



Pourquoi instaurer un suivi biologique des AVK pour en adapter les doses ?

- Médicaments à marge thérapeutique étroite dont l'effet est non prédictible.
- Grande variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse au traitement, liée à des variables génétiques (Variants de CYP2C9 et de VKORC1), aux comorbidités aiguës et chroniques, à l'environnement (nombreuses interactions avec les médicaments associés, avec l'alimentation, avec des plantes...).
- Première cause d'iatrogénie médicamenteuse.
- Effet anticoagulant retardé lors de l'initiation du traitement ; réversion lente en cas d'arrêt.

Surveillance biologique des AVK

Basée sur le suivi de l'**INR (International Normalized Ratio)** :

- Repose ainsi sur une mesure du TQ sur plasma citraté qui explore 3 des 4 facteurs de la coagulation de synthèse vitamine K dépendante (II, VII, X).
- Rapport entre le temps de Quick (TQ, en secondes) mesuré chez le patient et le TQ du témoin (en secondes), élevé à la puissance ISI (Index de Sensibilité Internationale).
- ISI (index de sensibilité internationale) : caractéristique définie pour chaque lot de réactif de thromboplastine par le fabricant (réactif nécessaire à la réalisation du TQ) ; tient également compte de l'appareillage utilisé.

$$\text{INR} = (\text{TQ Patient}/\text{TQ Témoin})^{\text{ISI}}$$

La détermination de l'INR correspond à **une mesure standardisée** dont les résultats ne dépendent pas du réactif utilisé par le laboratoire. **La surveillance de l'INR permet de comparer les résultats entre des laboratoires utilisant des automates et des réactifs différents.**

Il existe désormais des dispositifs d'automesure de l'INR en sang total (sang capillaire) pour les enfants et porteurs de valves cardiaques. Le patient ou ses parents doivent préalablement être formés au maniement de ce dispositif.

Valeurs cibles et zones thérapeutiques de l'INR

L'INR permet la définition d'une **zone thérapeutique** en fonction de l'indication du traitement AVK :

- Valeur cible comprise **2,5 (entre 2,0 et 3,0)** pour la majorité des indications des AVK : maladie thrombo-embolique veineuse, fibrillation atriale, porteurs de valves cardiaques biologiques.
- Exceptions :
 - o Prothèses valvulaires mécaniques : valeur cible à 3,0 (entre 2,5 et 3,5) ou zone thérapeutique entre 3,0 et 4,5 selon le type de prothèse, leur localisation et les caractéristiques du patient.
 - o Embolies systémiques récidivantes : zone thérapeutique entre 3 et 4,5.

Un INR > 5 expose à un risque hémorragique significatif. Le contrôle de l'INR doit alors être quotidien.

Rythme des contrôles biologiques

- Première mesure de l'INR effectuée le lendemain de la 2^{ème} ou 3^{ème} prise après l'instauration du traitement (selon les algorithmes posologiques utilisés).
- L'ajustement de la posologie des AVK s'effectue par paliers
- Mesure répétée de l'INR tous les 2 à 3 jours jusqu'à l'état d'équilibre défini par l'obtention de 2 valeurs d'INR séparées d'au moins 48h comprises dans la zone cible sans changement récent de la posologie.
- Contrôle hebdomadaire de l'INR le 1^{er} mois du traitement.
- Contrôle mensuel au minimum quand l'INR cible est atteint et stabilisé.
- Contrôles supplémentaires si modification de posologie, introduction ou arrêt d'un médicament associé, maladies intercurrentes (déshydratation, troubles digestifs, infection...) ou modification significative de l'alimentation.
- Si l'AVK est administré en relais de l'héparine, arrêt du traitement héparinique dès que 2 INR à 24h d'intervalle sont dans la zone thérapeutique.

L'adaptation posologique selon l'INR est strictement individuelle.

Instauration du traitement par AVK

Lors de l'instauration, le patient (ou son aidant) doit recevoir une **information sur le traitement par AVK**, sur sa surveillance biologique, sur les risques de l'automédication, sur la nécessité d'informer tout personnel de santé qu'il est traité par AVK, sur les signes pouvant évoquer un surdosage ou un saignement (saignements minimes inhabituels, maux de tête, fatigue anormale...) ou un sous-dosage. Un **carnet d'information et de suivi** doit lui être remis en mentionnant le nom du médicament, l'indication et l'INR cible. Les posologies et contrôles des INR doivent être reportés.

L'idéal est que le patient reçoive une **éducation thérapeutique** dans une structure adaptée.

Conduite à tenir en cas de surdosage

En cas de **surdosage asymptomatique**, selon la valeur de l'INR, le patient peut être amené à diminuer la posologie, sauter une prise d'AVK, voire à prendre de la vitamine K par voie orale (antidote) (1 à 5 mg), avec contrôle de l'INR le lendemain.

En cas de saignement grave, il est recommandé d'administrer un **concentré de complexe prothrombique (CPP)** en association avec de la vitamine K par voie orale ou IV (10 mg). Le CCP, autrefois appelé PPSB est un médicament dérivé du sang apportant les facteurs vitamine K dépendants (II, VII IX et X) : il permet de corriger ainsi très rapidement l'hémostase. Contrôle de l'INR après administration du CCP. Comme tout MDS, les règles liées à la traçabilité doivent être respectées.