

La Lettre d'ICAR en NÉPHROLOGIE

Avec le parrainage de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse et le soutien du Laboratoire 

Nouveaux Anticoagulants oraux et Interactions médicamenteuses

Les différents types d'interactions médicamenteuses (IAM) : Le Service ICAR vient de développer un nouvel outil, iMED, sur les interactions médicamenteuses, désormais disponible sur notre SiteGPR® (1). Ce dernier présente une synthèse détaillée des potentielles interactions médicamenteuses entre les traitements chroniques les plus courants et une sélection de médicaments spécialisés. Cet outil se présente sous la forme de livrets. Nous proposerons prochainement un livret par médicament. Le premier disponible sur notre site concerne le Vémurafénib.

On peut, d'une façon générale, classer les IAM selon 3 catégories :

- 1) Les IAM pharmacodynamiques (IAM PD)
- 2) Les IAM Métaboliques (IAM MB)
- 3) Les IAM de transport (IAM T)

Ces différentes interactions sont développées sur la page de présentation de iMED (1).

Les nouveaux anticoagulants peuvent potentiellement présenter ces différents types d'IAM :

Le Dabigatran etexilate, prodrogue du dabigatran, est rapidement transformé en dabigatran, forme active, par hydrolyse catalysée par une estérase. Le dabigatran présente un faible potentiel d'interaction médicamenteuse car il ne passe pas par le cytochrome P450. Toutefois, il est un substrat des protéines d'efflux P-glycoprotéines (P-gp) qui sont des protéines de transport (2). Par conséquent, les inducteurs ou inhibiteurs puissants des P-gp peuvent théoriquement interagir avec le dabigatran

(3,4). Son utilisation est contre-indiquée en présence d'anticalcineurines et de dronédarone. (cf. tableau). Une réduction posologique est nécessaire en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs de la P-gp et varie en fonction de l'indication du dabigatran (cf. tableau).

Le Rivaroxaban : Son métabolisme fait intervenir différentes isoenzymes du CYP450, le 3A4 et le 2J2. De plus, l'élimination rénale du rivaroxaban utilise les P-gp et la breast cancer resistance protein (BCRP), type ABCG2. Par conséquent, les médicaments substrats, inhibiteurs ou inducteurs de ces différentes voies peuvent potentiellement interagir avec le rivaroxaban (5). En pratique, seuls les inhibiteurs puissants du CYP450 et de la P-gp à savoir les antifongiques azolés (sauf fluconazole) et les inhibiteurs de protéases, doivent être évités chez les patients sous rivaroxaban (5). (cf. tableau).

L'Apixaban est métabolisé principalement par le CYP3A4/5. Il est également un substrat de la P-gp et de la BCRP. Il n'a montré, au cours des études in vitro, aucun potentiel d'inhibition ou d'induction des principales isoenzymes du CYP450. Il est donc peu probable qu'il ait une influence sur le métabolisme des médicaments coadministrés et métabolisés par celui-ci. Les résultats d'une étude pharmacocinétique indiquent que les adaptations posologiques liées à de potentielles interactions ne sont vraisemblablement pas nécessaires (6) (cf. tableau).

Le 20 avril 2013, Dr Sarah Zimmer-Rapuch

Références : (1) iMED <http://www.sitegpr.com/page.php?pg=imed>; (2) Huber K. *Int J Clin Pract* 2013 ; (3) Huisman MV. *Thromb Haemost* 2012; (4) De Caterina R. *J Am Coll Cardiol* 2012; (5) Mueck W. *Br J Clin Pharmacol* 2013 ; (6) Wang L *drug metab* 2010

Tableau des interactions médicamenteuses des nouveaux anticoagulants

	DABIGATRAN (PRADAXA®) substrat du transporteur d'efflux P-gp	RIVAROXABAN (XARELTO®) substrat du CYP 450, de la P-gp et BCRP	APIXABAN (ELIQUIS®) substrat du CYP 450, de la P-gp et BCRP	
<i>Chez le patient transplanté</i>				
Ciclosporine	IAM T : Contre-indication : Augmentation x 2 des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	IAM MB et IAM T : Risque de majoration des saignements par augmentation des concentrations plasmatiques		
Tacrolimus				
Sirolimus				ND
MMF				ND
<i>Chez tout type de patient</i>				
Anticoagulants	Effet cumulatif sur l'activité anti-Xa :			
	IAM PD : contre-indication Sauf si relai par un AVK (poursuivre le dabigatran jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$)	IAM PD : Co-administration autorisée en cas de relai par AVK	IAM PD : contre-indication Sauf en cas de relai par un AVK (poursuivre l'anti-Xa jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$)	
AINS/antiagrégants plaquettaires	IAM PD : Augmentation du risque de saignements majeurs	IAM PD : augmentation théorique de la réponse pharmacodynamique		
Inhibiteurs puissants du CYP450 et de la P-gp (Antifongiques azolés; Inhibiteurs de Protéases du VIH)	IAM T : contre-indiqué			
Autres inhibiteurs des CYP3A4 et/ou P-gp (Fluconazole, Amiodarone ; Vérapamil ; Quinidine ; Dronédarone ; Diltiazem)	IAM T : augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran : réduire la dose :		IAM MB et T : non cliniquement pertinentes Augmentation modérée des concentrations plasmatiques lors de la coadministration avec : - des substances actives inhibant de manière importante une seule des voies d'élimination de l'antiXa (CYP 3A4 ou P-gp) -des substances inhibant de façon modérée les 2 voies.	
	EDEV : 150 mg/j (1 prise) si amiodarone/quinidine/vérapamil voire 75 mg/j si vérapamil et IR	AVC/ES : 110 mg toutes les 12h si vérapamil		
Inducteurs du CYP450 et de la P-gp (Rifampicine, Millepertuis)	IAM T : A éviter diminution des concentrations plasmatiques et de l'AUC de dabigatran		IAM MB : IAM T : A utiliser avec précaution diminution jusqu'à 50% de l'exposition à l'anti-Xa ;	

AUC : Aire sous la courbe ; AVC/ES : Accidents vasculaires cérébraux, Embolies systémiques ; AVK : anti-vitamine K ; BCRP : breast cancer resistance protein ; Cmax : Concentration Max. ; EDEV : Evènements thromboemboliques veineux ; IAM : interaction médicamenteuse ; IR : insuffisance rénale ; ND : pas de donnée disponible dans la littérature
Contre-indication : Déconseillé, à éviter :

ICAR
Information Conseil Adaptation Réponse

L'équipe du Service ICAR
S. Annet
N. Janus
E. Bruce
L. Rouillon
S. Zimmer-Rapuch

Responsable du Service ICAR
V. Launay-Vacher, Paris
Comité Scientifique
G. Deray, Paris
Y. Berland & P. Brunet, Marseille
M. Laville & J.-P. Fauvel, Lyon

 **site GPR**
www.sitegpr.com