



**Fiche internat– AssHIB**  
**Les anti-vitamines K (AVK)**  
**Date de validation : Février 2019**

Anticoagulants oraux d'action retardée et prolongée. Ils sont souvent prescrits pour une période longue. Leur utilisation nécessite une surveillance biologique étroite en raison de leur fenêtre thérapeutique étroite (1<sup>ère</sup> cause d'accidents iatrogéniques en France : risque hémorragique).

### Structure chimique

- Dérivés coumariniques : Acénocoumarol, warfarine
- Dérivés de l'indanedione : Fluindione

### Mécanisme d'action

Lieu d'action : hépatocyte. Inhibition de la vitamine K époxyde réductase (VKORC1) impliquée dans la régénération de la vitamine K à l'état réduit (forme active, co-substrat de la gamma-carboxylase). Les AVK bloquent ainsi la maturation post-traductionnelle des facteurs II, VII, IX, X, et des protéines C et S en empêchant la fixation de résidus gamma carboxyglutamiques (chargés négativement) sur les extrémités N terminales des facteurs. Ceci empêche leur fixation aux phospholipides des plaquettes activées : Ces facteurs non fonctionnels induisent ainsi une hypocoagulabilité plasmatique.

### Pharmacocinétique

Absorption digestive complète, forte liaison aux protéines plasmatiques (albumine 90-99 %). Seule la forme libre est active. Métabolisme hépatique *via* CYP, CYP2C9 notamment. Elimination rénale et biliaire sous forme de métabolites inactifs.

AVK de ½ vie courte (8 h) : Acénocoumarol (SINTROM®, MINISINTROM®)

AVK de ½ vie longue (≈ 30-45 h) : Fluindione (PREVISCAN®), warfarine (COUMADINE®)

Délai d'action : 24 à 48 heures, dépend de la ½ vie des facteurs de la coagulation (FVII et PC: 4-6h, FII : 60 h).

Equilibre thérapeutique atteint en une semaine environ.

Effet anticoagulant prolongé à l'arrêt du traitement.

### Indication – Posologie

Posologie quotidienne initiale : Acénocoumarol 40 mg, warfarine 5 mg, plus faible pour les sujets âgés. Grande variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse qui nécessite d'adapter la posologie sur l'INR de manière individuelle. Variabilité de la réponse en partie d'origine génétique liée à des variants fréquents : Variants de *VKORC1* (cible pharmacologique → patients hypersensibles ou résistants) et variants de *CYP2C9* (métaboliseurs lents → pharmacocinétique).

Prise des AVK : Le soir à heure fixe.

#### Indications :

- Maladie thromboembolique veineuse et prévention des récives en relais de l'héparine.
- Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses dans les cardiopathies emboliques valvulaires et non valvulaires (fibrillation atriale – FA notamment).

### Surveillance biologique

Grande variabilité inter- et intra-individuelle des doses à l'équilibre.

Surveillance étroite sur la mesure de l'INR (*International Normalized Ratio*) [Temps de Quick patient (sec)/Temps de Quick témoin (sec)]<sup>ISI</sup> ; ISI : Index de sensibilité internationale.

#### Valeurs des INR cibles en fonction des indications :

- Pour la plupart des indications : INR compris entre 2 et 3 (cible 2,5) (MTEV, FA, IDM, porteurs de valves tissulaires...).
- Porteurs de valves mécaniques : selon le type de valve, leur nombre et les caractéristiques des patients : INR compris entre 3 et 4,5 (selon ANSM 2012)

### Relais Héparine – AVK

Posologie initiale d'1 comprimé le soir (SINTROM ou COUMADINE 5 mg) chez un patient traité par héparine si relais héparine-AVK (plus faible chez patient âgé). Initiation désormais prohibée avec la fluindione en première intention.

Afin de dépister un surdosage, le premier INR est réalisé le matin le lendemain de la 3<sup>ème</sup> prise et l'INR doit être < 2 (usage conseillé d'algorithmes d'adaptation posologique).

Ajustement de la posologie par mg pour la warfarine, ¼ de comprimé pour la fluindione.

Arrêt de l'héparinothérapie après 2 mesures d'INR dans la fourchette thérapeutique (INR stabilisé).

Equilibrer un traitement demande au minimum 7 jours.

Pendant la période d'équilibration l'INR est réalisé tous les 2 à 3 jours. Le contrôle de l'INR doit être ensuite effectué au minimum une fois par mois. La prescription d'un AVK nécessite une information, voire une éducation thérapeutique et la remise d'un carnet de suivi.

Si relais, arrêt de l'héparine après 2 INR dans l'intervalle thérapeutique à 24h d'intervalle.

### Interactions alimentaires et médicamenteuses

Les aliments riches en vitamine K (choux, brocolis) peuvent diminuer l'efficacité du traitement si consommés en excès → avoir un régime équilibré.

Lorsque l'apport en vitamine K diminue (trouble du transit, ictère par rétention, trouble de l'absorption, traitement antibiotique, destruction de la flore digestive), l'effet anticoagulant augmente (INR).

Il existe de nombreuses contre-indications et interactions médicamenteuses : Toute modification du traitement médicamenteux doit faire rapprocher les contrôles d'INR.

Le risque hémorragique augmente lors d'associations avec d'autres antithrombotiques : Héparines, anti-agrégants, AINS, IRS.

CI absolues : Acide acétylsalicylique (> 3 g/j), miconazole, millepertuis, phénylbutazone.

Avec les inducteurs enzymatiques (rifampicine, carbamazépine...) : Diminution de l'effet (INR).

### Contres indications – Effets indésirables

#### CI absolues :

Tératogène entre la 6<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> SA, risque hémorragique au 3<sup>ème</sup> Trimestre, Allaitement (indanedione), hypersensibilité au médicament, insuffisance hépatique sévère, patient non compliant, AVC récent, UGD évolutif, maladies hémorragiques.

#### EI :

Saignements +++, néphropathie (Fluindione), hypersensibilité, nécrose cutanée, diarrhée, neutropénie, hépatite.

### Prise en charge d'un surdosage

Le risque hémorragique augmente avec l'INR. Un INR > 5 témoigne d'un surdosage. La prise en charge dépend de l'INR et de l'existence ou non de saignements, graves ou non (hospitalisation à envisager)

- Saut d'une prise, diminution de la posologie ou arrêt des AVK.
- Administration de Vit K (per os ou IV si cholestase) (efficacité retardée, en 8-12h).
- Injection de complexes prothrombiniques (facteurs II, VII, IX, X) (efficacité immédiate).