

Les nouveaux anticoagulants oraux : quelles interactions médicamenteuses ?

Dr Stéphanie Chhun, Pharmacologue
(*Hôpital Universitaire Necker Enfants-Malades*)

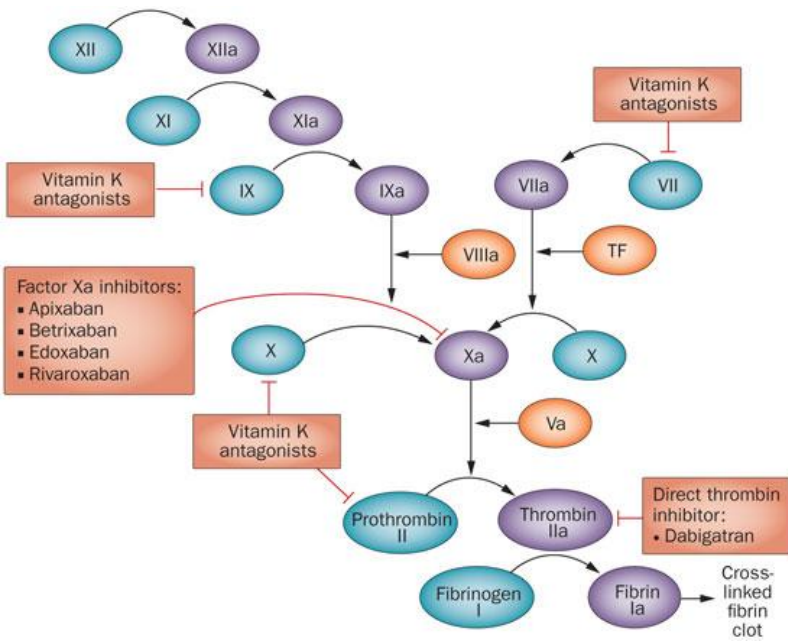
Pr Stéphane Mouly, Interniste
(*Hôpital Lariboisière*)

Quelques données

- **13,3 % des Français** de 65 ans ou plus ont pris un anticoagulant en 2011 (ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament)
- **160 000 patients** ont été mis sous un nouvel anticoagulant oral (NACO), Dabigatran (Pradaxa®) ou Rivaroxaban (Xarelto®), depuis juillet 2012 en France (Données CNAMTS)
- **150 millions d'euros** de surcoût annuel estimé d'ici trois ans pour le remboursement des NACO par l'Assurance-maladie.
- **1,1 million de Français** auraient été traité par AVK en 2011 (ANSM).
- **Des dizaines de milliers de vies** sont sauvées chaque année par les AVK.
- **De 4 000 à 6 000 morts par an** résultent d'accidents hémorragiques liés aux AVK - dont 40% seraient évitables, selon la revue indépendante *Prescrire*



NACO : A priori moins d'accidents ?

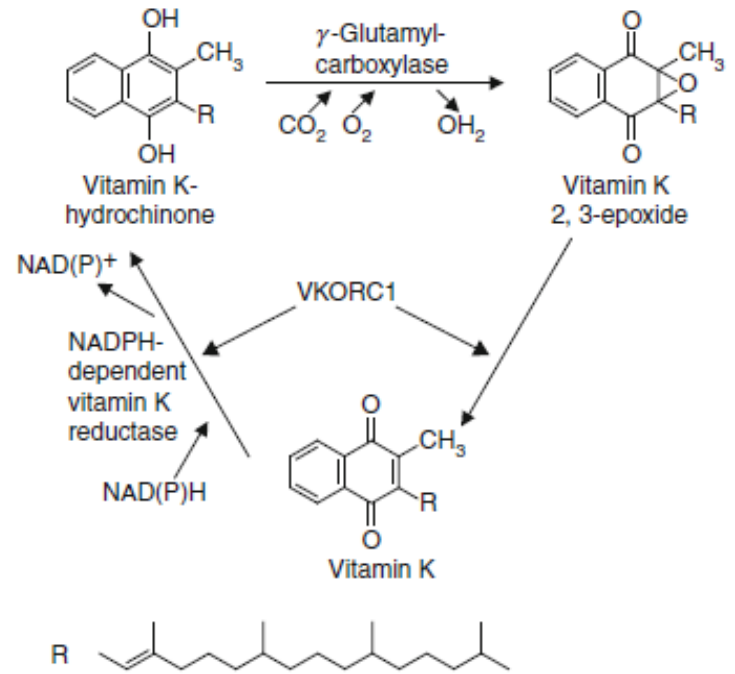


Makaryus et al. , Nature Reviews Cardiology 2013

«**Xabans**» : inhibition directe du facteur Xa

«**Gatrans**»: inhibition directe du facteur IIa

(ASMR IV ds MTEV et ASMR V dans ETE FA)



Scaglione et al. , Clin Pharmacokinetics 2013

AVK: Inhibition indirecte de la synthèse des facteurs de la coagulation

(inhibiteur non compétitif de la vit K epoxyde reductase VKORC I impliqué ds le recyclage de la vit K, cofacteur de l'activation des facteur II,VII, IX et X)

Héparines et fondaparinux: activation de l'antithrombine)

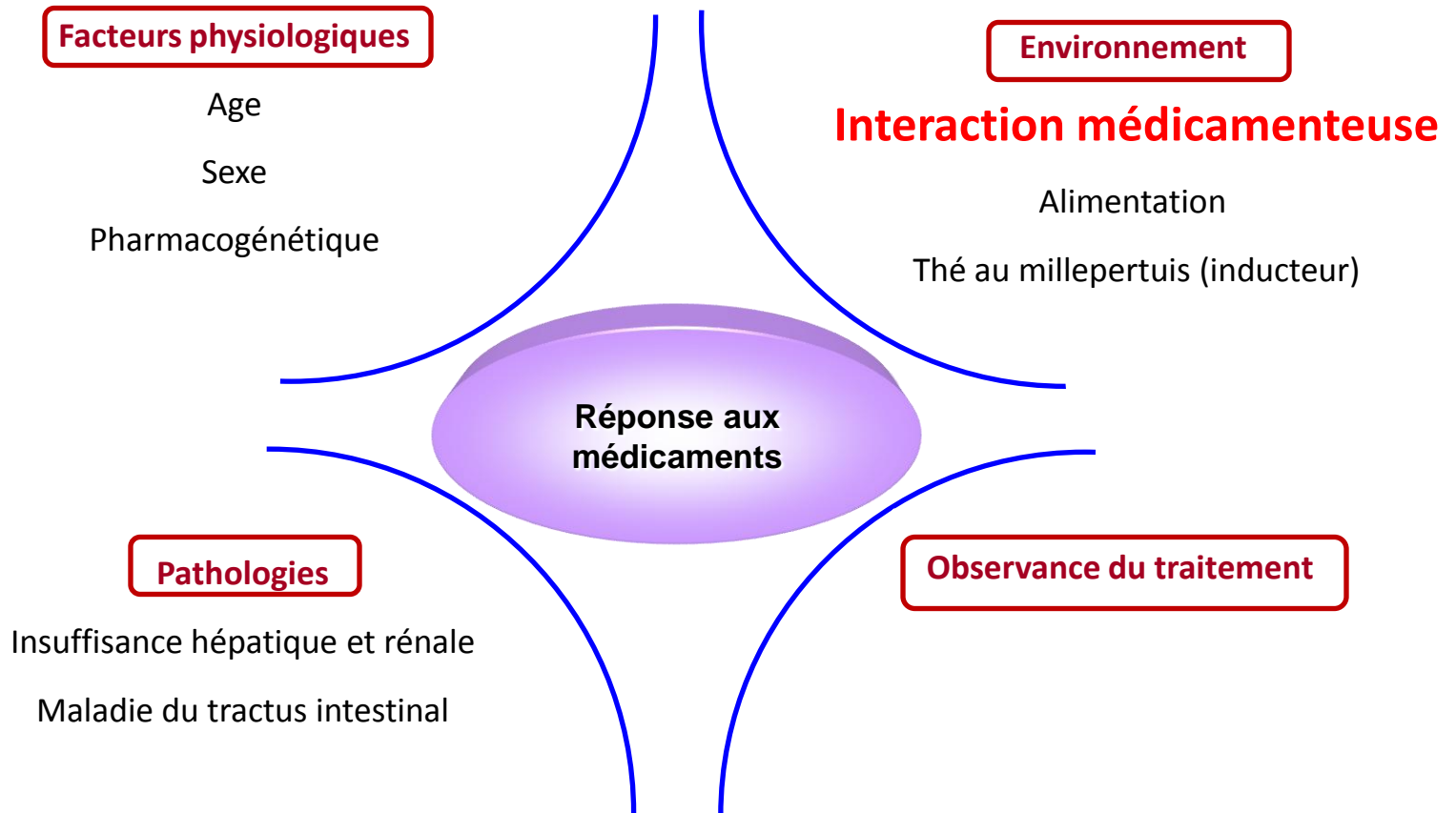
Critères pour un anticoagulant idéal

- Voie orale, une prise quotidienne au maximum
- Délai d'action rapide
- Peu d'interaction médicamenteuse
- Effet anticoagulant prévisible sans suivi biologique
- Marge thérapeutique large
- Faible variabilité inter-individuelle
- Existence d'un antidote
- Coût journalier faible

Caractéristiques générales des NACO_s

- Voie orale
- Délai d'action rapide
- **Nombreuses interactions médicamenteuses ☹️**
- Effet anticoagulant prévisible sans suivi biologique
- Marge thérapeutique large
- Faible variabilité inter-individuelle
- **Pas d'antidote pour tous ☹️**
- **Une ou plusieurs prises quotidiennes selon la molécule ou l'indication ☹️**
- **Coût journalier élevé ☹️**

Les sources de variabilité d'un traitement



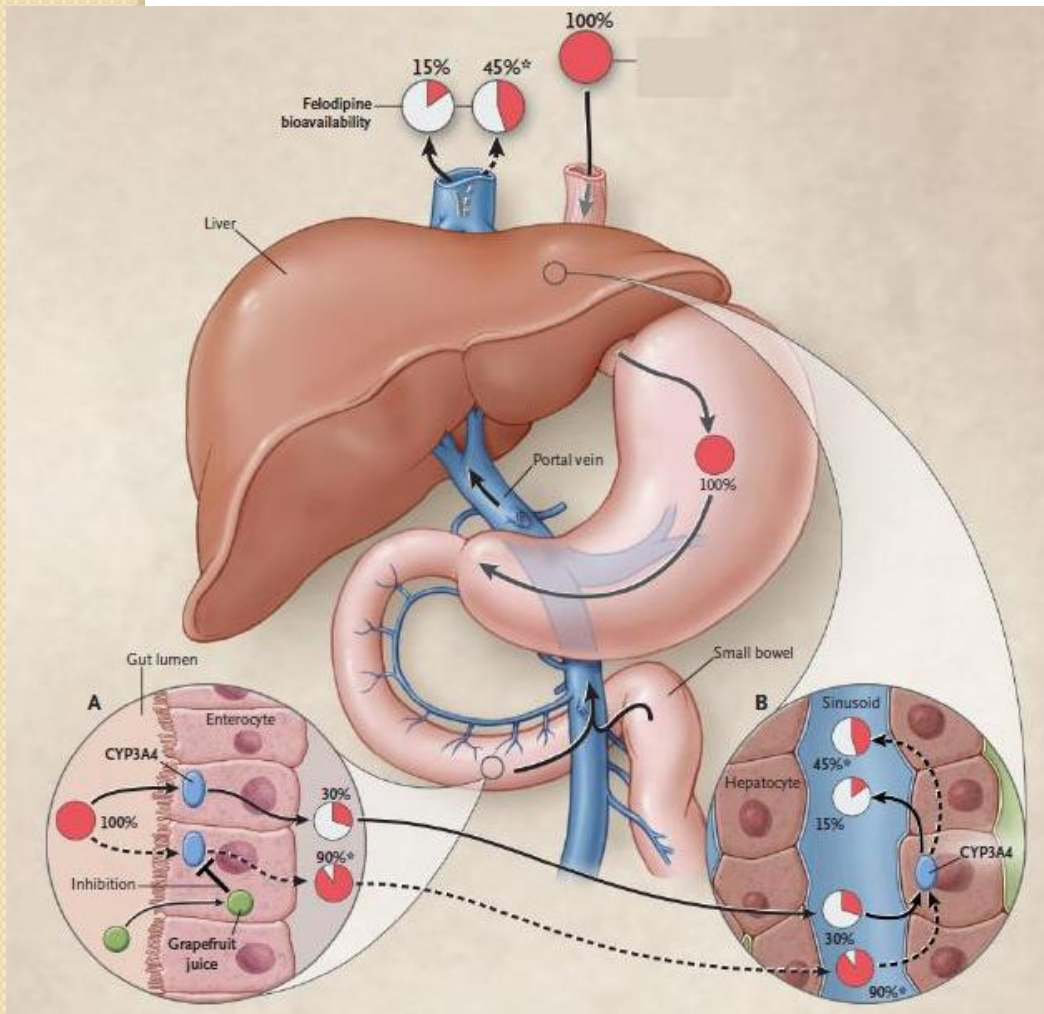


INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES PHARMACOCINETIQUES

Paramètres pharmacocinétiques à considérer

| Paramètres PK | Rivaroxaban Xarelto® | Apixaban Eliquis® | Dabigatran (etexilate) Pradaxa® |
|--|---|---|--|
| C_{max} et T_{max} | <ul style="list-style-type: none"> • T_{max} = 2-4h • F= 70% • C_{max} ↗ 35% et T_{max} ↗ 1h et var. inter. ↘ si repas | <ul style="list-style-type: none"> T max = 1-3h F= 50% Pas d'effet du repas | <ul style="list-style-type: none"> • T max = 2h • F= 7% Pas d'effet du repas Si pH ↗ , F ↘ 30% |
| LPP Albumine VD | <ul style="list-style-type: none"> • 92-95% • 50L | <ul style="list-style-type: none"> • 90 % • 21L | <ul style="list-style-type: none"> • 35 % |
| Métabolisme Att aux risque d'accumulation si IH | <ul style="list-style-type: none"> • CYP2C8 • CYP3A4 • Substrat Pgp <p>ATTENTION AUX DDI (CYP/PgP)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • CYP3A4/3A5 • CYP 1A2 (mineur) • CYP2J2 (mineur) • Substrat Pgp <p>ATTENTION AUX DDI (CYP/PgP)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Phase II 20% • Pas de CYP P450 • Prodrogue : Substrat Pgp <p>ATTENTION AUX INTERACTIONS (PgP)</p> |
| Elimination Att aux risque hémorragiques d'accumulation si IR | <ul style="list-style-type: none"> 2/3 Hépato-biliaire 1/3 Rénale dont 30% sous forme inchangée T1/2 : 7-11h | <ul style="list-style-type: none"> 3/4 Hépato-Biliaire 1/4 Rénale T1/2: 12h | <ul style="list-style-type: none"> 20% métabolites 80 % rénale inchangée T1/2: 13h et ↗ à 28h si IR avec Cl Cr <30mL/min |

Les cytochromes P450



Cytochromes P450 3A:
Protéines enzymatiques impliqués dans le métabolisme de plus de 50% des médicaments au niveau intestinale et hépatique

Critères à considérer dans les interactions médicamenteuses PK

- Importance de la voie d'élimination par rapport à la clairance totale
- Présence ou non de métabolites actifs
- concentration de l'inducteur ou de l'inhibiteur enzymatique

Les transporteurs

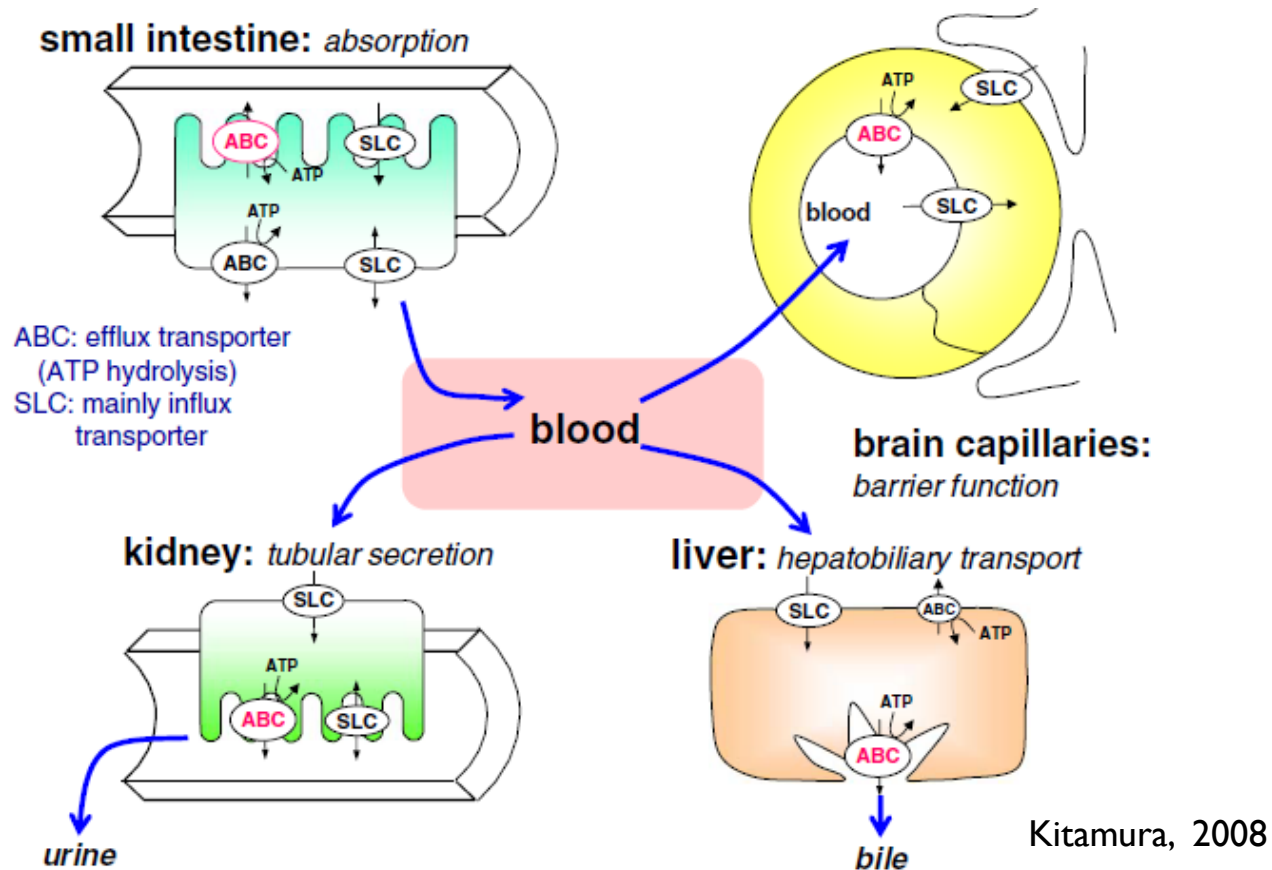
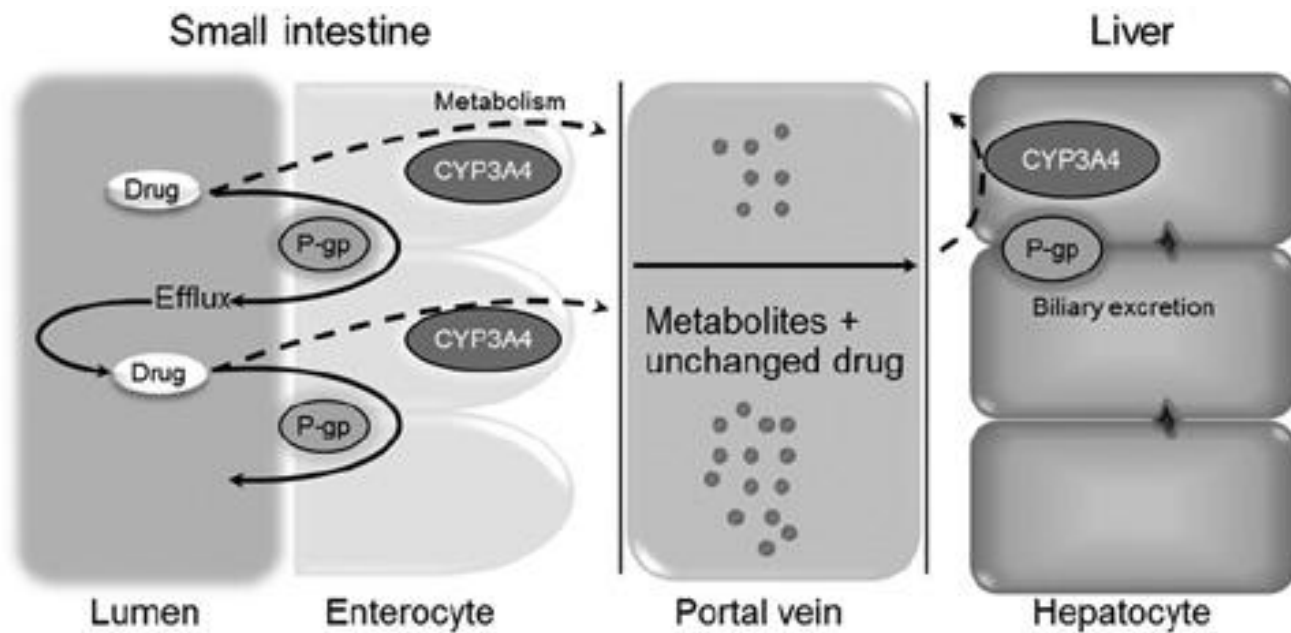


Fig. 3 Transporters expressed in various tissues. The transepithelial or transendothelial flux of xenobiotics requires distinct transporters at the two surfaces of epithelial or endothelial barriers. These schematic diagrams describe the transport of drugs across human tissues, which is related to their pharmacokinetics, in the *small intestine* (absorption), *liver* (hepatobiliary transport), *kidney* (tubular secretion), and the *brain*

capillaries that constitute the blood-brain barrier. The ATP-binding cassette (ABC) transporters are primary active transporters, which are driven by ATP hydrolysis to pump out their substrates. The solute carrier (SLC) superfamily transporters include genes encoding facilitated transporters and ion-coupled secondary active transporters

ABC efflux transporter : **P-gp (P-glycoprotein)**, BCRP (Breast Cancer resistance protein et MRP2 (multi-drug resistant associated protein 2)



P-gP : Protéine impliquée dans l'élimination des médicaments et exprimée au niveau intestinal, biliaire, tubulaire rénale, placentaire, cérébrale

-**Diminue l'absorption** intestinale de nombreux médicaments et/ou **augmente leur élimination** hépatique et rénale

Donc source de nombreuses interactions médicamenteuses car:

-Nombreux substrat pour la P-gp

-Mais aussi **nombreux inducteurs** (augmentent son fonctionnement) et **inhibiteurs** (diminuent son fonctionnement)

Les inducteurs enzymatiques

- ✓ Risque de moindre efficacité thérapeutique par accélération de leur élimination
- ✓ À l'inverse, l'arrêt de l'inducteur expose à un surdosage, l'élimination du médicament étant ralentie.
- ✓ **Délais variables, à l'introduction et à l'arrêt de l'inducteur.**
 - L'induction enzymatique peut mettre quelques jours à 2 semaines pour se développer totalement.
 - Elle **persiste** pendant un laps de temps

Les conséquences cliniques des interactions médicamenteuses par induction enzymatique surviennent et/ou persistent parfois à distance de la modification du traitement.

| | DABIGATRAN (Pradaxa®) Substrat P-gp | RIVAROXABAN (Xarelto®) Substrat CYP3A4/P-gp | APIXABAN (Eliquis®) Substrat CYP3A4/P-gp |
|---|---|---|--|
| INDUCTEURS DU CYP3A4 et/ou P-GP | Diminution de la biodisponibilité orale Augmentation de la clairance biliaire => RISQUE DE THROMBOSES | | |
| Rifampicine | A éviter +++ | Précautions d'emplois +++ | |
| Millepertuis | A éviter +++ | Précautions d'emplois +++ | |
| Carbamazépine, Phénytoïne, phénobarbital, oxcarbazépine, primidone | A éviter +++ | Précautions d'emplois +++ | |
| Corticoïdes: prednisone à forte dose, dexaméthasone > 20 mg | Précautions d'emplois +++ | Précautions d'emplois +++ | |
| Antagoniste des récepteurs à l'endothéline 1: Bosentan | Précautions d'emplois +++ | Précautions d'emplois +++ | |

Les inhibiteurs enzymatiques

- ✓ Risque de surdosage par diminution de leur élimination
- ✓ À l'inverse, l'arrêt de l'inhibiteur expose à une moindre efficacité, l'élimination du médicament redevenant plus rapide.
- ✓ **Effet immédiat à l'introduction de l'inhibiteur**
- ✓ **Effet persistant possible à l'arrêt de l' inhibiteur**
Si l'inhibiteur présente une demi-vie d'élimination longue (ex :Amiodarone)

| | DABIGATRAN (Pradaxa®) Substrat P-gp | RIVAROXABAN (Xarelto®) Substrat CYP3A4/P-gp | APIXABAN (Eliquis®) Substrat CYP3A4/P-gp |
|--|--|--|--|
| INHIBITEURS DU CYP3A4 et/ou P-GP | Augmentation de la biodisponibilité orale Diminution de la clairance biliaire => RISQUE HÉMORRAGIQUE DES NACOS | | |
| Antifongiques azolés: <u>ketoconazole</u> , voriconazole, itraconazole, posaconazole | Contre-indiqués +++ ↗↗ du risque hémorragique (AUC x 2.5) | Contre-indiqués +++ ↗↗ du risque hémorragique (AUC x 2.5) | |
| Immunosuppresseur : tacrolimus et ciclosporine | Contre-indiqués +++ ↗↗ du risque hémorragique (AUC x 2.5) | Précautions d'emplois +++ | |
| TOUS les inhibiteurs de protéases du VIH | Contre-indiqués+++ ↗↗ du risque hémorragique | Contre-indiqués +++ ↗↗ du risque hémorragique | |
| Amiodarone, <u>dronedarone</u> | Précautions d'emplois +++ (AUC x 1.6- x2) ↗↗ du risque hémorragique (adaptation posologie) | Précautions d'emplois +++ (AUC x 1.6) ↗↗ du risque hémorragique (adaptation posologie) | |
| Inhibiteurs calciques: <u>vérapamil</u> , diltiazem | Précautions d'emplois +++ (AUC x 1.6-x2) ↗ du risque hémorragique (adaptation posologie ou décaler l'inhibiteur calcique de 2h) | Précautions d'emplois +++ (AUC x 1.6-x2) ↗ du risque hémorragique (adaptation posologie) | |
| Quinidine | Précautions d'emplois +++ (AUC x 1.5) ↗ du risque hémorragique (adaptation posologie) | Précautions d'emplois +++ (AUC x 1.6-x2) ↗ du risque hémorragique (adaptation posologie) | |
| Macrolides (erythromycine, clarythromycine) | Surveillance +++ (AUC x 1.2) | Surveillance +++ (AUC x 1.2) | |

**INTERACTIONS
MEDICAMENTEUSES
PHARMACODYNAMIQUES**

MAJORATION DU RISQUE HEMORRAGIQUE

| Co-Traitement | Contre indiqué | Précaution d'emploi |
|--|---------------------------------------|--|
| Aspirine à doses anti-inflammatoires ou à doses antipyrétiques ou antalgiques | Si antécédent d'ulcère gastro-duodéal | Oui, en l'absence d'ulcère gastro-duodéal |
| Antiagrégant plaquettaire | Non | Oui |
| AINS | Avec la phenylbutazone | Pour les autres en raison de l'agression de la muqueuse intestinale |
| Glucocorticoides | Non | Oui en raison de la fragilité vasculaire et de la muqueuse digestive, impact sur les facteurs de coagulation |
| HBPM | Non | Oui |
| Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) | Non | Oui |

CONCLUSIONS

La facilité de prescription, de prise et d'utilisation des NACOs, aussi bien pour le médecin que pour le patient (une prise quotidienne pour les «xabans», absence de suivi biologique nécessaire pour tous)

- **ne doit pas faire oublier l'existence d'interactions médicamenteuses**
- **nécessite** de la part du prescripteur, **une attention particulière** en cas de **traitements** simultanément **associés**, notamment chez le **sujet âgé**, pouvant entraîner un risque accru d'hémorragie, ou inversement un risque d'inefficacité qu'il est difficile d'anticiper, notamment en raison de l'absence de biomarqueur clinique de surveillance



Mesure de l'activité anticoagulante

Quels tests ?

- **Tests globaux : TCa, TP, Temps de thrombine...**

- Disponibles dans tous les laboratoires, réalisation facile, peu couteux
- Peu spécifiques, pas toujours correles avec les concentrations plasmatiques (concentrations elevees)

- **Tests ciblés : anti-Xa, anti-IIa**

- Spécifiques, moins de variabilité/tests globaux
- Bonne corrélation avec concentrations plasmatiques
- Kits et plasmas calibrés commercialisés pour rivaroxaban et dabigatran
- Disponibilités dans les laboratoires??

Mesure de l'activité anticoagulante : interprétation

- « Index thérapeutique optimal » à déterminer pour chaque molécule et chaque indication.

Dabigatran (Pradaxa[®])

Dose de 220 mg en une fois
prophylaxie de la MTVE

moyenne (25^{ème} – 75^{ème} percentiles)

| | |
|-----------------------|------------------------------------|
| C _{max} (2h) | C _{min} (24h après prise) |
| 70,8 (35-162) | 22 (13-36) |

Rivaroxaban (Xarelto[®])

Dose de 10 mg en une fois
prophylaxie de la MTVE

moyenne (5^{ème} – 95^{ème} percentiles)

| | |
|-----------------------|------------------------------------|
| C _{max} (2h) | C _{min} (24h après prise) |
| 125 (91-195) | 9 (1-138) |

Dose de 150 mg en deux fois

FA

moyenne (25^{ème} – 75^{ème} percentiles)

| | |
|-----------------------|------------------------------------|
| C _{max} (2h) | C _{min} (12h après prise) |
| 175 (117-275) | 91 (81-143) |

Dose de 20 mg en une fois

FA

moyenne (5^{ème} – 95^{ème} percentiles)

| | |
|-----------------------|------------------------------------|
| C _{max} (2h) | C _{min} (12h après prise) |
| 240 (160-400) | 20 (4-200) |

Et l'avenir?

- Antidotes spécifiques

- Pour neutraliser le Dabigatran:

AC monoclonal humanisé (aDabi-Fab) *F.Schiele et al, Blood 2013,121,3554-3562*

- Pour neutraliser les anti-Xa :

F Xa modifié *(G.Lu et al, Nature Medicine ,2013 Apr;19(4):446-51.)*