

MISE AU POINT Thérapeutique

Quels sont les facteurs (alimentaires, génétiques, fonction rénale...) influant sur l'effet des anticoagulants?

RÉSUMÉ : La gestion du traitement anticoagulant nécessite une appréciation permanente de la balance bénéfique/risque. La prise concomitante de médicaments mais aussi certaines caractéristiques phénotypiques rendent compte d'un déséquilibre de cette balance.

Le praticien doit connaître les situations cliniques et les facteurs externes (médicamenteux ou non) qui modifient l'efficacité des anticoagulants oraux (AVK ou anticoagulants directs).

Le *monitoring* de l'INR indispensable pour adapter les doses d'AVK, un suivi rapproché des patients et l'arrêt de l'exposition à des facteurs de risque permettront de garantir la protection anti-ischémique et d'éviter le risque hémorragique ou thrombotique.



→ **A. PATHAK¹, V. SIGURET²,
F. DESPAS¹, P. LEGER³,
B. HONTON³, M.A. LORIOT⁴**

¹ Service de Pharmacologie clinique, Fédération des Services de Cardiologie, Faculté de Médecine, CHU, TOULOUSE.

² Service d'Hématologie, Hôpital européen Georges-Pompidou, PARIS.

³ Clinique Pasteur, TOULOUSE.

⁴ Service de Biochimie, UF Pharmacogénétique et Oncologie moléculaire, Hôpital européen Georges-Pompidou, PARIS.

Tous les anticoagulants comportent un risque hémorragique. Cela est connu depuis très longtemps pour les antivitamines K qui ont une marge thérapeutique considérée comme étroite. Un grand nombre de facteurs sont désormais connus pour influencer les concentrations plasmatiques des anticoagulants ou la cible pharmacologique, qu'ils soient médicamenteux (interactions médicamenteuses) ou non (génétique, alimentation). La connaissance de ces facteurs est d'importance pour réduire la grande variabilité intra- et interindividuelle de la réponse au traitement avec les anticoagulants.

Quels sont les facteurs qui influencent la réponse aux AVK?

La variabilité de la réponse est en partie expliquée par des facteurs non génétiques (comorbidités, facteurs démographiques et environnementaux),

mais une part importante de la variabilité est expliquée par des facteurs génétiques.

1. Facteurs non génétiques

L'âge, le poids et l'indice de masse corporelle influencent la dose à l'équilibre. Les sujets âgés, requièrent des doses plus faibles que les sujets jeunes, pour des raisons mal comprises, probablement liées au vieillissement hépatique. Certaines comorbidités (insuffisance hépatocellulaire, insuffisance rénale sévère, dysthyroïdie) modulent également la dose à l'équilibre. Ainsi, l'insuffisance hépatique entraîne une réduction de la synthèse des facteurs vitamine K dépendants, et l'hyperthyroïdie augmente le catabolisme de ces mêmes facteurs, ces deux situations concourant à augmenter le risque hémorragique lors de l'introduction des AVK.

Les pathologies intercurrentes aiguës (sepsis, poussée d'insuffisance

cardiaque, diarrhées, variations brusques du taux d'albumine...) modifie également l'équilibre du traitement. Ainsi, l'insuffisance cardiaque peut être associée à une réduction de l'albumine circulante, et ces situations d'hypoprotidémie augmentent le risque de surdosage. Les diarrhées diminuent également fortement la production de vitamine K endogène.

2. Facteurs environnementaux

Il a été clairement établi qu'une **alimentation** équilibrée et sans restriction, comprenant notamment des légumes verts, permet une anticoagulation plus stable. Seuls les larges excès répétés d'aliments riches en vitamine K sont à éviter ! Les causes les plus fréquentes de déséquilibre du traitement AVK sont les **interactions médicamenteuses**, à l'origine le plus souvent de surdosages (**tableau I**). Parmi ces médicaments, un certain nombre sont des substrats ou des inhibiteurs du CYP2C9 (dont les azolés) qui augmentent les effets des AVK. Par ailleurs, les inducteurs enzymatiques diminuent l'effet des AVK. Enfin, tous les médicaments dont la pharmacodynamie entraîne une diminution de l'agrégation plaquettaire, lorsqu'ils sont associés aux AVK, augmentent plus encore le risque hémorragique par leurs effets antiplaquettaires. Toute introduc-

tion ou retrait d'un médicament précité doit s'accompagner d'une surveillance rapprochée de l'INR.

3. Facteurs génétiques

Il existe des variations interindividuelles importantes dans l'activité du **cytochrome P450 2C9 (CYP2C9)**, dues à l'existence de facteurs environnementaux (inhibition, induction, cf. supra) et génétiques. Dans la population caucasienne, les deux principaux variants génétiques sont désignés sous le terme d'allèles *CYP2C9*2* (Arg144Cys) et *CYP2C9*3* (Ile359Leu), conduisant à l'identification d'individus dits **métaboliseurs intermédiaires** (en cas de génotype hétérozygote) ou **métaboliseurs lents** (en cas de génotype homozygote muté). Ainsi, 40 % des individus caucasiens sont porteurs d'au moins un allèle muté. Il existe un lien étroit entre la présence d'allèles mutés du *CYP2C9* et le risque hémorragique : les patients avec un génotype muté présente un risque plus élevé de surdosage à l'initiation du traitement, et nécessitent des doses à l'équilibre plus faibles par rapport aux individus non mutés [1].

Concernant la cible **VKORC1**, des polymorphismes génétiques ont également été caractérisés et associés à une **hypersensibilité** aux AVK chez les individus

mutés (diminution d'environ de moitié des doses à l'équilibre chez les homozygotes mutés représentant 15 % de la population). Il est important de noter l'effet cumulé des variations génétiques du *CYP2C9* et *VKORC1* sur la sensibilité aux AVK [2].

Enfin, des variations interethniques concernant la nature et la fréquence des polymorphismes sont observées. Par exemple, le génotype muté *VKORC1* représente jusqu'à 80 % de la population chez les Asiatiques alors que les allèles mutés *CYP2C9* sont plus rares (moins de 5 %) par rapport aux populations caucasiennes, expliquant des doses plus faibles chez les Asiatiques. Du fait de variants plus rares, les Africains nécessitent des doses plus élevées.

Sur ce même gène *VKORC1*, d'autres mutations rares ont été retrouvées dans des cas de **résistance** aux AVK chez des patients nécessitant des doses anormalement élevées pour être équilibrés [3].

4. Part de la variabilité expliquée

La découverte des polymorphismes de *CYP2C9* et de *VKORC1* permet désormais une meilleure compréhension de la variabilité de la réponse aux AVK. L'analyse combinée de ces polymorphismes permet d'expliquer, chez les sujets d'âge moyen, environ **30 à 50 % de la variabilité interindividuelle** de la posologie à l'équilibre.

Cette proportion diminue chez les patients âgés (environ 25-30 %) et augmente chez les enfants (près de 70 %). Des modèles prenant en compte les facteurs clinico-biologiques (âge, poids, comédications, indication du traitement AVK...) et génétiques de chaque patient pourront permettre aux cliniciens de déterminer la dose qui, *a priori*, diminuerait le risque de surdosage et d'hémorragie durant la phase d'initiation du traitement. Un

Diminution de l'effet des AVK : risque thrombotique	Augmentation de l'effet des AVK : risque hémorragique
● Inducteurs enzymatiques : augmentation et accélération du catabolisme des AVK. ● Pansements gastriques, cholestyramine : diminution de l'absorption de la vitamine K.	● Antibiotiques : destruction de la flore intestinale qui synthétise la vitamine K. ● Médicaments modifiant l'hémostase à prendre en compte, surveillance du risque hémorragique : antiagrégants plaquettaires et anti-inflammatoires non stéroïdiens. ● Inhibiteurs enzymatiques : inhibition du catabolisme des AVK. ● Alimentation : apport d'aliments sources de vitamine K (brocoli, chou, laitue, cresson). ● Thrombolytiques. ● Hormones thyroïdiennes. ● Antiestrogènes.

TABLEAU I : Quelques médicaments interagissant avec les AVK.

MISE AU POINT Thérapeutique

site internet gratuit www.warfarindosing.org est mis à disposition des cliniciens, son intérêt en pratique clinique et pour des populations particulières – notamment les sujets âgés – reste à démontrer.

Quels sont les facteurs qui influencent la réponse aux anticoagulants oraux directs ?

Une manière de rester à jour sur le risque d'interaction est le suivi régulier du site www.NOACforAF.eu ainsi que la consultation des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des AOD.

1. Facteurs alimentaires et les topiques gastrointestinaux (IPP et antiacides de type antihistaminique H2)

Les AOD n'ont pas d'interaction avec l'alimentation. Pour aucun des médicaments de cette classe, une conséquence clinique n'a été rapportée lors de la prise d'IPP ou d'anti-H2 [4-6].

2. Médicaments inhibiteurs de la PGP (P-glycoprotéine).

La PGP est un transporteur modulant l'absorption de médicaments substrats au niveau de l'intestin. Elle agit comme une pompe d'efflux et limite ainsi leur passage de la barrière intestinale. Cette protéine est également impliquée dans leur sécrétion rénale de tous les AOD [7]. Ainsi, une inhibition de la PGP conduira à une augmentation des taux plasmatiques d'AOD. Certains inhibiteurs calciques sont des inhibiteurs très puissants de la PGP nécessitant, lors de leur prescription, une adaptation des doses des AOD.

On considère par ailleurs que les inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (*CYP3A4*, enzyme hépatique respon-

POINTS FORTS

- ➞ Le traitement par AVK nécessite un *monitoring* strict de l'INR afin de dépister précocement les interactions médicamenteuses ou non, susceptibles d'augmenter le risque hémorragique ou thrombotique.
- ➞ La pharmacogénétique constitue un allié de choix dans la prise en charge des patients sous AVK difficiles à équilibrer.
- ➞ L'ANSM précise que les antivitamines K ont l'inconvénient d'avoir de nombreuses interactions avec l'alimentation et d'autres médicaments, ce qui complique le bon équilibre du traitement.
- ➞ Les nouveaux anticoagulants ne nécessitent pas, contrairement aux AVK, de surveillance biologique en routine. Ils n'ont pas d'interaction avec l'alimentation et moins d'interactions médicamenteuses (données ANSM).

sable du métabolisme d'environ 50 % des médicaments actuellement sur le marché) sont souvent des inhibiteurs de la PGP, et imposent donc une surveillance lors d'une coprescription de macrolides ou de dérivés azolés avec les AOD [8]. Rappelons que cette coprescription n'est pas recommandée.

3. Médicaments inhibiteurs du cytochrome P450 3A4

Ce sont surtout le métabolisme des anti-Xa qui sont sensibles à l'inhibition de l'action du (*CYP3A4*). Une inhibition ou induction de cette isoforme peut modifier les concentrations plasmatiques de l'AOD, voire contre-indiquer parfois la prescription.

Les AOD sont certes des substrats des CYP ou de la PGP mais ne les inhibent pas. Ils peuvent être coprescrits avec des substrats du (*CYP3A4*) de la PGP ou des deux, mais cette coprescription n'est pas recommandée.

4. Médicaments ayant des effets pharmacodynamiques communs

Logiquement, les médicaments qui ont un risque hémorragique *per se* potentialisent celui des AOD. Il s'agit des

antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique, clopidogrel, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor) [9] ou des AINS, mais également des chimiothérapies cytopéniques. Leur utilisation doit donc être très prudente dans ce contexte.

5. L'insuffisance rénale chronique

Il s'agit d'une situation à risque d'événements thromboemboliques et hémorragiques, puisque l'on considère qu'une clairance à moins de 60 mL/min est un facteur de risque indépendant d'accidents thromboemboliques et d'AVC. Un grand nombre de patients avec une insuffisance rénale chronique (IRC) modérée ont été inclus dans les essais cliniques. Il faudra donc, comme dans les essais cliniques, évaluer la fonction rénale par la formule de Cockcroft et Gault [10].

Pour les AOD ciblant le facteur Xa, les concentrations plasmatiques n'étaient pas influencées par une clairance descendant jusque 30 mL/min (évaluée par l'aire sous la courbe du produit). Il y a très peu de données chez les patients dialysés et, chez les patients dont les clairances sont inférieures à 30 mL/min, le bénéfice n'a pas pu être établi dans les essais cliniques,

avec un risque important ne justifiant pas l'utilisation des AOD dans cette situation.

Un autre AOD ciblant le facteur IIa est principalement éliminé par voie rénale et ne doit pas être utilisé lorsqu'une IRC est avérée.

Des adaptations pourront être nécessaires en fonction de la clairance de la créatinine de certains AOD utilisés dans la FA. Ces données expliquent pourquoi l'âge avancé (selon les études, plus de 75 ou 80 ans) est un facteur de risque hémorragique et nécessite une adaptation du traitement de même que le poids faible (< 60 kg) selon l'AOD, deux caractéristiques retrouvées chez le sujet âgé souvent insuffisant rénal.

Notons que l'âge est également un facteur de risque hémorragique. Enfin, chez le patient insuffisant rénal, les RCP des AOD préconisent une certaine prudence en cas de comédications.

Bibliographie

1. MOREAU C, SIGURET V, LORIOT MA *et al.* The pharmacogenetics of vitamin K antagonists: still a matter for discussion. *Rev Med Interne*, 2010;3:361-368.

2. BODIN L, VERSTUYFT C, TREGOUET D *et al.* Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood*, 2005;106:135-140.
3. BODIN L, PERDU J, DIRY M *et al.* Multiple genetic alterations in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 gene (VKORC1) can explain the high dose requirement during oral anticoagulation in humans. *J Thromb Haemost*, 2008;68:1436-1439.
4. MENDELL J, TACHIBANA M, SHI M *et al.* Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*, 2011;51:687-694.
5. KUBITZA D, BECKA M, ZUEHLSDORF M *et al.* Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, 2006;46:549-558.
6. BLECH S, EBNER T, LUDWIG-SCHWELLINGER E *et al.* The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos*, 2008;36:386-399.
7. GNOTH MJ, BUETEHOORN U, MUENSTER U *et al.* In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011;338:372-380.
8. LAHAYE SA, GIBBENS SL, BALL DG *et al.* A clinical decision aid for the selection of antithrombotic therapy for the prevention of stroke due to atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2012;33:2163-2171.
9. D'ANSELMI AL, CONNOLLY SJ, WALLENTIN L *et al.* Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*, 2013;127:634-640.
10. OLESEN JB, LIP GYH, KAMPER A-L *et al.* Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2012;367:625-635.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

* La prescription des AOD, dans cette indication, est préconisée en 2^e intention, à savoir dans les cas suivants :

- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte;
- chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR. (Commission de la Transparence-HAS).

Avant toute prescription, se reporter aux RCPs des produits et aux recommandations des autorités de santé.

Article réalisé en collaboration avec le laboratoire Bayer HealthCare