanediones, essentiellement
- ♦ Les coumariniques

Ces effets, non dose-dépendants, sont des complications plus rares que les manifestations hémorragiques.

Les indanediones (PREVISCAN)

Les dérivés de l'indanedione peuvent induire chez certains patients des états d'hypersensibilité humorale ou cellulaire.

Le tableau clinique peut associer différents symptômes :

- ♦ oedème local, oedème de Quincke, prurit, urticaire,
- ♦ cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire (leuco-neutropénie, voire agranulocytose, thrombopénie, exceptionnellement pancytopénie).
- ♦ insuffisance rénale par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique ;
- ♦ augmentation des ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, voire hépatite avérée le plus souvent mixte à prédominance cholestatique ;
- ♦ rarement une dyspnée peut être le témoin d'une pneumopathie interstitielle ;
- ♦ rarement une vascularite cutanée volontiers très purpurique, une stomatite ;
- ♦ eczéma, éruption maculo-papuleuse, desquamante, vésiculo-bulleuse, pustuleuse ;

- fièvre, hyperéosinophilie, qui peuvent être isolées et constituer chacune le premier signe du développement d'un état d'hypersensibilité.

L'arrêt du traitement s'impose. Il est en règle suivi d'une guérison sans séquelles. Il est contre indiqué dès lors de ré administrer un dérivé de l'indanedione (réaction croisée).

Les coumariniques.

Avec les coumariniques, des effets immunoallergiques ont également été décrits :

- éruptions cutanées allergiques (urticaire, prurit) réversibles après arrêt immédiat du traitement,
- très rarement : vascularite, atteinte hépatique