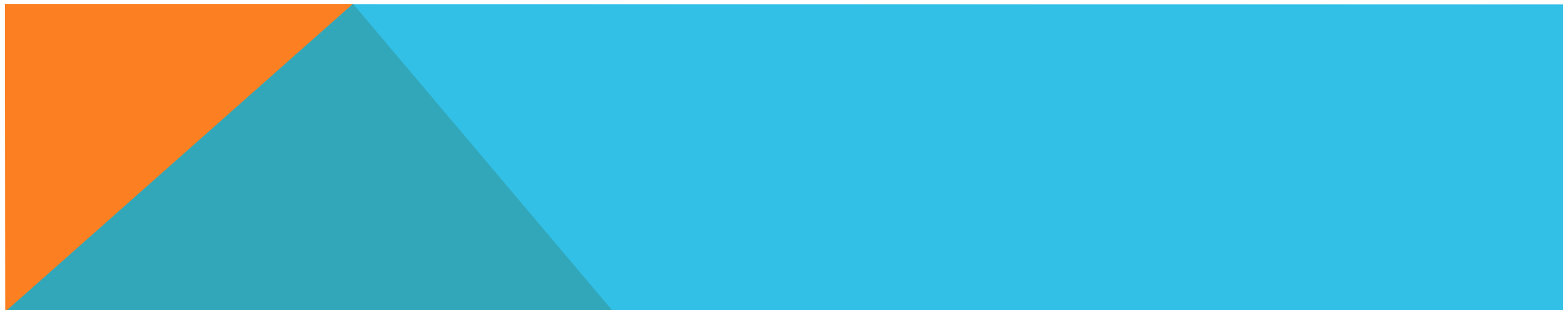
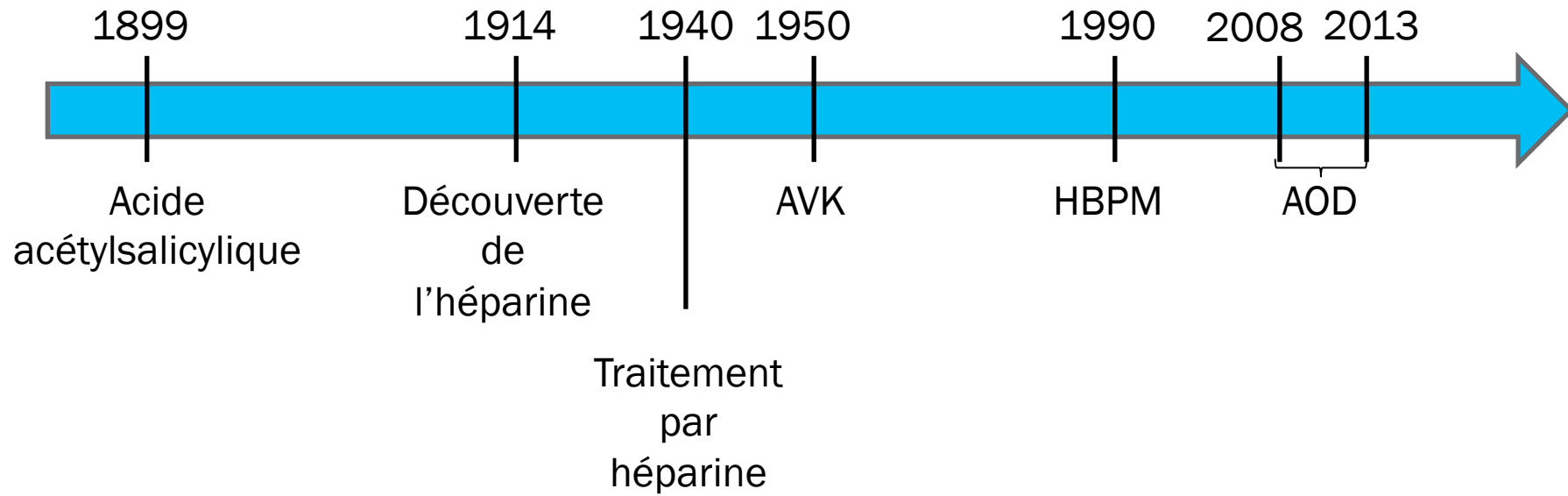


COMPARAISON DES PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DES AGONISTES DE LA VITAMINE K ET DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

LÉA HAMEL SÉNÉCAL
INTERNE PHARMACIE CHU CAEN

CHRONOLOGIE



ANTICOAGULANT IDÉAL ?

ACTIF par VOIE ORALE/ EFFICACITÉ

POSOLOGIE FIXE

DELAI D'ACTION RAPIDE / REVERSIBILITE RAPIDE

INDEX THERAPEUTIQUE LARGE

Absence D'INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES et ALIMENTAIRES

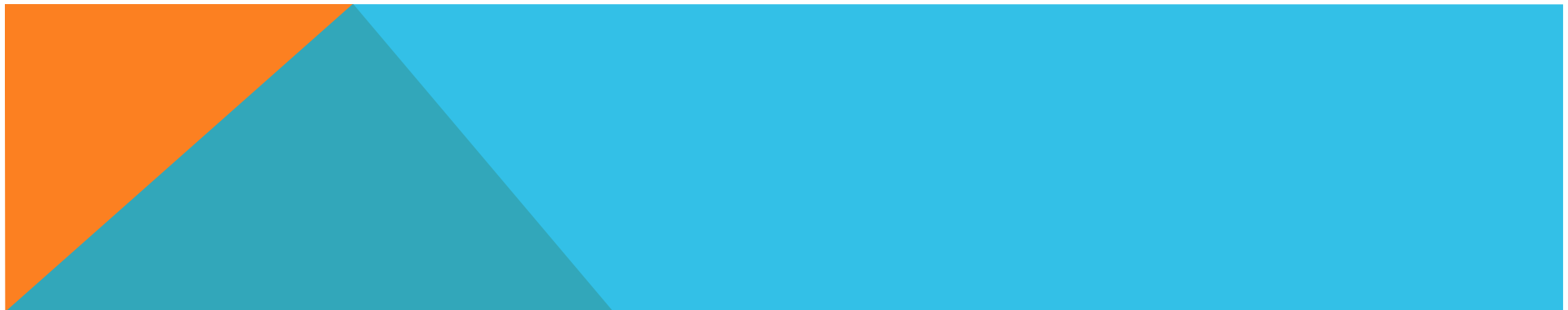
Absence de VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE déterminant la PHARMACODYNAMIQUE/PHARMACOCINETIQUE

Aucune SURVEILLANCE BIOLOGIQUE avec possibilité d'estimer rapidement l'exposition par examen biologique

Risque HÉMORRAGIQUE faible / existence d'ANTIDOTE

Vitesse d'élimination indépendante de la fonction RÉNALE et HÉPATIQUE

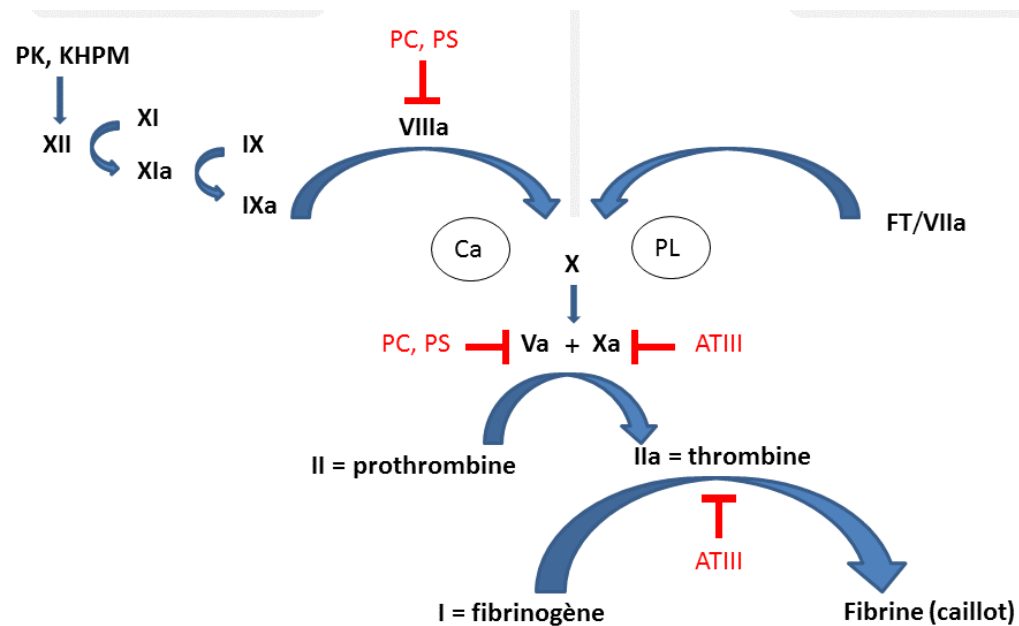
COÛT ACCEPTABLE



RAPPEL : LA CASCADE DE LA COAGULATION

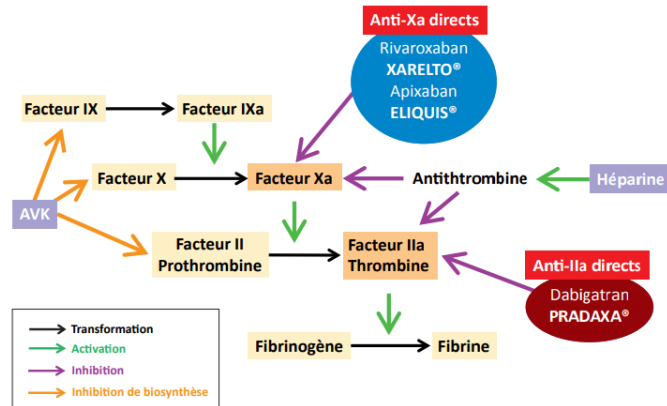
Voie intrinsèque
TCA

Voie extrinsèque
TP



PK = prékallikrein, KHPM = killinogène de haut poids moléculaire, FT = facteur tissulaire, PC = protéine C, PS = protéine S, ATIII = antithrombine III, Ca = ions calcium, PL = phospholipides, FT = facteur tissulaire

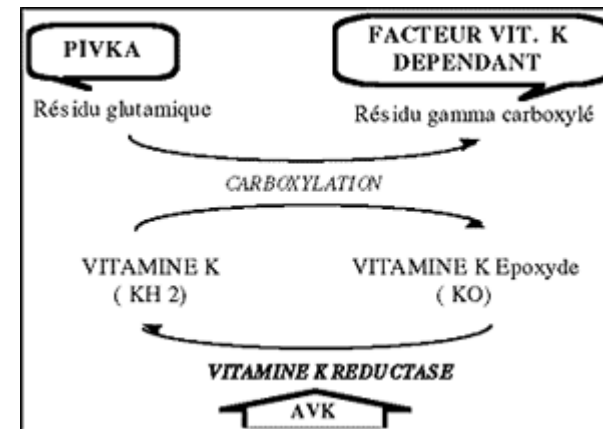
MÉCANISME D'ACTION



Faure et al "Les anticoagulants oraux directs ou AOD." *Actualités Pharmaceutiques* 53.541 (2014): 1-10.

AOD

- Inhibiteur directs facteurs de la coagulation



Belleville, Tiphaine, et al. "Surveillance biologique des antagonistes de la vitamine K chez le patient âgé." *Annales de Biologie Clinique*. Vol. 72. No. 2. 2014.

AVK

- Blocage de la synthèse des facteurs vitamine K dépendants
- Vitamine K (sous forme activée) = un cofacteur de la γ carboxylase hépatique
- Gamma carboxylation nécessaire à la synthèse du facteur II, VII, IX, X et de la protéine C et S.

CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Warfarine	Fluindione	Acénocoumarol
Biodisponibilité	6,5%	66-100 %	50 %	≈ 100 %	≈ 100 %	≈ 100 %
Liaison aux protéines	35 %	95 %	87 %	97 %	97 %	> 95 %
Prodrogue	oui	non	non	non	non	Non
T _{max}	2 h	2-4 h	3-4h	36-72 h	36-72 h	36-72 h
Elimination rénale	80 %	66 % (33% inchangé)	27 %	oui	oui	Oui (métabolites)
Demi-vie	12-17 h	9-13 h	8-15 h	35-45 h	30 h	8-9 h
Voie métabolique	P-gp	CYP-3A4 CYP 2J2 P-gp	CYP-3A4/ 5 P-gp	CYP 2B6 CYP 2C9 +++ CYP 2C19 CYP 3A4/5	CYP 2C9 CYP 1A2	CYP 2C9 +++ CYP 1A2 CYP 2C19



INDICATIONS/POSOLOGIES

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Warfarine	Fluindione	Acénocoumarol
Prévention des évènements thromboemboliques veineux après PTH/PTG	220 mg * 1 / jour (RE-NOVATE RE-MODEL)	10 mg * 1 / jour (RECORD)	2,5 mg * 2 / jour (ADVANCE)	INR Cible = 2-3		
Traitement des TVP et EP / prévention des récurrences sous forme de TV et EP	150 mg * 2 / jour (RE-COVER RE-SONATE)	15 mg * 2 / jour (3 semaines) puis 20 mg/jour (EINSTEIN)	10 mg * 2 / jour (1 semaine) puis 5 mg * 2/jour (AMPLIFY)	INR Cible = 2-3		
Prévention AVC et embolies systémiques en cas de FA non valvulaire	150 mg * 2 / jour Ou 110 mg * 2 / jour (RELY)	20 mg * 1 / jour (ROCKET-AF)	5 mg * 2 / jour (ARISTOTLES /AVERROES)	INR Cible = 2-3		
Valvulopathies mitrales	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	INR cible Prothèse mécanique (mitrale/valvulaire) = 3-4,5 Prothèse mécanique tricuspide/biologique = 2-3		
Infarctus du myocarde	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	INR Cible = 2-3		

CONTRE-INDICATIONS

Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Warfarine	Fluindione	Acénocoumarol
Contre indiqué si DFG < 30 mL/min	Non recommandé si DFG < 15 mL/min		Déconseillé en cas d'insuffisance rénale sévère		
IH sévère	Atteinte hépatique associée à une coagulopathie		IH sévère/ Hypoprotidémie		
Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant					



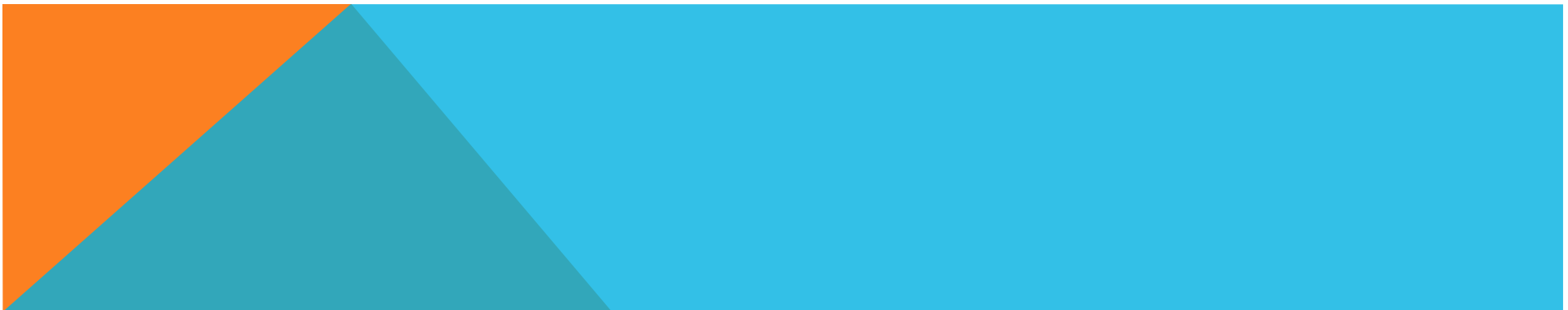
PHARMACOCINÉTIQUE/DEMI-VIE

AOD

- Action ciblée = inhibition directe de la thrombine (facteur IIa) ou le facteur Xa
- Action rapide : effet anticoagulant immédiat -> délai d'action de 2 à 4 h
- Durée d'action plus courte que les AVK (demi-vie : 8 à 15 h).
- Effet anticoagulant des AOD diminue rapidement après arrêt du traitement (demi-vie : huit à quinze heures).

AVK


- Réduction de la synthèse d'un ensemble de facteurs de la coagulation
- action lente : effet anticoagulant lent -> nécessité anticoagulation par héparine en
- Durée d'action longue
- arrêt longtemps avant chirurgie programmée
- Si chirurgie urgente nécessité injection PPSB



VARIABILITÉ INDIVIDUELLE DE L'EFFET DOSE-RÉPONSE

AOD :


- Pharmacogénétique : P-gp (codé par gène ABCB1*), CYP3A4
- Interactions médicamenteuses : P-gp, CYP 3A4
- Fonction rénale, fonction hépatique

 40% de pop > 75 ans au moins 1 P-gp ou CYP 3A4 inhibiteur**

Evaluation exposition, valeur biologique?

AVK :

- Âge, comorbidités, pathologies intercurrentes aiguës
- interactions médicamenteuses (CYP 1A2, CYP 2C9)
- Pharmacogénétique (VKORC1 ***, CYP1A2, CYP2C9)
- Interactions alimentaires
- Fonction rénale

 grande variabilité intra et inter individuelle : suivi par INR, index thérapeutique étroit+++

*Gouin-Thibault, I., et al. "Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin." *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 15.2 (2017): 273-283.

**Jungbauer, L., et al. "The frequency of prescription of P-glycoprotein-affecting drugs in atrial fibrillation." *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 8.9 (2010): 2069-2070.

***Verstuyft, Céline, et al. "A pharmacokinetic-pharmacodynamic model for predicting the impact of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on fluindione and acenocoumarol during induction therapy." *Clinical pharmacokinetics* 51.1 (2012): 41-53.

CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL

Beaucoup de patients traités = IR

- Patient à plus haut risque embolique
- Patient à plus haut risque hémorragique

AVK

- Néphrotoxicité
- Risques calcifications vasculaires *
- Prélèvements sanguins fréquents altération capital veineux

AOD : bonne alternative?

- Efficacité et tolérance en faveur des AOD chez l'IR selon une méta-analyse**
- Elimination rénale significative : adaptation posologique nécessaire

* Bennis, Youssef, et al. "Les calcifications vasculaires sous anti-vitamines K: un effet indésirable méconnu." *Thérapie* 71.4 (2016): 355-363.

**MUNOZ, Freddy Del-Carpio, GHARACHOLOU, S. Michael, MUNGER, Thomas M., et al. Meta-analysis of renal function on the safety and efficacy of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*, 2016, vol. 117, no 1, p. 69-75.

ETUDE DE DÉVELOPPEMENT CHEZ L'IR

Apixaban :

- ✓ réduction de la dose si deux critères (âge créatinémie et poids) (AMPLIFY, AVERROES, ARISTOTLE)

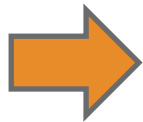
-> mauvais critères !

Dabigatran :

- ✓ pas de réduction de dose (RELY, RECOVER & RESONATE)

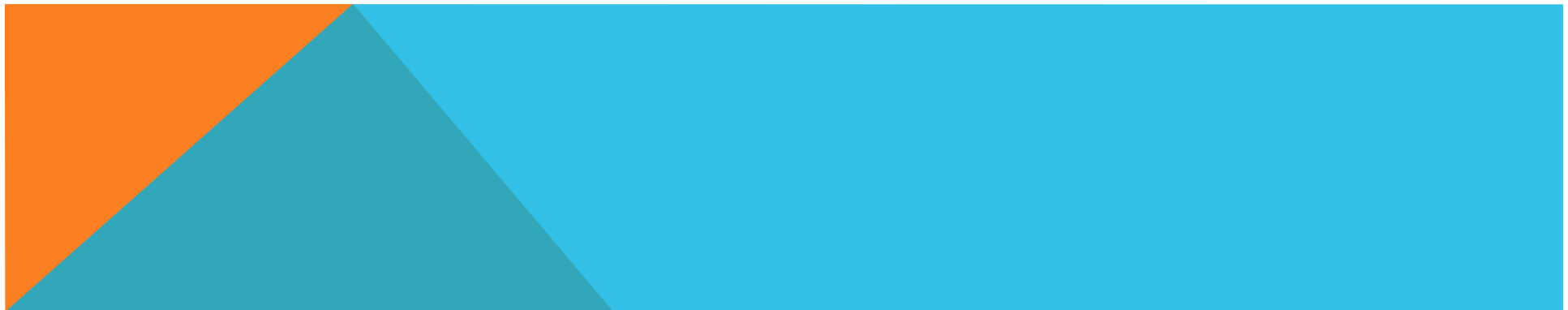
Rivaroxaban :

- ✓ Exclusion avec CG < 30 mL/min (RECORD & EINSTEIN, ROCKET AF)
- ✓ Adaptation dose si CG 30-50 (ROCKET AF)



Nécessité réalisation d'études spécifiques avec méthodologie adaptée

Rivaroxaban = données les plus robustes notamment chez IR avec CG = 30-49 mL/min



CHEZ LE PATIENT ÂGÉ

- Diminution fonction rénale
 - Troubles cognitifs : observance +++
 - Co médicaments
 - 50% des sujets âgés avec TTR < 60 %*
 - Chute
-
- ✓ Evaluer fonction hépatique
 - ✓ Evaluer fonction rénale à réévaluer pendant le traitement
 - ✓ NFS : hémoglobine de base à réévaluer pendant le traitement

AVK première
cause de
iatrogénie
chez les sujets
âgés***

AOD vs AVK :

- Pas d'interaction avec l'âge quelque soit en termes d'événements thrombotiques ou hémorragiques**

* Plichart, Matthieu, et al. "Use of vitamin K antagonist therapy in geriatrics: a French national survey from the French Society of Geriatrics and Gerontology (SFGG)." *Drugs & aging* 30.12 (2013): 1019-1028.

**Ruff, Christian T., et al. "Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials." *The Lancet* 383.9921 (2014): 955-962.

***Budnitz, Daniel S., et al. "Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans." *New England Journal of Medicine* 365.21 (2011): 2002-2012.

RISQUE HEMORRAGIQUE

AOD

AVK

Pas de différence entre les deux classes en termes de morbidimortalité démontrée*

Accidents hémorragiques EIM grave le plus fréquent > 65 ans*

Hémorragies digestives+++**



Hémorragies cérébrales+++***



PgP
protection

Saignements musculaires?

Antidote ? Oui faux débat

*Kanagaratnam, Lukshe, et al. "Les effets indésirables médicamenteux graves et leur évitabilité chez des sujets âgés de plus de 65 ans." *Thérapie* 70.5 (2015): 477-484.

*CLÉMENÇOT, A., DARMIAN, J., BOLLAERT, P.-E., et al. Les complications hémorragiques sous anticoagulants oraux au service des urgences. *Journal Européen des Urgences et de Réanimation*, 2017.

**Holster, I. Lisanne, et al. "New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis." *Gastroenterology* 145.1 (2013): 105-112.

***Connolly, Ben J., Lesly A. Pearce, and Robert G. Hart. "Vitamin K Antagonists and Risk of Subdural Hematoma." *Stroke* 45.6 (2014): 1672-1678.

**BECATTINI, Cecilia, FRANCO, Laura, BEYER-WESTENDORF, Jan, et al. Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real-life. *International journal of cardiology*, 2017, vol. 227, p. 261-266.

****Montastruc, J. L., et al. "Hemorrhagic effects of oral anticoagulants: a comparative study between vitamin K antagonists (VKA) and direct oral anticoagulants (DOA)." *European journal of clinical pharmacology* 71.10 (2015): 1283-1284.

CONCLUSION

AOD

Avantages :

- Prise journalière standardisée
- Pas d'interactions alimentaires
- Pas de surveillance biologique
- Large fenêtre thérapeutique
- Action rapide

Limites :

- Plus d'études nécessaires chez l'IR
- Coût élevé
- Evaluation exposition ?

AVK

Avantages :

- Moins cher que les AOD (5 à 10 fois)
- Pas de confusion dans les doses car adaptation à la biologie

Limites :

- Variation génétique métabolisme
- Interactions alimentaires/ médicamenteuses
- Marge thérapeutique étroite

Interaction médicamenteuses , élimination rénale et hépatique...

