

Surveillance du traitement par héparines et AVK

1 Suivi du ttt par héparine

1.1 Classification et mode d'action (Cf section V)

1.2 Suivi et valeur cible

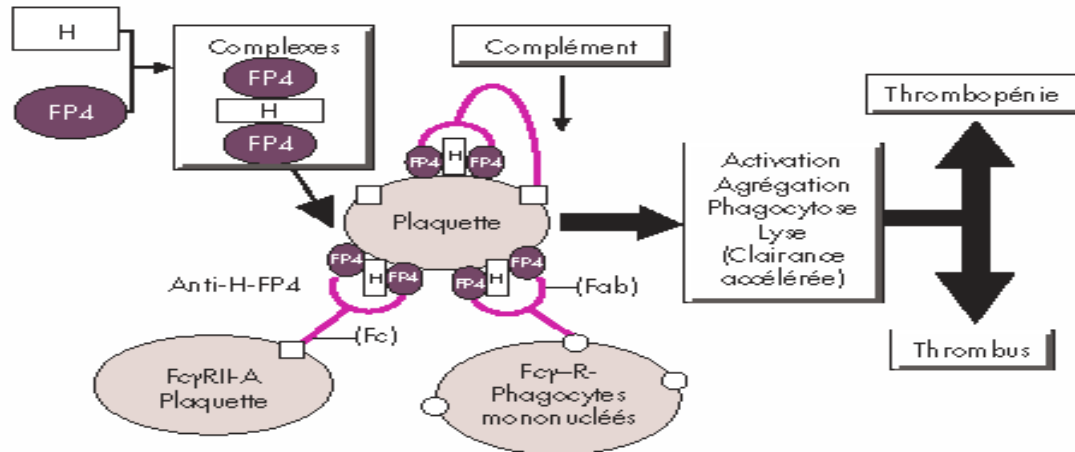
- **Numération plaquettaire**
 - **SYSTEMATIQUE !!**
 - Tous les 4 jours les 3 premières semaines
 - Puis tous les mois, si...
- **Prévention/dépistage de la TIH II**
 - Score clinique de **Warkantin**
 - Dosage des **Ac anti PF4** / DIAMED®
- **Test de coagulations :**
 - **HNF :**
 - **TCA :**
 - Ttt curatif → 2-3x le normal
 - Ttt préventif IV continu → 1,2 – 1,3 x le normal
 - Ttt préventif SC → variables en fct des protocoles...
 - **Activité anti Xa**
 - **Antithrombine**
 - **HBPM :**
 - **Activité anti Xa +++**
 - **Ttt curatif**
 - ✓ Le faire au moins une fois...
 - ✓ 4h après la première injection
 - ✓ Zone d'efficacité variant d 0,5 à 1 U anti Xa/mL
 - ✓ Rester < 1 U anti-Xa/mL (risque hémorragiques)
 - **Ttt préventif :**
 - Pas de suivi, sauf cas particuliers (obèse, maigreurs extrêmes)

1.3 Conduite à tenir devant une TIH II

- **TIH II :** Activation des plaquettes par le PF4 associé à l'héparine
 - **Allergie au 2eme contact (Voir cour Allergies)**
 - **HNF+++ et HBPM**
 - Rare = 5%
 - **5 à 12j** après 1ere admin / 4 à 5j après la Nème
 - Mécanisme : formation d'un **Ac anti facteur 4 plaquettaire (PF4)** → activation des Pq → Thrombopénie + **Thrombose** (libération de particules proagulentes)
 - **Diagnostic :**
 - Score clinique de **WARKANTIN** (Thrompénie, Chute, Thrombose)
 - **Recherche d'Ac antiPF4 (qualitatif** puis quantitatif /ELISA), DIAMED®
 - Test d'aggrégation plaquettaire (TAP) en présence d'héparine
 - Test de sécrétion Pq de 5HT marquée C14 (peu pratiqué)



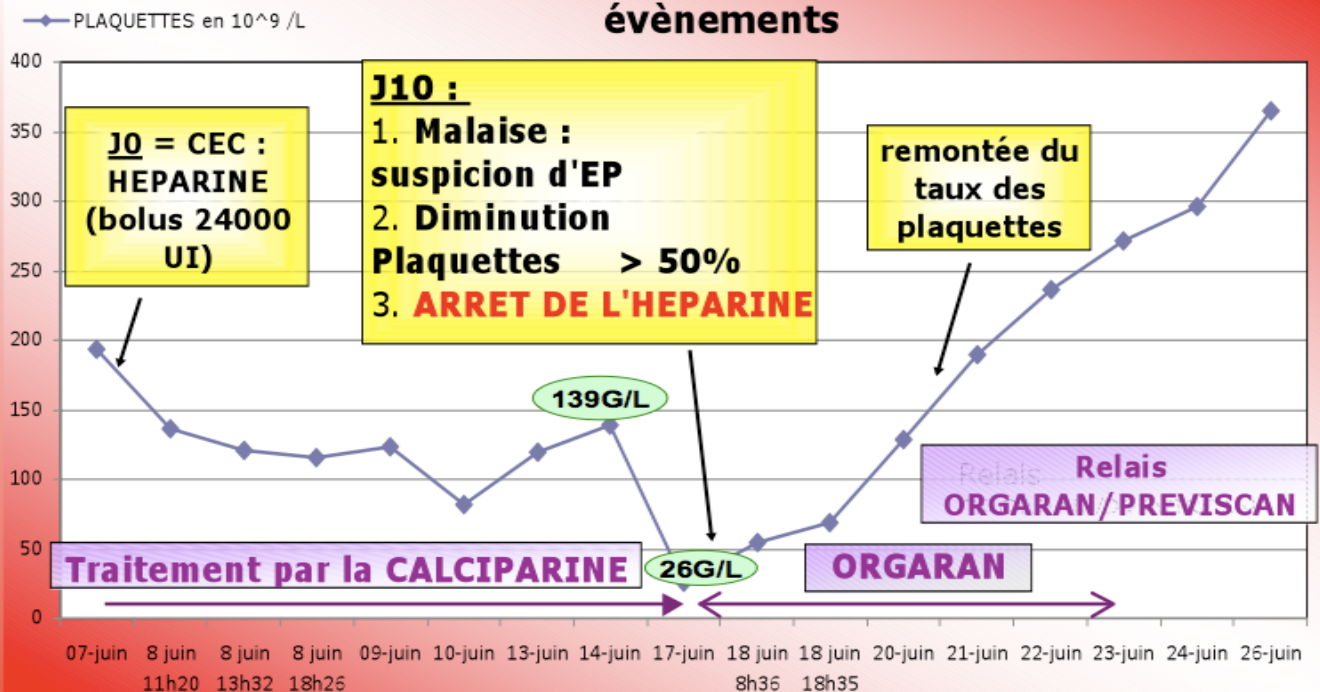
- **Prise en charge** : **arrêt** du traitement par héparine, relais par **ORGARAN** (Anti Xa) ou REFLUDAN → **relais AVK** + KARDEGIC (HNF et HBPM CI à vie !!) (Transfusion) + Pharmacovigilance
- Pénicilline / haptène
- Quinine
- Asprine, sulfamides, antiépileptiques, digoxine, méprobamate...



DEFINITION

	TIH type 1	TIH type 2
Thrombopénie	modérée	<150G/L ou dim de plus de 50% en 48H-72H
Délai	1-2jrs	5-21jrs
Manif clinique	aucune	Complications thromboemboliques veineuses et/ou artérielles
Incidence	rare	0,1% à 5%
Mécanisme	effet direct	Processus immuno-allergique
Arrêt traitement	non	indispensable
Retour à la N	sans arrêt du tt	3 à 7jrs après arrêt

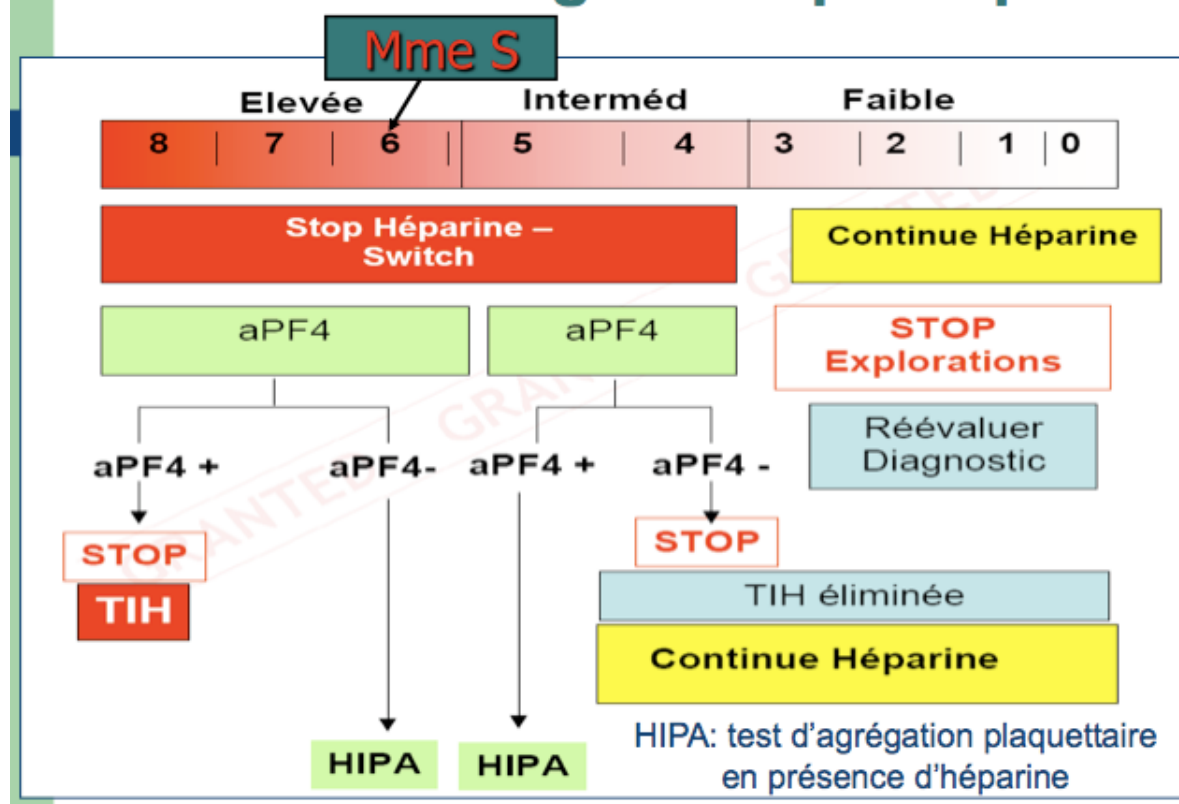
Evolution des PLAQUETTES en fonction des évènements



JOURS	CALCIPARINE® (SC)		ORGARAN® (IV)		PREVISCAN®		KARDEGIC®
	Doses Curatives	ratio TCA	Doses Curatives	anti-Xa	Posologie	INR	
	UI/j	Zone thérap 1.5-2	UI/h	Zone thérap 0.4-0.8 UI			
J1	8000	1.00					
J2	16000	0.91					
J3	24000	1.00					
J4	28000	1.18					
J5	32000	1.22					
J6	36000	1.04			1 cp		
J7	40 000	1.06			1 cp		
J8	40 000	1.85			1 cp		
J9	40 000	2.13			1 cp		
J10	ARRET	1.40	200		arrêt		160 mg
J11			240				160 mg
J12			450				160 mg
J13		1.25	400		1 cp		160 mg
J14			300	0.93	1 cp	1.23	160 mg
J15			250	0.86	1 cp	1.39	160 mg
J16			200		1 cp + 1/4 cp		75 mg
J17		1.54			1 cp + 1/4 cp		160 mg
J18					1 cp + 1/4 cp	2.13	160 mg

Score de 1--> 8

Prise en charge thérapeutique



Traitement par Orgaran®

Cas général

Posologie :

- **Prévention thrombose veineuse** : 750UI x3/j SC si < 90kg
 - **Traitement curatif thrombose** :
 - *dose de charge IV*
 - *dose d'entretien* : 1500UI x2/j en SC si <50kg, 2000UI de 55 à 90kg ou en IV 400UI/h 4h puis 300UI/h 4h puis 200UI/h
 - **Relais par AVK** : quand risque thrombo-embolique contrôlé (J5-J7) avec ré-ascension des plaquettes >100G/l
 - **Arrêt ORGARAN®** : INR 2 jours de suite >2 et après un minimum de 72h d'AVK
-

Anticoagulants oraux : 2 familles

- dérivés coumariniques :

* acénocoumarol (Sintrom®, MiniSintrom®)

* warfarine (Coumadine®)

- dérivés de l'indane-dione

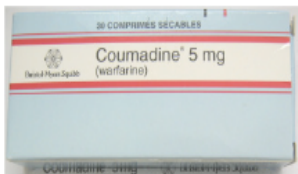
* fluindione (Préviscan®)

2 Suivi du ttt par AVK

2.1 Classification et mode d'action (Cf section V)

✓ Coumadine®

Comprimés à 2 et à 5 mg
(sécables en 2)



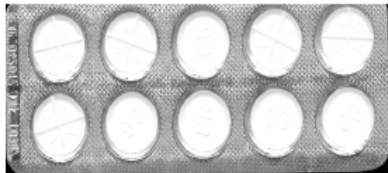
✓ Préviscan®

Comprimés à 20 mg
(sécables en 4)



✓ Sintrom®

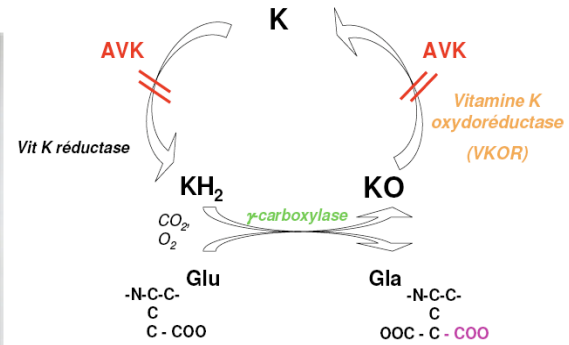
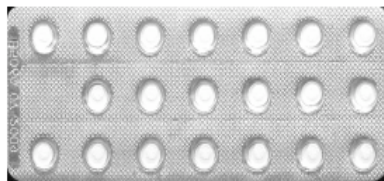
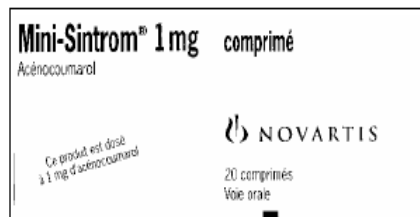
Comprimés à 4 mg



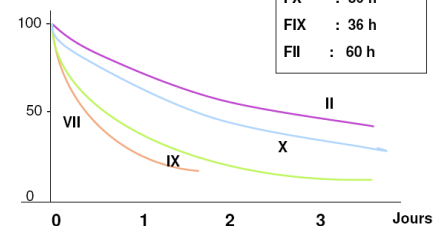
30 comprimés sous plaquettes thermoformées

✓ Mini-sintrom®

Comprimés à 1 mg



Taux plasmatique (%)



➡ HYPOCOAGULABILITE

Spécialité	Demi-vie (heures)	Délai d'action (jours)	Persistance après arrêt (jours)	Dose par cp (mg)	Sécabilité
1/2 vie intermédiaire					
acénocoumarol					
(Sintrom ^R)	8	2 à 4	2 à 4	4	4
(Mini-Sintrom ^R)				1	1
1/2 vie longue :					
fluindione	30	3 à 4	3 à 4	20	4
(Préviscan ^R)					
warfarine					
(Coumadine 2 mg ^R)	35-45	4 à 5	4	2	2
(Coumadine 5 mg ^R)				5	2

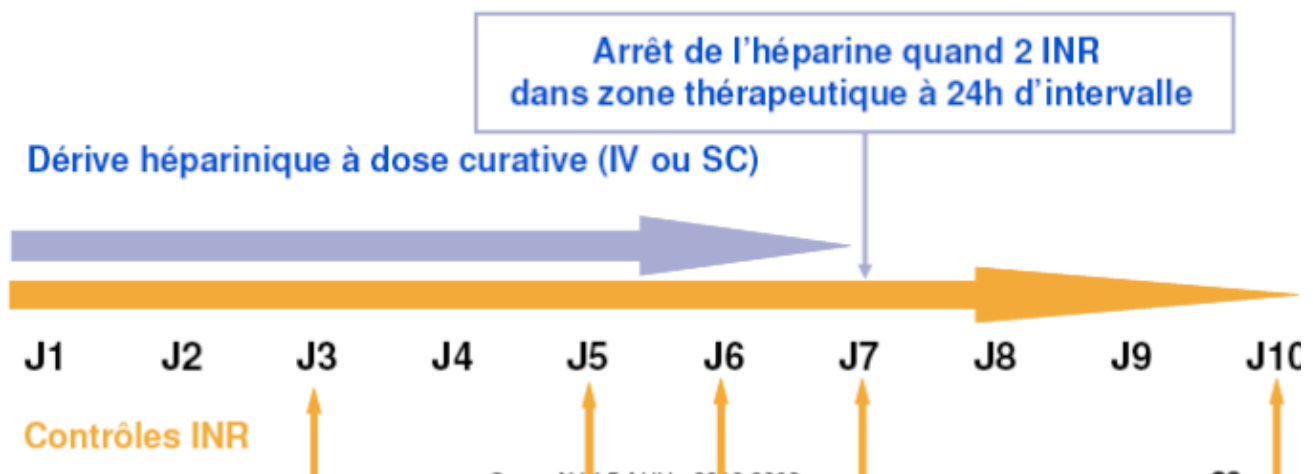
➤ **Indications :**

- Ttt de maladie thrombo-embolique veineuse et prévention de ses récurrences (en relais de l'héparine) (25%)
 - TVP (phlébite)
 - Embolie pulmonaire
- Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes dans les situations suivantes (70%)
 - FA
 - Valvulopathie mitrales
 - Prothèses valvulaires
- Autres (+ rare) :
 - IdM compliqué
 - Thrombose sur KT
 - Prévention primaire de METV (USA++)

NB : 1% de la pop traitée dont 60% > 70 ans → 3 à 5% d'accidents hémorragiques dont 0,6% mortel
→ 1^{re} cause d'accidents iatrogènes médicamenteux

Les AVK en pratique : initiation du traitement

- Les AVK ne sont jamais administrés en urgence, le plus souvent en relais à une héparine.
- **Dose initiale : 1 cp (environ ½ dose chez sujet > 75 ans)**
- **Adaptation posologique strictement individuelle** en fonction de l'INR mesuré toutes les **48 ± 12 heures**
- **Utiliser des algorithmes posologiques**



2.2 Suivi

➤ Fréquence

- Suivi rapproché à l'instauration du ttt
- Tous les 15 jours ou tous les mois lors d'un ttt chronique
- Toutes les 48-72h en cas de facteurs déséquilibrant (médicaments, diètes)
- Si ajout, retrait, ou modification de posologie d'un médicament

➤ Temps de Quick :

- Transformé en TP
- Exprimé en INR :
 - Le TPm et le rapport TQm/TQt, ont des valeurs variables en fct de la qualité du réactif biologique (**thromboplastine**) utilisé pour réaliser le TQ, et donc du laboratoire
 - On utilise alors l'INR comme paramètre de normalisation internationale

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{Temps de Quick du malade}}{\text{Temps de Quick du témoin}} \right)^{\text{ISI}^*}$$

• ISI: Indice de Sensibilité International de la thromboplastine

Valeurs décimales, ≥ 1 ; *thromboplastine humaine de référence: 1*

Chaque thromboplastine commerciale est étalonnée vis-à-vis de la Ref.

Plus est proche de 1: plus est biocompatible avec les facteurs humains

Plus s'éloigne de 1: moins est biocompatible.

• Plus l'INR s'éloigne de 1, plus l'hypocoagulabilité est marquée,

*Plus la **prévention** est efficace, mais plus le **risque hémorragique** s'élève*

Outil de recherche du meilleur rapport thérapeutique bénéfice/risque...

NB :

-Les AVK augmente aussi le TCA

-Les héparines ne modifient pas le TQ car il contient un inhibiteur d'héparine.

INR = une prise de sang

- Le matin
- Aux mêmes heures
- Au mieux au laboratoire
- sinon par l'infirmière à domicile
- **Pas nécessaire d'être à jeun**

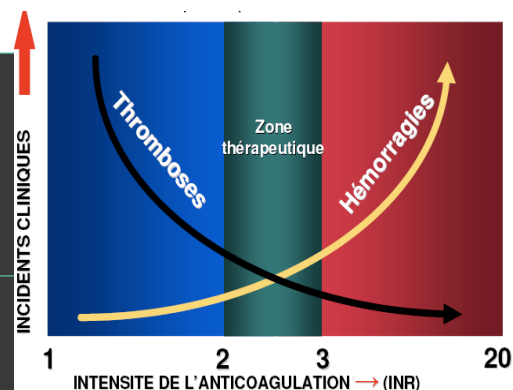


- **Résultat le jour même** avec adaptation des doses si besoin par un médecin

2.3 Valeurs cible de l'INR

INR cibles

<u>THROMBOSES VEINEUSES</u>	
Prévention primaire	2 - 3
Traitement TVP	2 - 3
Prévention secondaire	2 - 3
<u>PATHOLOGIE CARDIAQUE</u>	
FA, CMO dilatée, IDM	2 - 3
Maladies valvulaires, Thrombus EC	2 - 3
Prothèses mécaniques	3 - 4,5
<u>PATHOLOGIE ARTERIELLE</u>	
Thromboses artérielles récurrentes	3 - 4,5



Indications	INR
- Prévention primaire des thromboses veineuses (chirurgie à haut risque) – qq semaines - Traitement des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires – 3 à 6 mois ou + - Prévention des complications en cas de cardiopathie emboligène : - prothèse valvulaire tissulaire (au long cours) - fibrillation auriculaire (au long cours) - cardiopathie valvulaire (au long cours) - infarctus aigu du myocarde (rares cas particuliers)	2,0-3,0 (cible 2,5)
Prothèse valvulaire mécanique (au long cours) (dépend du type, nombre et localisation de la valve)	3,0-4,0 (dépend type)

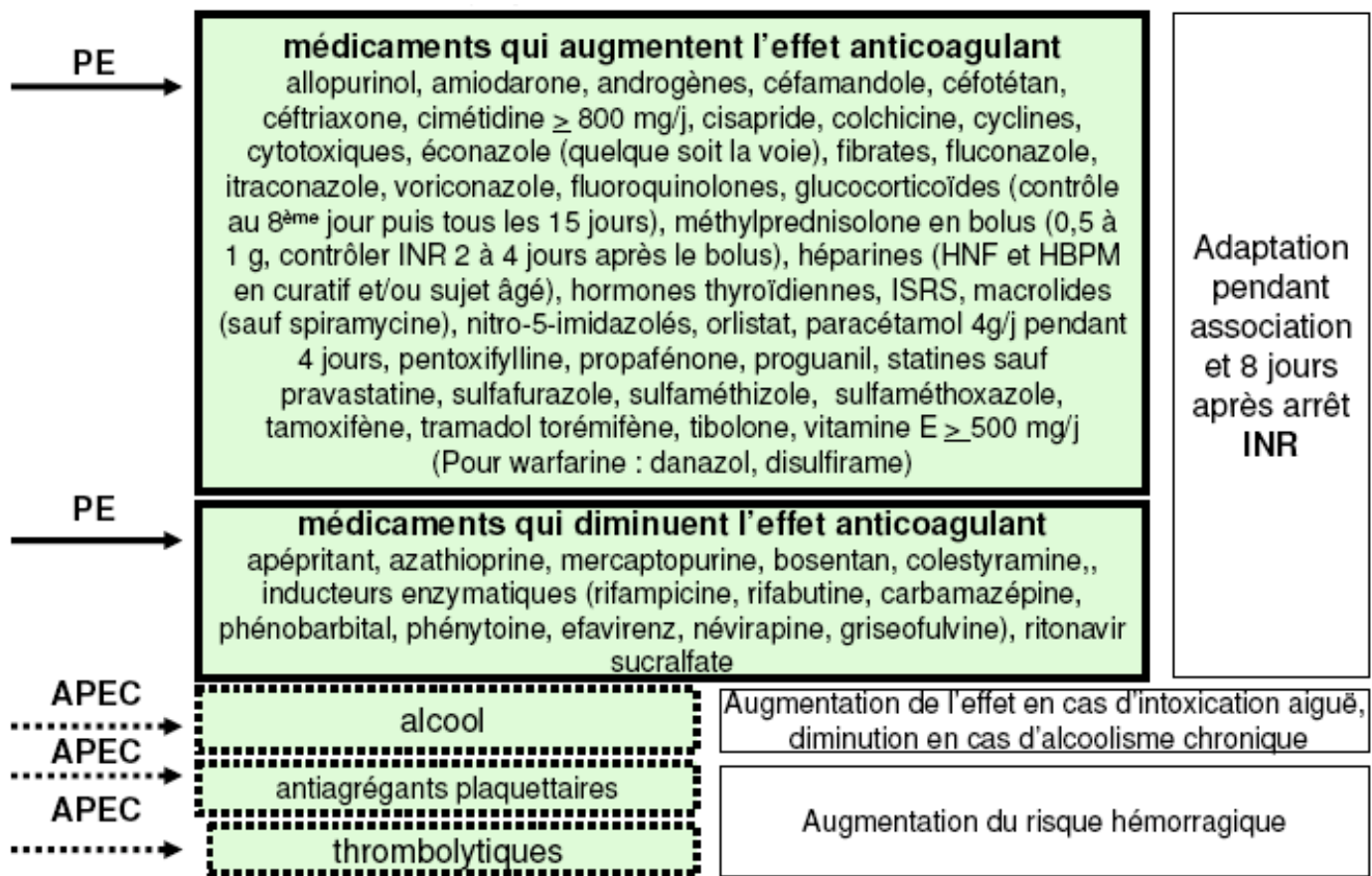
2.4 Conduite à tenir devant un surdosage en AVK

2.4.1 Généralités – Etiologies - IM

- Médicaments à **marge thérapeutique étroite** → Surdosage fréquent !
- **Etiologies** :
 - **Interactions médicamenteuses** :
 - Interactions pharmacologique / cinétique
 - AINS, AIS
 - Sulfamides
 - Fibrate, allopurinol
 - Amiodarone, furosémide, phénytoïne
 - *Inhibition CYP450* :
 - Macrolides,
 - Antifongiques azolés + **DAKTARIN**
 - cimétidine, oméprazole...
 - **Deséquilibre de la flore productrice vit K**
 - Tous les ATB
 - Diarrhée infectieuse, TIAC
 - **Inhibition de l'absorption de la vitamine K**
 - Cholestase,
 - Huile de paraffine
 - XENICAL
 - **Autres** :
 - Carence d'apports – diète alimentaire
 - Polymorphisme des 2C9 → Métaboliseurs lents → Surdosage
 - Poussée d'IC
 - Polymorphisme VKOR – Action sur la cible des AVK

→ Impose une surveillance des INR **toutes les 48-72h**

CI	acide <u>acétylsalicylique</u> -aspirine-	
	Doses anti-inflammatoires : aspirine $\geq 1\text{g}$ /prise et/ou $\geq 3\text{g/j}$ Doses antalgiques ou antipyrétiques : aspirine $\geq 500\text{mg}$ /prise et/ou $< 3\text{g/j}$ et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal	
AD	Doses antalgiques ou antipyrétiques : aspirine $\geq 500\text{mg}$ /prise et/ou $< 3\text{g/j}$ en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal Doses antiagrégantes : de 50 mg à 375 mg/j en une ou plusieurs prises et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal : contrôle du temps de saignement	agression de la muqueuse gastrique, majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal
APEC	Doses antiagrégantes : de 50 mg à 375 mg/j en une ou plusieurs prises et en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal	
CI	miconazole Daktarin Loramyc (voie générale et gel buccal)	Hémorragies imprévisibles, éventuellement grave
CI	millepertuis Mildac Procalmil Prosoft	Risque de thrombose (mais si administration fortuite ne pas interrompre sans suivi)
CI	AINS pyrazolés phénylbutazone pour toutes les formes y compris locales Butazolidine Dextrarine phénylbutazone	Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS)
AD	AINS (y compris cox-2)	Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique



PE →	anti-infectieux De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans le survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont d'avantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines, qui imposent, dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR.	Surveillance INR
------	--	------------------

PE →	anticancéreux En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, impose, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR	Surveillance INR
------	--	------------------

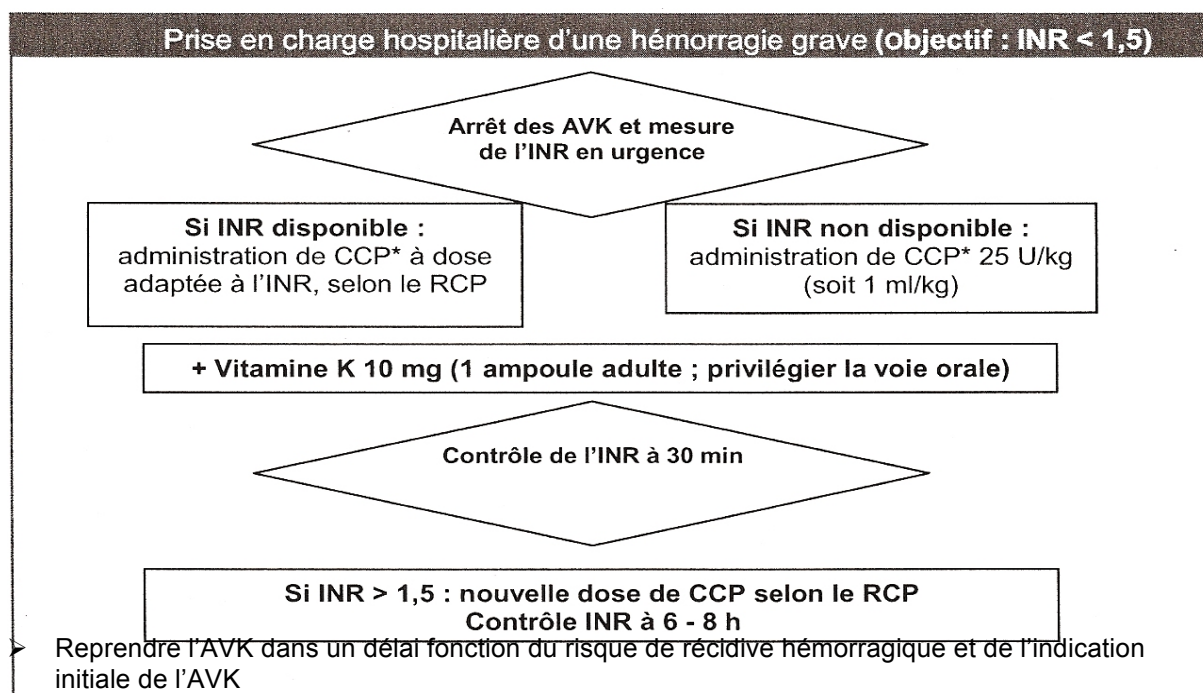
2.4.2 Surdosage asymptomatique

- Privilégier la prise en charge **ambulatoire** si le contexte le permet
- Préférer l'**hospitalisation** s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel (âge, ATCD hémorragique, comorbidités).

INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)
INR < 4	▸ Pas de saut de prise ▸ Pas d'apport de vitamine K	
$4 \leq \text{INR} < 6$	▸ Saut d'une prise ▸ Pas d'apport de vitamine K	▸ Pas de saut de prise ▸ Pas d'apport de vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	▸ Arrêt du traitement ▸ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)	▸ Saut d'une prise ▸ Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	▸ Arrêt du traitement ▸ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)	▸ Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

- Contrôler l'INR le lendemain. Si l'INR reste subthérapeutique → les mesures correctrices proposées restent valables et doivent être reconduites.

2.4.2 Surdosage avec hémorragies



* CCP = concentré de complexe prothrombinique, aussi appelé PPSB. L'administration accélérée des CCP est possible en cas d'extrême urgence.

NB :

■ **Accidents sévères:**

- INR = 2 1 accident / 250 années d'exposition
- INR = 3-4 1 accident / 50 années
- INR = 4-5 1 accident / 10 années
- INR = 6 1 accident / 2,5 années
- INR = 10 1 accident / semaine

2.5 Conduite à tenir en cas de chirurgie

2.5.1 Chirurgie responsables de saignements minimes et aisément contrôlable

- Chirurgie cutanée, cataracte...
- Peut être réalisés sans arrêt des AVK. Si :
 - INR entre 2 et 3 (à contrôler avant le geste)
 - Absence de risques médicaux associés à un trouble de l'hémostase

2.5.1 Chirurgie programmée nécessitant l'interruption des AVK :

- Chirurgie cardiaque, risque thrombo-embolique, valves...
- Objectif → **INR < 1,5** (1,2 en neurochir) au moment de l'intervention
- **Arrêt des AVK avec ou sans relai** préopératoire par héparine (en fct du type de chir) :
 - HNF à la seringue électrique
 - HNF SC (2-3 inj/j)
 - HBPM SC (2inj/j)
- **Reprise des AVK** dans les 24-48h (ou sinon héparine à dose curative) :

2.6 Conduite à tenir devant un sousdosage en AVK

- Etiologies :
 - Posologie insuffisante
 - Inducteur enzymatique :
 - Phénobarbital, Phénytoïne, carbamazépine
 - Rifampicine
 - Efavirenz, Nevirapine
 - Autres : tabac, millepertuis...
 - Inhibiteur de l'absorption des AVK :
 - Colestyramine
 - Sucralfate

→ Augmentation de posologie + contrôle INR

2.7 Education du patient

- Information sur le ttt / suivi
- Importance de l'observance et du suivi
- Carnet de suivi
- Avoir une carte
- Prévenir avant tout acte médical ou paramédical
- Savoir que la voie **IM est contre indiquée**

- Savoir reconnaître les signes de surdosages (épistaxis, hématomes...)
- Connaître les risques d'un surdosage ou d'un sous dosage

- Connaître l'indication de ses AVK
- Connaître la démarche en cas d'oubli
- Savoir quoi faire si l'INR n'est pas dans la zone cible (APPEL DU MEDECIN)