



Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche
et d'Enseignement Supérieur

Pharmacologie des « nouveaux » anticoagulants oraux

Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban...

Pr D. DEPLANQUE

Département de Pharmacologie médicale - EA 1046 et CIC 9301 INSERM-CHRU,
Institut de Médecine Prédictive et de Recherche Thérapeutique,
Université de Lille 2 et CHRU de Lille.

Liens d'intérêt :

Déplacements, réunions, expertises, conférences : Almirall, Boeringer-Ingelheim, BMS, GSK, MSD, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis
Investigateur pour la plupart des essais en cours au CIC 9301 (tous les industriels ou presque du médicament et des DM)

Un petit quizz....

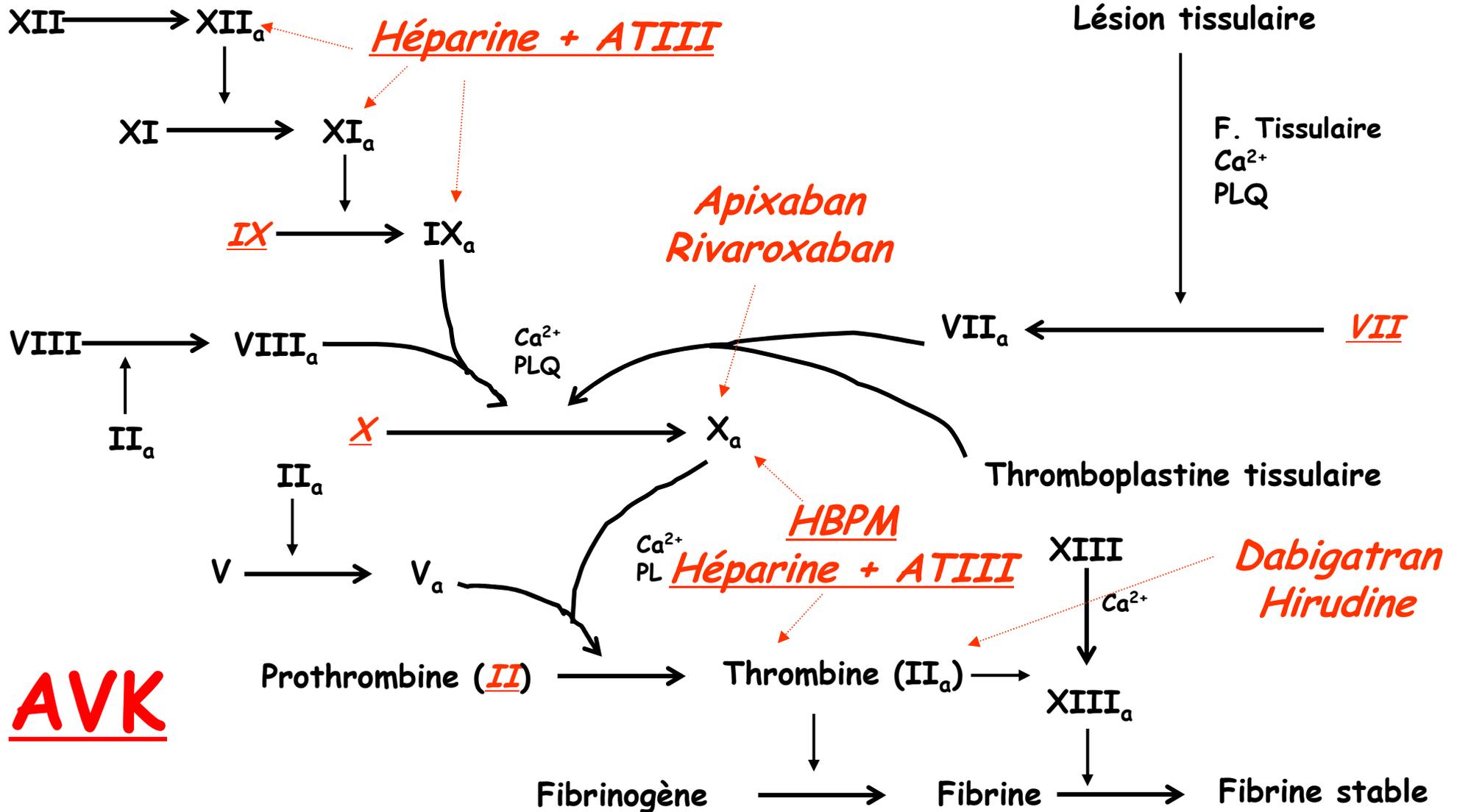
Mécanismes d'action des anticoagulants oraux ?

- Inhibition de la synthèse de la vitamine K
- Inhibition directe de la thrombine
- Inhibition indirecte du facteur Xa
- Inhibition directe du facteur Xa et de la thrombine
- Antagonisme des récepteurs GP IIb-IIIa

Cibles des anticoagulants

Voie intrinsèque

Voie extrinsèque



Principales caractéristiques des NACOs

	Dabigatran etexilate	Apixaban	Rivaroxaban
Coagulation target	Thrombin	Factor Xa	Factor Xa
Prodrug	Yes	No	No
Bioavailability	6%	60%	66%
Plasma protein binding	35%	87%	95%
Dosing in atrial fibrillation	110 mg twice a day or 150 mg twice a day	5 mg twice a day	20 mg once a day
Onset of action	0.5-2 h	3-4 h	3-4 h
Duration of peak plasma concentration	0.5-2 h	3-4 h	2.5-4 h
Half-life*	12-14 h	12 h	7-11 h
Renal clearance	80%	25%	66% (half unchanged, half inactive metabolites)
Routine monitoring	No	No	No
Drug interactions	P-glycoprotein inhibitor†	P-glycoprotein inhibitor†; CYP3A4‡	P-glycoprotein inhibitors†; CYP3A4‡

* In patients with normal renal function. †P-glycoprotein inhibitors include azole antifungals (eg, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) and protease inhibitors (eg, ritonavir). ‡Cytochrome p450 isoenzyme inhibitors include azole antifungals, protease inhibitors (eg, atazanavir), and macrolide antibiotics (eg, clarithromycin).

AVK versus autres anticoagulants oraux

- **Anti-vitamine K = complexité ?**
 - Mécanisme d'action complexe, durée prolongée
 - Variabilité intra- et inter-individuelle +++
 - Index thérapeutique étroit
 - = Nécessité d'un suivi biologique attentif (INR)
- **Autres anticoagulants oraux = simplicité ?**
 - Action directe et durée courte
 - Variabilité intra- et inter-individuelle +++
 - Index thérapeutique large
 - = Pas de suivi biologique (pas de tests fiables en routine...)

Facteurs de variabilité

	AVK	NACO
• Polymorphisme +++ :	VKORCI CYP 2C9 – 4F2	CES I P-gp
• Physiopathologie :	âge, rein...	âge, rein...
• Interactions méd ^{teuses} +++ :	vit. K CYP 2C9	P-gp CYP 3A

VKORCI : vit KO réductase, CYP : cytochrome, CES I : carboxylesterase I, P-gp : P-glycoprotéine

Précaution d'emploi ou contre-indication

Principaux éléments qui affectent le risque hémorragique

- L'âge > 75-80 ans
- Faible poids corporel (< 50 kg)
- Insuffisance rénale (clairance < 30 ml/min, Cockcroft)
- Insuffisance hépatique
- Interactions médicamenteuses

Fonction rénale : à surveiller de près...

Insuffisance rénale	Clairance	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	HPBM
	> 80 ml/min				
Légère	50-80 ml/min				
Modérée	30-50 ml/min	↓ 150 mg/j			
Sévère	15-29 ml/min				
Terminale	<15 ml/min				

Interactions médicamenteuses (1)

- Impact important du 3A4 et de la PGP
 - De nombreux médicaments sont à la fois inducteurs/inhibiteurs du 3A4 et substrats de la PGP
 - Un nombre très élevé d'interactions potentielles
- Toutes n'ont cependant pas la même importance...
 - Inhibition enzymatique = phénomène immédiat +++
 - Induction enzymatique = phénomène avec inertie
 - Impacts variables sur la quantité d'anticoagulant circulant
- Principe de précaution

Ce qui est valable pour 1 des « NACO » doit être considéré comme valable pour les autres...

Interactions médicamenteuses (2)

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
acide valproïque										éthinyloestradiol											montéloukast									
<u>amiodarone</u>										étravirine											natéglidine									
ananas										felbamate											néfazodone									
<u>atazanavir</u>										flécaïnide											<u>nelfinavir</u>									
bortézomib										fluconazole											nifédipine									
bupropion										fluoxétine											nilotinib									
célécoxib										fluvastatine											nitrendipine									
chardon marie (silibinine)										fluvoxamine											norfloxacine									
chloroquine										fosamprénavir											oméprazole									
chlorpromazine										géfitinib											pantoprazole									
<u>ciclosporine</u>										gemfibrozil											paroxétine									
cimétidine										gestodène											prasugrel									
ciprofloxacine										grapefruit, orange de Seville											prométhazine									
citalopram										halopéridol											propafénone									
<u>clarithromycine</u>										imatinib											quétiapine									
clomipramine										indinavir											quinidine									
clopidogrel										irbésartan											réboxétine									
curcuma										isoniazide											réglisse									
darunavir										<u>itraconazole</u>											nispéridone									
dasatinib										<u>kétoconazole</u>											<u>ritonavir</u>									
désogestrel										lansoprazole											roxithromycine									
dihydralazine										lévomépromazine											saquinavir									
<u>diltiazem</u>										lopinavir											sertaline									
diphénhydramine										losartan											simvastatine									
dipyridamole										luméfantrine											sorafénib									
disulfirame										méthadone											sulphaméthoxazole									
doxycycline										méthylprednisolone											terbinafine									
dronédarone										métoclopramide											topiramate									
duloxétine										métronidazole											venlafaxine									
efavirenz										miconazole											<u>vérapamil</u>									
erlotinib										moclobémide											vinblastine									
<u>érythromycine</u>										modafinil											voriconazole									
ésoméprazole																					zafirlukast									

D'après un document élaboré par le Pr Mismetti

Interactions médicamenteuses (3)

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
bosentan										isoniazide											oxcarbazépine									
<u>carbamazépine</u>										lansoprazole											phénobarbital									
cyclophosphamide										légumes (chou, brocoli)											phénytoïne									
dexaméthasone										méprobamate											primidone									
efavirenz										métamizole											rifabutine									
éthanol										<u>millepertuis</u>										<u>rifampicine</u>										
étravirine										modafinil											ritonavir									
felbamate										névirapine											tabac (goudrons)									
ifosfamide										oméprazole											topiramate									

D'après un document élaboré par le Pr Mismetti

- De nombreuses limites aux études d'interactions
 - Type population étudiée : sujets sains, malades sélectionnés
 - Posologies, administrations uniques ou répétées
 - Interactions multiples : 40% patients de plus de 75 ans avec FA ont au moins 1 inhibiteur/inducteur 3A4/PGP

Interactions médicamenteuses (4)

Mécanisme ou cible	Risque d'hémorragie	Risque de thrombose
P-gp et 3A4*	<u>Inhibiteurs significatifs</u> –Antimycotiques azolés : Itraconazole Kétoconazole Voriconazole Posaconazole –Antiprotéases : Ritonavir... <u>Inhibiteurs intermédiaires (P-gp)</u> Certains AINS comme le naproxène (attention à l'automédication)	<u>Inducteurs significatifs</u> Rifampicine Carbamazépine Phénytoïne Phénobarbital Fosphénytoïne Primidone Millepertuis
Cibles de la coagulation, de la thromolyse, ou de l'agrégation plaquettaire.	Les autres anticoagulants Tous les antiplaquettaires Les thrombolytiques.	

Interactions à retenir particulièrement pour le dabigatran

Anti-arythmiques (amiodarone, dronédarone, quinidine, vérapamil) = inhibition P-gp
 Médicaments de la transplantation (tacrolimus, ciclosporine)

Anti-arythmiques et dabigatran

Anti-arythmiques	Conséquences	Effet sur ASC*
Dronedarone	Contre-indication	↗ ≥ 100 %
Verapamil	Réduction posologique	↗ ≈ 75 %
Amiodarone + 1FDR**	Réduction posologique	?
Amiodarone	Précaution d'emploi	↗ ≈ 50%
β-bloquants / digoxine	Sans effet	-

* Aire sous la courbe

** âge > 75 ans, Clairance créatinine < 50 ml/mn

Autres médicaments ou situations

Autres inhibiteurs	Conséquences	Effet sur ASC*
Anti-protéases Azolés Tacrolimus Ciclosporine	Contre-indication	↗ ≥ 100 %
Inducteurs	Conséquences	
Rifampicine...	précautions	↘ 100 %

Un suivi thérapeutique difficile...

	Dabigatran (anti-IIa directs)	Rivaroxaban/apixaban (anti-Xa directs)
Tests semi-globaux modifiés par les NOAC mais non utilisables		
TP*	+	+ / +++ selon les réactifs
TCA*	++	+
Temps de thrombine	+++	+
Tests semi-globaux utilisables pour la surveillance des NOAC		
Temps d'écarine (stago)	+++	Non approprié
Temps de thrombine modifié	+++	Non approprié
Hemoclot	+++	
Test spécifiques utilisables pour la surveillance des NOAC		
Anti-Xa	Non approprié	+++
Anti-IIa	+++	Non approprié

Absence d'antidote spécifique en cas d'hémorragie sévère

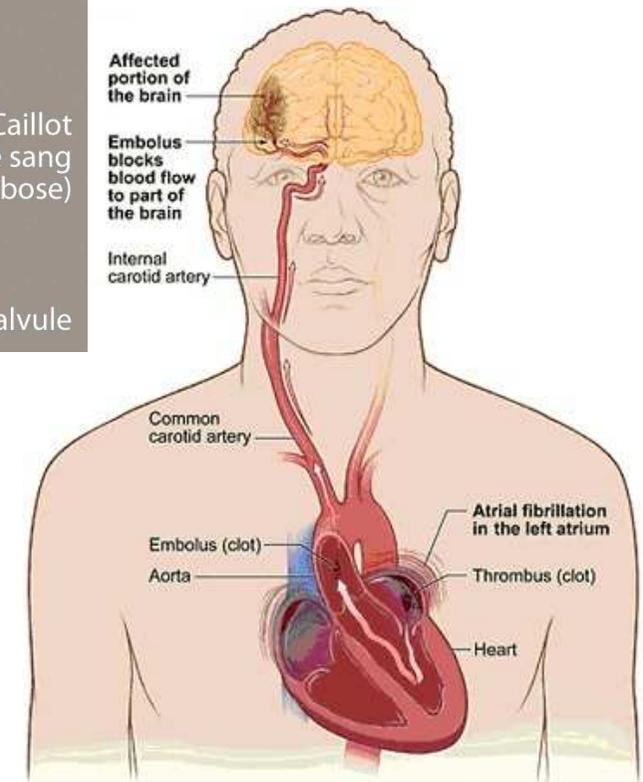
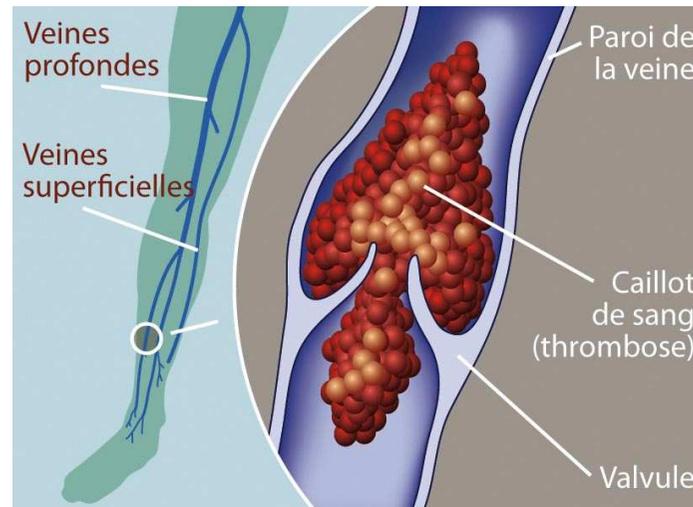
Principaux cadres d'utilisation des anticoagulants oraux

- **Maladie thromboembolique veineuse (MTEV)**

- **Prévention I et II**
- **Traitement curatif**

- **Fibrillation atriale**

- **Prévention des infarctus cérébraux et des embolies systémiques**



AMM en chirurgie orthopédique (1)

- **Indication commune apixaban, dabigatran, rivaroxaban**
Prévention primaire des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse de hanche ou de genou
- **Indication particulière pour le rivaroxaban**
Traitement de la TVP et prévention des récives sous forme de TVP ou d'embolie pulmonaire suite TVP aiguë

AMM en chirurgie orthopédique (2)

- **Apixaban**

- 2,5 mg x 2 par jour à 12h d'intervalle (pas d'ajustement posologique)
- 1^{ière} dose 12 à 24 heures après l'intervention (pas interaction repas)
- Durée : Hanche 32 à 38 jours - Genou 10 à 14 jours

- **Dabigatran**

- 110 mg x 2 par jour en 1 prise (75 mg x 2 si risque hémorragique)
- 1^{ière} gélule à administrer 1 à 4 h après intervention
- Durée : Hanche 28 à 35 j - Genou 10 j

- **Rivaroxaban**

- 10 mg par jour en prévention primaire
- 20 mg par jour en « curatif » ou prévention secondaire (10 mg si risque hémorragique)
- Début du traitement 6 à 10 h après l'intervention
- Durée : Hanche 5 semaines - Genou 2 semaines

AMM dans la fibrillation atriale

Prévention AVC et embolie systémique chez patient adulte avec FA non valvulaire associée à 1 ou plusieurs facteurs de risque

- **Apixaban (AMM européenne)**
 - 5 mg x 2 par jour
 - 2,5 mg x 2 par jour si risque hémorragique identifié
- **Dabigatran**
 - 150 mg x 2 par jour
 - 110 mg x 2 par jour si risque hémorragique identifié
- **Rivaroxaban**
 - 20 mg par jour
 - 15 mg par jour si risque hémorragique identifié

Score de risque hémorragique

Score Has Bled

Caractéristique	Points
Hypertension	1
Anomalie de la fonction rénale ou hépatique	1 pour chacun
AVC	1
Hémorragie	1
INR instables	1
Âge > 65 ans	1
Drogues ou alcool	1 ou 2
Score maximum	9

Adaptation posologique si score ≥ 3

Conclusion

- Palette élargie de traitements anticoagulants oraux
- Évaluation balance bénéfique / risque (thrombose / hémorragie)
- Nécessité de se conformer aux AMM (problème du genou)
- Schémas posologiques et rythmes d'administration différents
- Prudence voire contre-indication si :
 - Sujet âgé et/ou « faible » poids
 - Clairance rénale < 30 ml/min ou insuffisance hépatique
 - Interactions médicamenteuses (hiérarchisation des risques)
- Pas de test biologique pertinent ni d'antidote

Un petit quizz....

Mécanismes d'action des anticoagulants oraux ?

- Inhibition de la synthèse de la vitamine K
- Inhibition directe de la thrombine
- Inhibition indirecte du facteur Xa
- Inhibition directe du facteur Xa et de la thrombine
- Antagonisme des récepteurs GP IIb-IIIa

AVK : mécanisme d'action

