

LES ANTIVITAMINES K

Jean-Francois SCHVED

CHU Montpellier

&

Université Montpellier I

PIVKA

**FACTEUR VIT. K
DEPENDANT**

Résidu glutamique

Résidu gamma carboxylé

CARBOXYLATION

VITAMINE K
(KH₂)

VITAMINE K Epoxyde
(KO)

VITAMINE K REDUCTASE

AVK

Facteur Tissulaire (FT)

XII -> XII a



XI -> XI a



IX

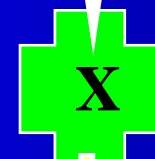
VIII -> VIIIa IXa



FT-VIIa

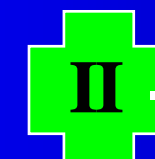
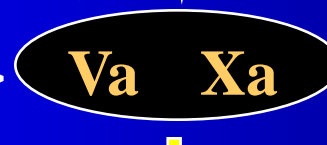


VII



X

V -> Va Xa



IIa

Fibrinogène

Fibrine

XIIIa



AVK

Produits disponibles

COUMARINIQUES

COUMADINE Warfarine

5 mg Cp à 2 ou 5 mg

SINTROM Acénocoumarol

4 mg Cp à 1 ou 4 mg

APEGMONE Tiocloमारol

4 mg Cp à 4 mg

INDANE DIONES

PINDIONE Phénindione

150 mg Cp à 150 mg

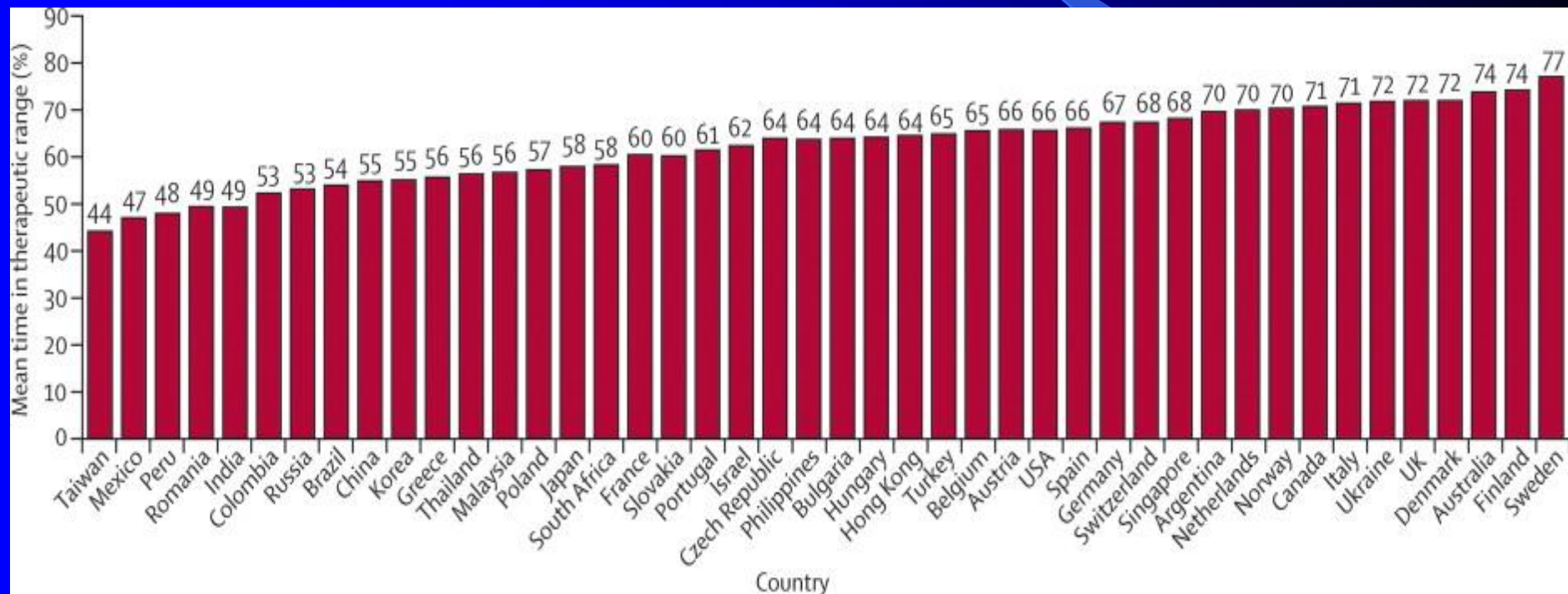
PREVISCAN Fluindione

20 mg Cp à 20 mg

TRAITEMENTS AVK: Contre-indications

- CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES
 - Grossesse: premier trimestre et dernières semaines
 - Hémorragie majeure récente
- Pathologies à risque hémorragique accru
 - Troubles psychiatriques, alcoolisme
 - HTA sévère, péricardite, insuff cardiaque majeure
 - Insuffisance rénale
 - AVC, trauma crânien ou neurochirurgie récente
 - Ulcère GD évolutif, insuff hépatique, rétentions biliaires
 - Maladies hématologiques: thrombocytopénies, thrombopathies, déficit hémorragipare

ANTIVITAMINES K: Time in Therapeutic Range (TTR)



TTR: Quel impact?

% de temps avec INR 2-3

	Clopidogrel+ASA			OAC		
	n	Events, n	%/y	n	Events, n	%/y
Stroke, myocardial infarction, vascular death, or systemic embolism						
Quartile 1 (TTR <53.8%)	668	41	4.95	674	45	5.48
Quartile 2 (TTR 53.8%–65.0%)	930	49	4.20	926	51	4.46
Quartile 3 (TTR 65.1%–73.2%)	974	85	6.85	1004	39	3.04
Quartile 4 (TTR >73.3%)	763	59	6.24	767	31	3.25
Major hemorrhage						
Quartile 1 (TTR <53.8%)	668	12	1.45	674	24	2.92
Quartile 2 (TTR 53.8%–65.0%)	930	22	1.89	926	27	2.36
Quartile 3 (TTR 65.1%–73.2%)	974	42	3.38	1004	25	1.95
Quartile 4 (TTR >73.3%)	763	25	2.64	767	17	1.78

AVK

Que faire en cas de surdosage?

- **Qu'appelle-t-on surdosage?**

- Au sens restreint: surdosage = dose excessive
- En pratique, pour AVK:
 - **INR > limite maximum de zone assignée**
 - Mais: INR = 3,5 pour une FA est un surdosage alors que cet INR est dans la zone thérapeutique pour une valve mécanique
 - Donc considérer deux zones
 - INR > limite maximum de zone thérapeutique (<6)
 - INR >> limite maximum : zone dangereuse (>6)

AVK

Que faire en cas de surdosage?

- **Essayer de comprendre**
 - **Ecart de régime:**

ALIMENTS RICHES EN VITAMINE K

Aliments	Vit K μg / 100g
● Laitue	160
● Epinards	108
● Huile olive ou maïs, beurre	50
● Choux	34
● Broccolis, choux-fleurs	33
● Œufs	25
● Tomates, haricots, fraises	12 à 20
● Thon	10

ALIMENTS RICHES EN VITAMINE K

- Pas de régime
- Les apports de vitamine K permettent parfois de résoudre le problème de patients difficile à équilibrer

AVK

Que faire en cas de surdosage?

- **Essayer de comprendre**

- **Ecart de régime:**
- **Erreur de dose:**

Fausse piste

AVK

Que faire en cas de surdosage?

- **Erreur de dose:**

- Un erreur unique est habituellement sans conséquence
- Il faut des erreurs répétées
- Modifications volontaires dans ce sens sont rares
- A part: surdosage intentionnel

AVK: CAUSES de SURDOSAGE

- **Erreur de posologie:** les facteurs favorisants
 - Troubles psychiques (âge)
 - Mauvaise information du patient
 - Prescriptions trop complexes
 - Voyages

AVK

Que faire en cas de surdosage?

- **Essayer de comprendre**

- **Ecart de régime:** Fausse piste
- **Erreur de dose:** Rare
- **Pathologie intercurrente:**

TRAITEMENTS AVK: CAUSES de DIFFICULTES D'EQUILIBRATION

● PATHOLOGIES INTERCURRENTES

- Pathologies rénales
- Pathologies hépatiques:
 cytolyses, syndromes rétentionnels
- Etats infectieux
- Diarrhées, vomissements,
- Malabsorption digestive, stéatorrhée
- Malnutrition
- Pathologie thyroïdiennes

⇒ Génèrent le médicament

AVK

Que faire en cas de surdosage?

- **Essayer de comprendre**

- | | |
|-----------------------------|--------------|
| – Ecart de régime: | Fausse piste |
| – Erreur de dose: | Rare |
| – Pathologie intercurrente: | Parfois |
| – Erreur de laboratoire : | |

AVK

Que faire en cas de surdosage?

- **Essayer de comprendre**

- | | |
|-----------------------------|--------------|
| – Ecart de régime: | Fausse piste |
| – Erreur de dose: | Rare |
| – Pathologie intercurrente: | Parfois |
| – Erreur de laboratoire : | |

AVK

Que faire en cas de surdosage?

- **Essayer de comprendre**

- | | |
|---------------------------------------|-------------------------|
| – Ecart de régime: | Fausse piste |
| – Erreur de dose: | Rare |
| – Pathologie intercurrente: | Parfois |
| – Erreur de laboratoire : | Pas exceptionnel |
| – Interférence médicamenteuse: | |

AVK

Interférences médicamenteuses

- **Absorption digestive**

- Problèmes d'absorption
- Mais penser aussi aux perturbations de la flore intestinale

- **Métabolisme hépatique**

- **Dans le plasma:**

- Forme liée aux protéines (albumine): inactive
- Forme libre (5 à 20%): seule active

ANTIVITAMINES K: INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES

POTENTIALISENT AVK

AINS pyrazolés

Phénylbutazone sous toutes ses formes

Miconazole

sous toutes ses formes

Hypolipémiants

Antiarythmiques

Antibiotiques et antiseptiques urinaires

Antalgiques

INHIBENT AVK

Barbituriques

Rifadine

Griséofuline

Questran

Oestrogènes

Antipyrine

Dihydan

Ulcar, Kéal

Tégrétol

AVK

SURDOSAGE SANS HEMORRAGIE

- $INR < 4$ Pas d'arrêt, pas de Vit K
- $4 < INR < 6$ Sauter une prise
Réduire dose
- $6 \leq INR < 10$ Arrêt AVK
Vit K per os: 1 à 2 mg (grade A)
- $INR \geq 10$ Arrêt AVK
Vitamine K per os: 5 mg

HEMORRAGIE chez un patient sous AVK

- **Hémorragie non grave**

- Mesure de l'INR
- Si surdosage: mêmes mesures que précédemment

- **Hémorragie grave**

- CCP/PPSB: Kanokad^R, Kaskadil^R ou Octaplex^R
 - Dose:
 - Si INR disponible: Cf. RCP but: INR < 1,5
 - Si INR non disponible: 25 U/kg (facteur IX) soit 1 ml/kg
 - Vitesse d'injection: 4 ml/mn (bolus 3mn?)
- Vitamine K per os ou IV: 10 mg
- Contrôle biologique: INR 30 mn après CCP et administration supplémentaire de CCP si INR > 1,5
- Nouvel INR 6 à 8 heures plus tard

RESISTANCE AUX AVK

Causes de résistance secondaire

- **CONCENTRATION SÉRIQUE DU MÉDICAMENT INSUFFISANTE**
- **EXCES DE VITAMINE K DANS L'ORGANISME**
- **ERREURS DE LABORATOIRE**

RESISTANCE AUX AVK

Causes de résistance secondaire

- **CONCENTRATION SERIQUE INSUFFISANTE**
 - Mauvaise **compliance** au traitement
 - Défaut d'**absorption** du médicament
 - Maladie digestive: modifie aussi l'absorption de vitamine K

RESISTANCE AUX AVK

Causes de résistance secondaire

- **EXCES DE VITAMINE K DANS L'ORGANISME**

- Utilisation récente de vitamine K (IV, IM, PO)
- Alimentation apportant un excès de vitamine K

ALIMENTS RICHES EN VITAMINE K

Aliments	Vit K μg / 100g
● Laitue	160
● Epinards	108
● Huile olive ou maïs, beurre	50
● Choux	34
● Broccolis, choux-fleurs	33
● Œufs	25
● Tomates, haricots, fraises	12 à 20
● Thon	10

RESISTANCE AUX AVK

RESISTANCE PRIMAIRE

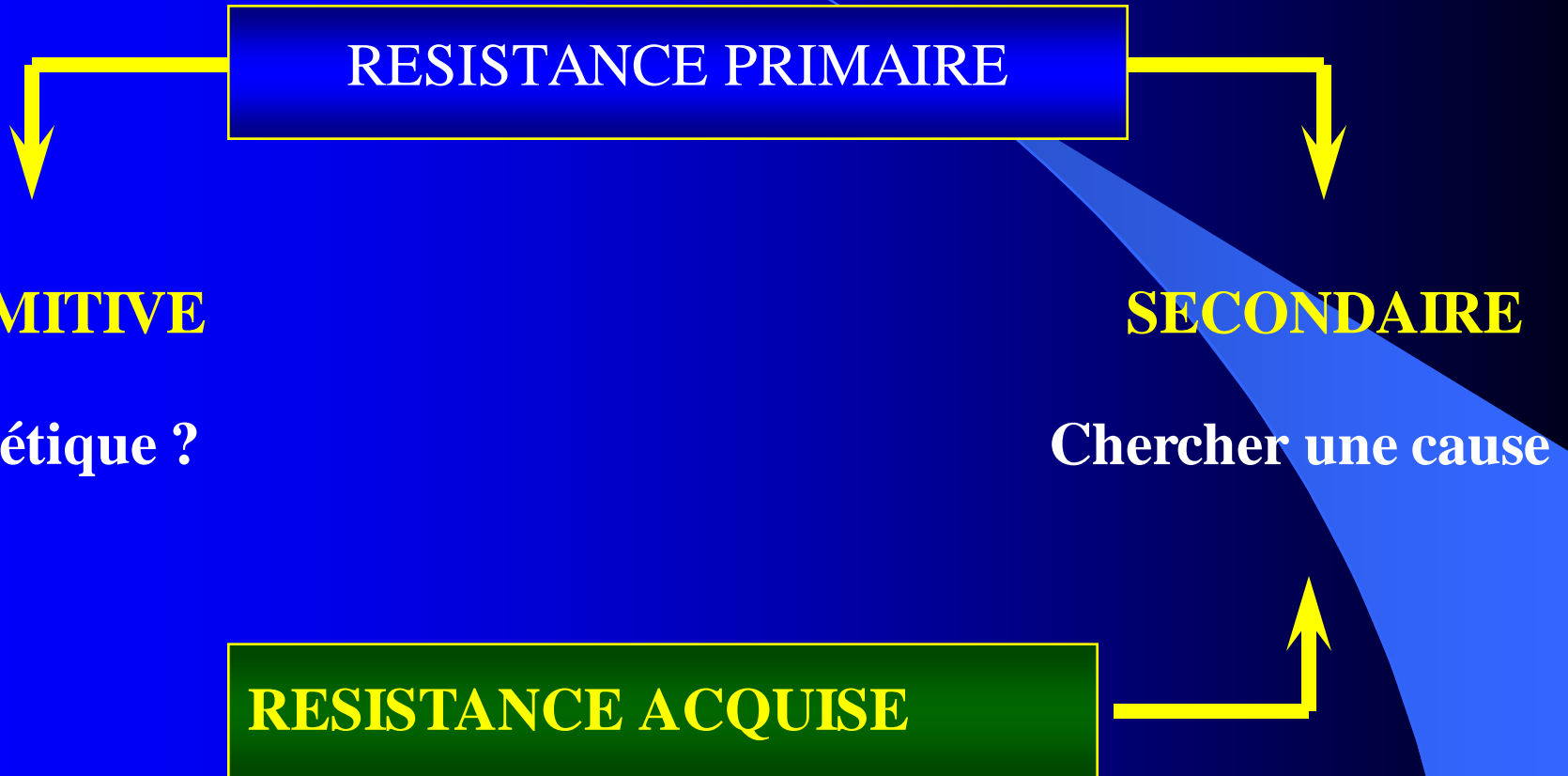
PRIMITIVE

Génétique ?

SECONDAIRE

Chercher une cause

RESISTANCE ACQUISE



PIVKA

**FACTEUR VIT. K
DEPENDANT**

Résidu glutamique

Résidu gamma carboxylé

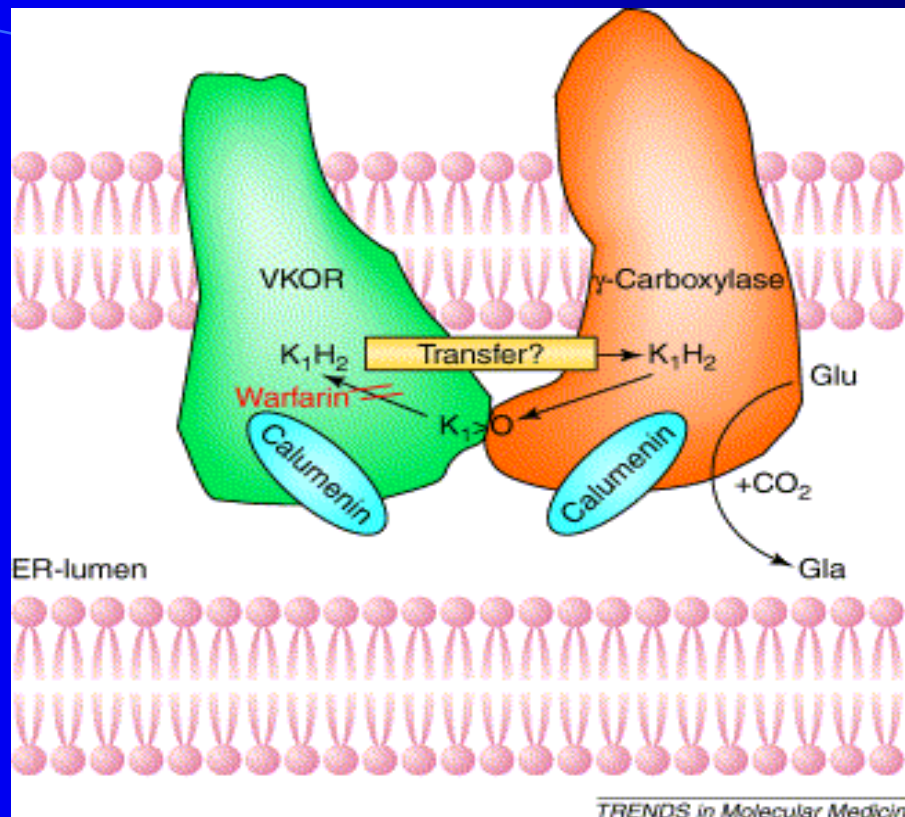
CARBOXYLATION

VITAMINE K
(KH₂)

VITAMINE K Epoxyde
(KO)

VITAMINE K REDUCTASE

AVK



Wallin & Hutson, 2004, 10, 299

• VKOR:

- Complexe enzymatique de la membrane du réticulum endoplasmique réduit la Vit K ($K_1>O \rightarrow K_1H_2$)
- Une sous-unité (unité catalytique) identifiée (VKORC1, 18 kDa), associée à une molécule chaperonne (caluménine) qui régule son activité

• γ -carboxylase:

- Protéine membranaire, associée à la caluménine
- Convertit Glu en Gla; co-facteur: vitamine K_1H_2

VKORC 1: IMPLICATIONS EN PATHOLOGIE

- Des mutations de VKORC1 peuvent être responsables de résistance aux AVK
(Rost *et al.*, *Nature*, 427, 2004, 537–541).
- Le déficit combiné familial en protéines vitamine K-dépendantes associé à un syndrome hémorragique sévère peut être lié
 - à des mutations de VKORC1 (Rost *et al.*, *Nature*, 427, 2004, 537–541)
 - ou de la g-carboxylase (Brenner *et al.*, *Blood*, 1998, 92, 4554-9).

RESISTANCE AUX AVK

Conduite à tenir

- 1 Chercher la cause
- 2 Mettre en doute le résultat et le patient
- 3 Indane dione -> Coumarinique
 - Privilégier les AVK à demi-vie longue (?)
- 4 Augmenter les doses
 - Par palier hebdomadaire
 - > coumadine : 30 voire 40 mg

RESISTANCE AUX AVK

Résistance vraie: conduite à tenir

- **CHANGER d'AVK**

- Indane dione -> Coumarinique
- Privilégier les AVK à demi-vie longue

- **AUGMENTER LES DOSES**

- Par palier hebdomadaire
- En surveillant l'INR
- Coumadine : 30 voire 40 mg

TRAITEMENTS AVK: CAUSES de DIFFICULTES D'EQUILIBRATION

- **IMPATIENCE DU MEDECIN**
 - **RESPECT DE CINETIQUE**
- MAUVAISE OBSERVANCE
- INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES
- PATHOLOGIES INTERCURRENTES
- ERREURS DE LABORATOIRE

Facteur Tissulaire (FT)

XII -> XII a



XI -> XI a



VIII -> VIIIa IXa



V -> Va Xa



II -> IIa



Fibrinogène



Fibrine



XIIIa



FT-VIIa



AVK: PHARMACOCINETIQUE

	DEMI-VIE	DUREE D'ACTION
DEMI-VIE INTERMEDIAIRE SINTROM	8 - 9 H	2 - 4 J
DEMI-VIE LONGUE PREVISCAN	30 H	2 J
COUMADINE	35 - 45 H	4 - 5 J

TRAITEMENTS AVK: CAUSES de DIFFICULTES D'EQUILIBRATION

- IMPATIENCE DU MEDECIN
 - RESPECT DE CINETIQUE
- **MAUVAISE OBSERVANCE**
- INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES
- PATHOLOGIES INTERCURRENTES
- ERREURS DE LABORATOIRE

AVK: produit actif (PA) pour 1cp, 1/2cp, 1/4cp

Produit	1cp.	1/2 cp.		1/4cp.	
	PA Dose	Prdt actif min-max <i>(toléré)</i>	Hors lim n=40 (%)	Prdt actif min-max <i>(toléré)</i>	Hors lim n=80 (%)
Coumadine	10	3,21-5,75 <i>(4,25-5,75)</i>	4 (10%)	1,46-3,02 <i>(2,12-2,87)</i>	30 (37,5%)
Coumadine	2	0,82-1,02 <i>(0,85-1,15)</i>	3 (7,5%)	-	-
Préviscan	20	8,14-10,94 <i>(8,50-11,50)</i>	2 (5%)	2,35-6,08 <i>(4,25-5,75)</i>	20 (25,0%)
Sintrom	4	1,71-2,79 <i>(1,70-2,30)</i>	1 (2,5%)	0,70-0,85 <i>(0,85-1,15)</i>	8 (10,0%)

TRAITEMENTS AVK: CAUSES de DIFFICULTES D'EQUILIBRATION

- IMPATIENCE DU MEDECIN
 - RESPECT DE CINETIQUE
- MAUVAISE OBSERVANCE
- **INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES**
- PATHOLOGIES INTERCURRENTES
- ERREURS DE LABORATOIRE

ANTIVITAMINES K: INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES

POTENTIALISENT AVK

AINS pyrazolés

Phénylbutazone sous toutes ses formes

Miconazole

sous toutes ses formes

Hypolipémiants

Antiarythmiques

Antibiotiques et antiseptiques urinaires

Antalgiques

INHIBENT AVK

Barbituriques

Rifadine

Griséofuline

Questran

Oestrogènes

Antipyrine

Dihydan

Ulcar, Kéal

Tégrétol

ANTIVITAMINES K: INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES

● En pratique

- Tout médicament est suspecte d'interaction avec les antivitamines K
- Après toute modification de thérapeutique associée:
 - Nouveau médicament
 - Changement de dose d'un médicament en cours
 - Passage d'un produit réservé à un générique

=> Contrôle rapide de l'INR

TRAITEMENTS AVK: CAUSES de DIFFICULTES D'EQUILIBRATION

- IMPATIENCE DU MEDECIN
 - RESPECT DE CINETIQUE
- MAUVAISE OBSERVANCE
- INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES
- PATHOLOGIES INTERCURRENTES
- ERREURS DE LABORATOIRE

TRAITEMENTS AVK: CAUSES de DIFFICULTES D'EQUILIBRATION

● PATHOLOGIES INTERCURRENTES

- Pathologies rénales
- Pathologies hépatiques:
 - cytolyses, syndromes rétentionnels
- Etats infectieux
- Diarrhées, vomissements,
- Malabsorption digestive, stéatorrhée
- Malnutrition
- Pathologie thyroïdiennes

TRAITEMENTS AVK: CAUSES de DIFFICULTES D'EQUILIBRATION

- IMPATIENCE DU MEDECIN
 - RESPECT DE CINETIQUE
- MAUVAISE OBSERVANCE
- INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES
- PATHOLOGIES INTERCURRENTES
- **ERREURS DE LABORATOIRE**

L'examen de laboratoire: 3 étapes

1. Etape préanalytique

- Prélèvement
- Transport
- Traitement de l'échantillon au laboratoire

2. Etape analytique

- Nombreux paramètres
- Multiples contraintes: calibration, étalonnage, gestion des réactifs, contrôles de qualité, validations

3. Etape post-analytique

- Transmission des résultats
- Archivage

L'examen de laboratoire:

Failles possibles à toutes les étapes

1. Etape préanalytique

- Prélèvement
- Transport
- Traitement de l'échantillon

2. Etape analytique

- Nombreux paramètres

3. Etape post-analytique

- Transmission des résultats

1. Etape préanalytique

- P. difficile, tube non conforme
Erreur d'étiquetage
- Délai, température
- Saisie, centrifugation

2. Etape analytique

- Réactif non conforme ou périmé, caillot, appareil mal étalonné, erreur de manip, erreur de calcul...

3. Etape post-analytique

- Transmission orale

L'examen de laboratoire:

Failles possibles à toutes les étapes

- Les « erreurs de laboratoire » sont possibles, ne sont pas toutes liées directement au laboratoire et ne sont pas toujours identifiables
- L'étape préanalytique est le temps le plus sensible pour les examens d'hémostase
- Conséquences
 - **Mettre en doute un résultat inexpliqué**

Antivitamines K

Quelques (bons) principes

- Pour le patient

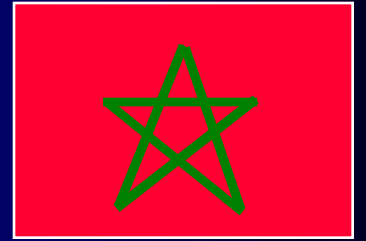
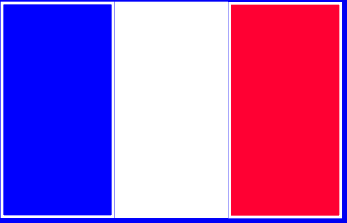
- Savoir ce qu'il prend, pourquoi il le prend et les objectifs du traitement (INR souhaité)
- Connaître les signes d'alerte (petites hémorragies)
- Etre informé sur les risques des associations médicamenteuses
- Eviter les contraintes excessives: régimes barbares, restrictions d'activité injustifiées (nombreux sports possibles)
- Carnet de surveillance
 - INR, Tt avant et après, incidents, traitements associés
 - Médecins, conseils, téléphones

Antivitamines K

Quelques (bons) principes

● Pour le médecin

- Connaître les caractéristiques du (des) produits utilisés
- Prendre le temps d'éduquer le patient
- Etre attentif aux interactions médicamenteuses (début/arrêt)
- Ne pas laisser courir l'INR / Ne pas courir après l'INR
- Essayer de comprendre une variation inexplicquée de l'INR
- Prescription simple et raisonnable
 - Eviter les schémas compliqués
 - Ne pas couper les cheveux en 4, ni les comprimés
- Carnet de surveillance
 - Le remettre au patient, veiller à sa mise à jour
 - La clé des difficultés d'équilibration y est pratiquement toujours



شكرا

