

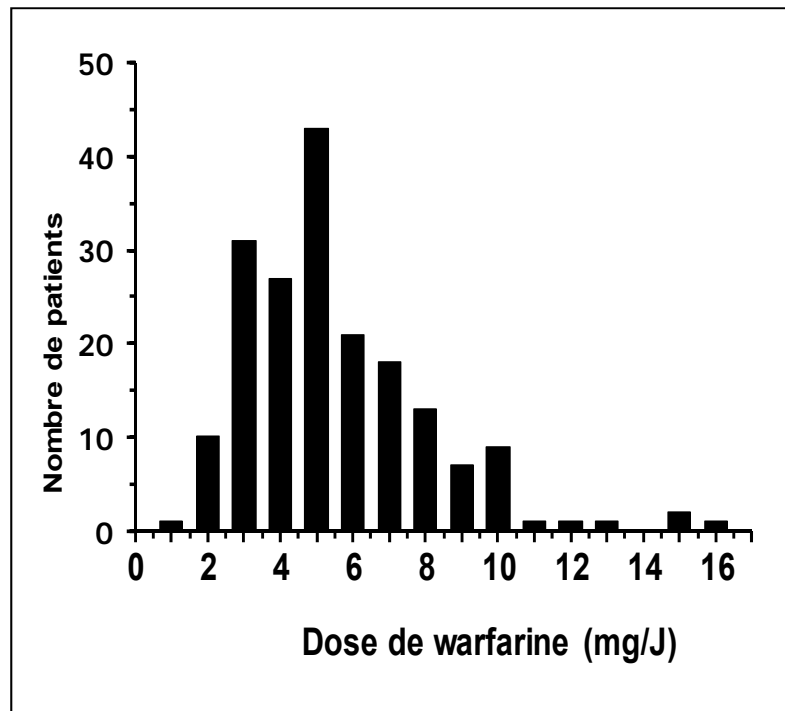
Les sources de la variabilité de la relation pharmacocinétique – pharmacodynamie (PK/PD) des anticoagulants oraux

Robert Farinotti
Professeur Emérite
UFR Pharmacie Paris Sud

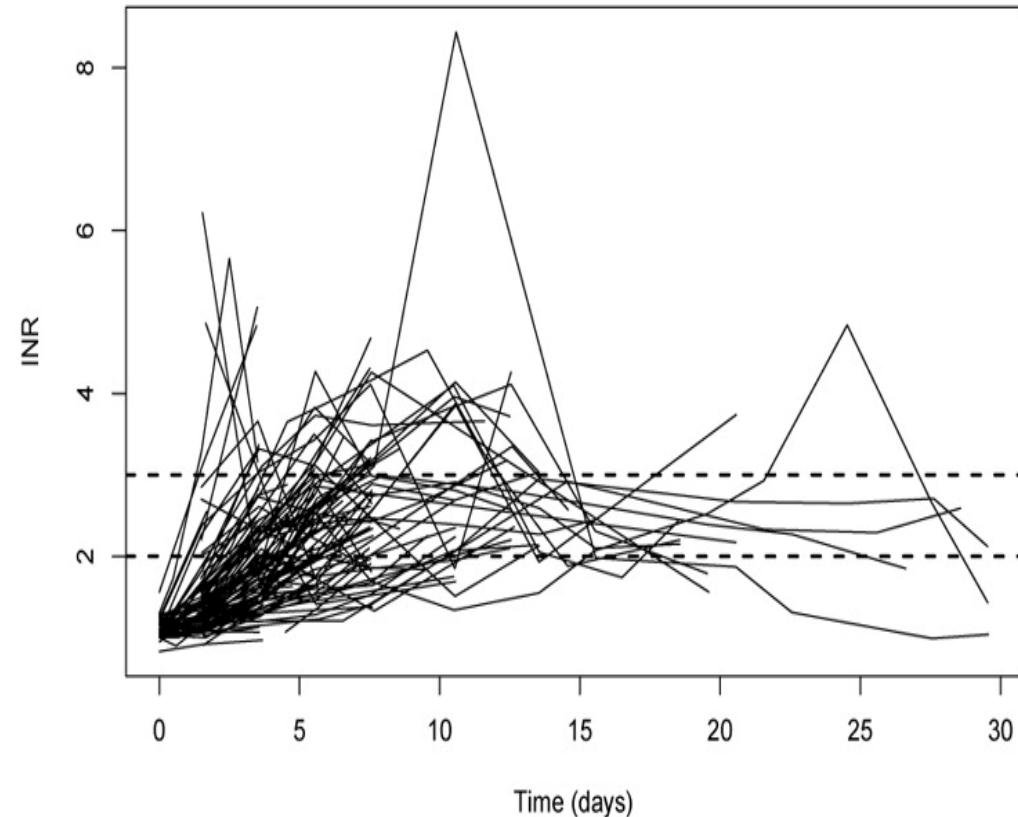


Aucun conflit d'intérêts

Les antivitaminiques K présentent une variabilité élevée de l'effet (INR)



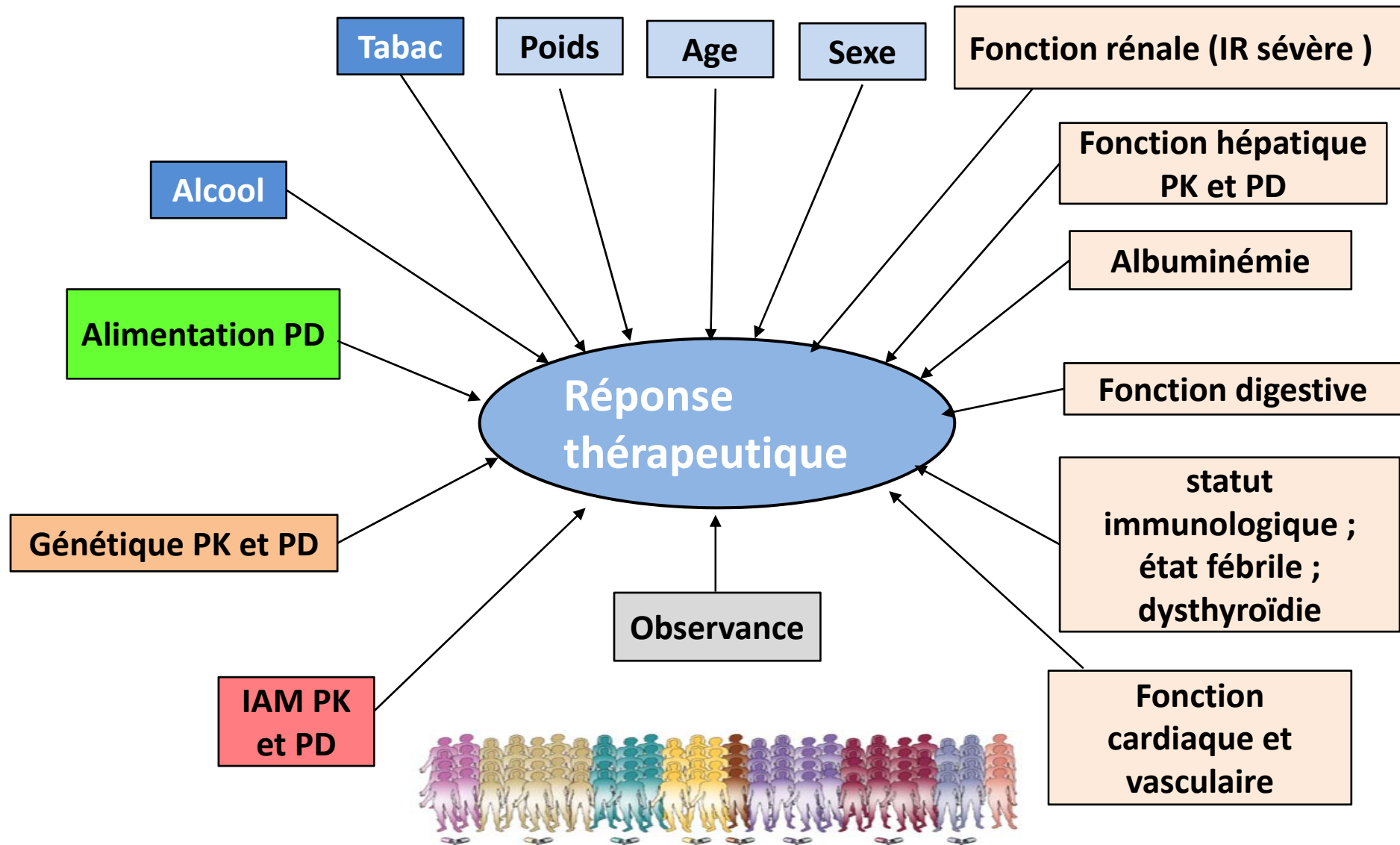
Moyenne : 5.2 mg/J
n = 186
Européens-Américains



Fluindione Etude PREPA :
181 patients octogénaires

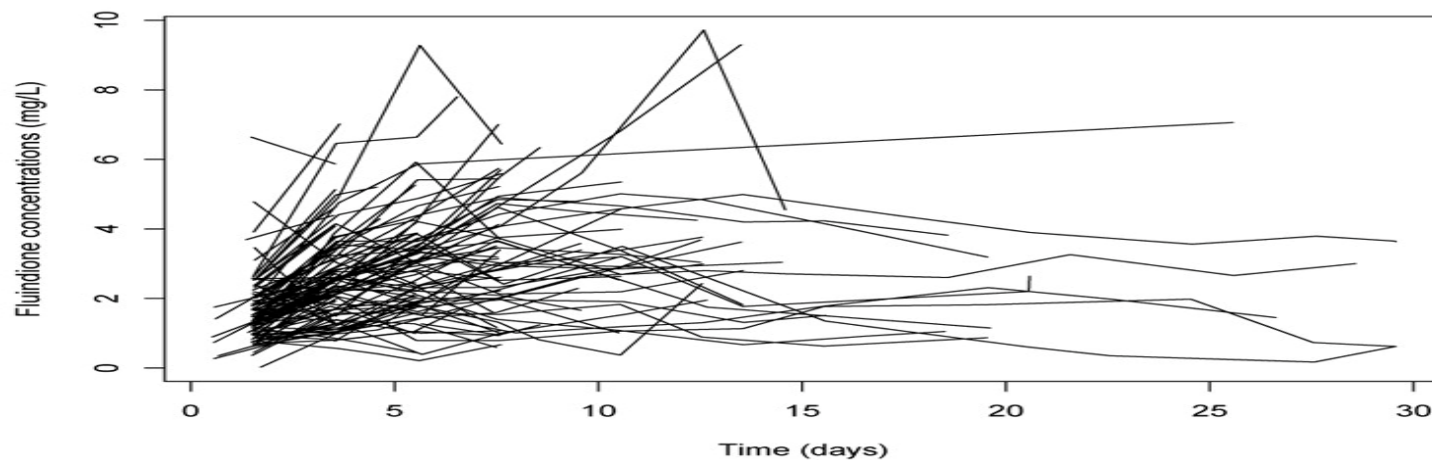
E.Comets et al
Clin Pharmacol Ther. 2012 May; 91(5): 777–786

Exemple de facteurs impliqués dans la variabilité de la réponse thérapeutique des AVK



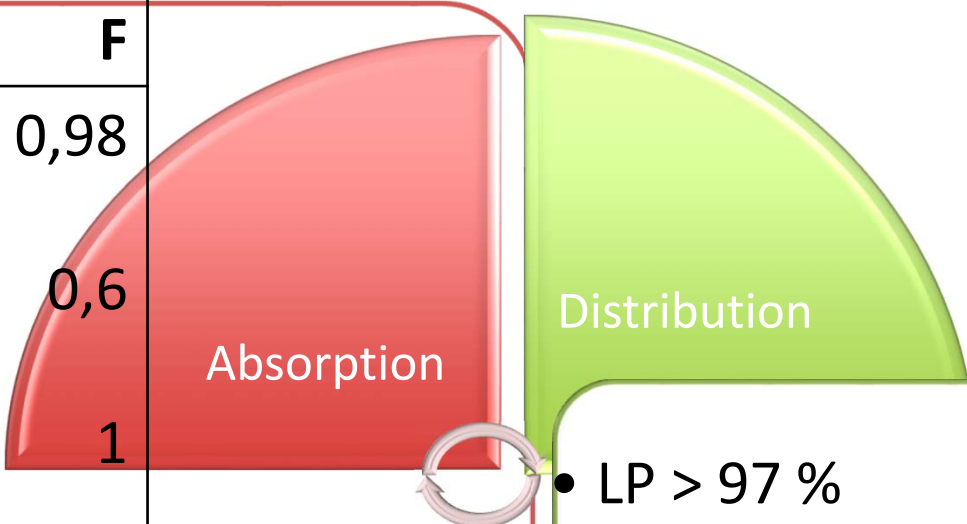
La variabilité élevée de l'effet des AVK est sous tendue par :

- La variabilité de leur **pharmacocinétique** en lien avec :
- leur métabolisme hépatique CYP450 dépendant, du polymorphisme du gène codant pour le CYP2C9 (mutation SNP)
 - les pathologies associées , les nombreuses IAM d'origine métaboliques possibles ;.



AVK : propriétés pharmacocinétiques

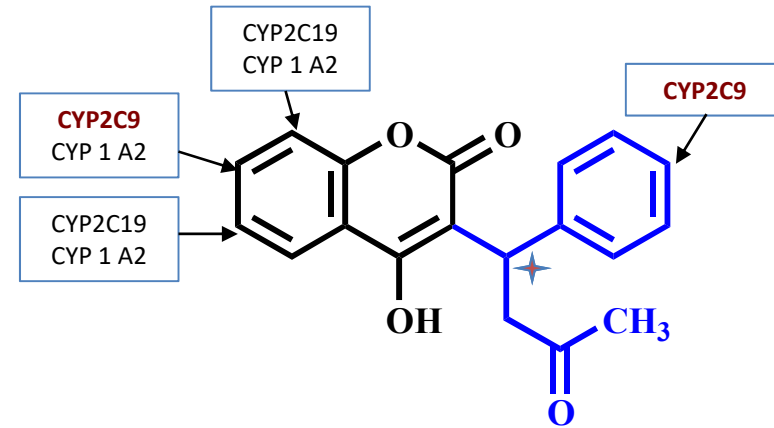
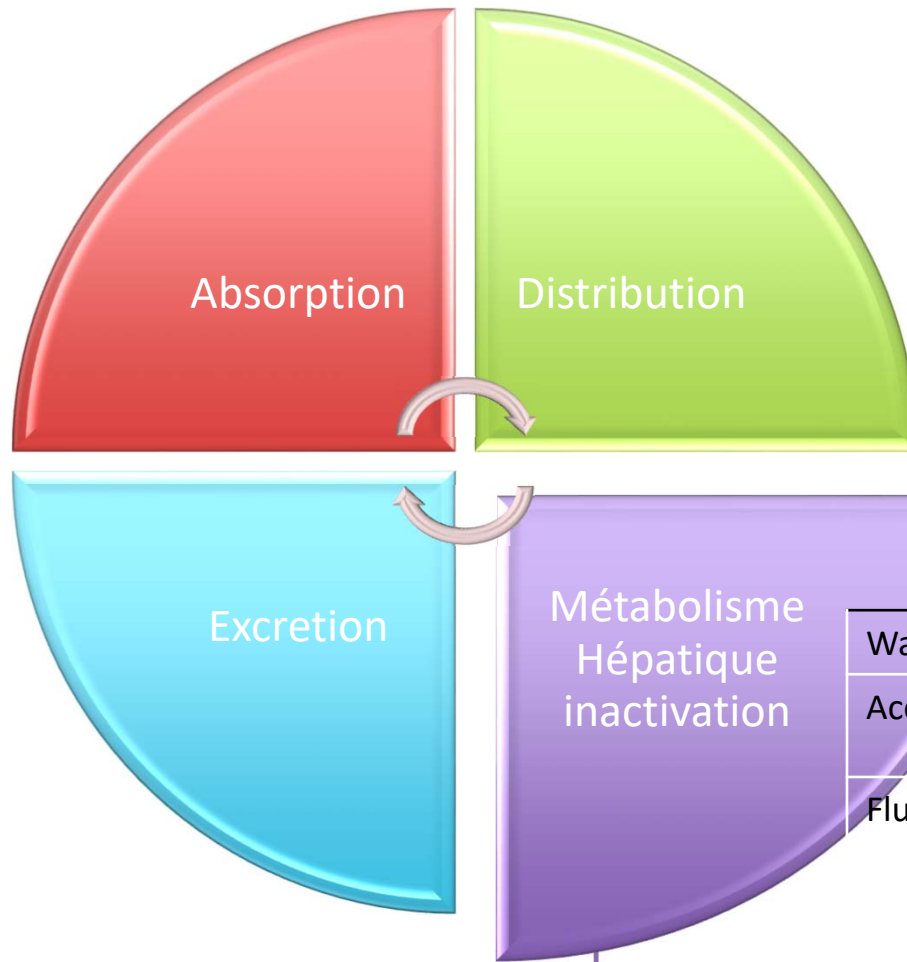
	F
Warfarine 2; 5mg	0,98
Acenocoumarol 1; 4mg	0,6
Fluindione 20mg	1



- L'alimentation n'influence pas la PK mais par sa nature, elle peut influencer la PD

- LP > 97 %
principalement à l'albumine
- Vd : 0,16 L/Kg
- Hypoprotidémie et poids à considérer

AVK : propriétés pharmacocinétiques

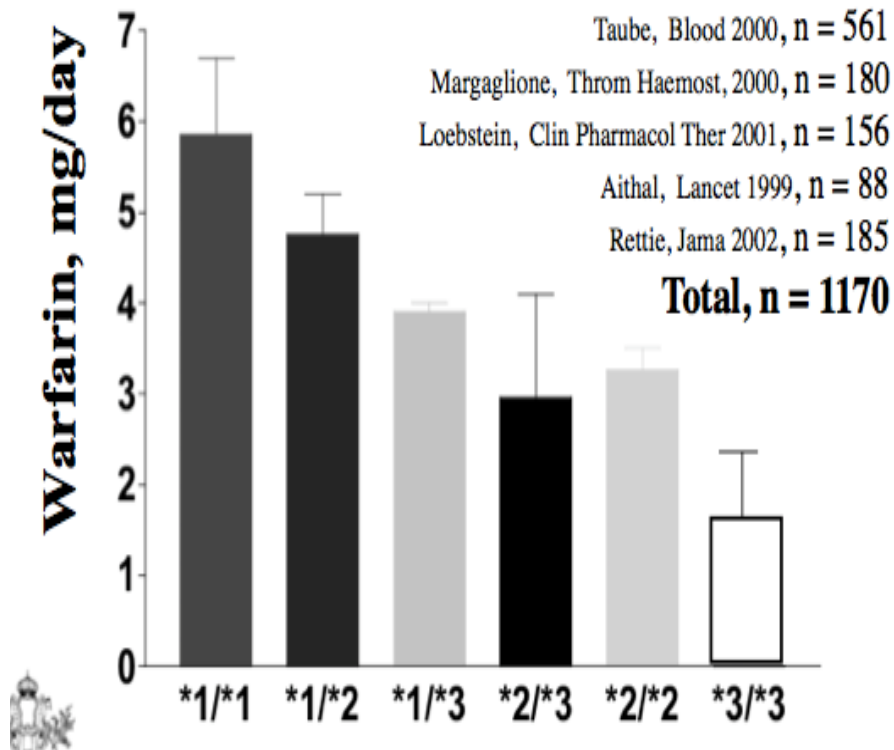


Warfarine (COUMADINE)

	CYP 2C9	CYP 1A2	CYP 3A4	CYP 2C19
Warfarine	++	+	+	
Acénocoumarol	++	+		+
Fluindione	++	+		

- Polymorphisme génétique 2C9
- Insuffisance hépato-cellulaire
- Interactions médicamenteuses

Effet du génotype du CYP 450 2C9 sur la dose de warfarine nécessaire au maintien de l'objectif



Des mutations SNP sur le gène du CYP 2C9 conduisent à des allèles CYP2C9*2 (Arg144Cys) et CYP2C9*3 (Ile359Leu). Les patients porteurs de un ou 2 de ces allèles: ex les homozygotes *2/*2 et *3/*3 ont des CYP 2C9 dont l'activité est de 12% et 5% par rapport aux non mutés et sont des moindres métaboliseurs.
 (C.Verstuyft et al.clin.pharmacokinet.2012)

Répartition ethnique des haplotypes

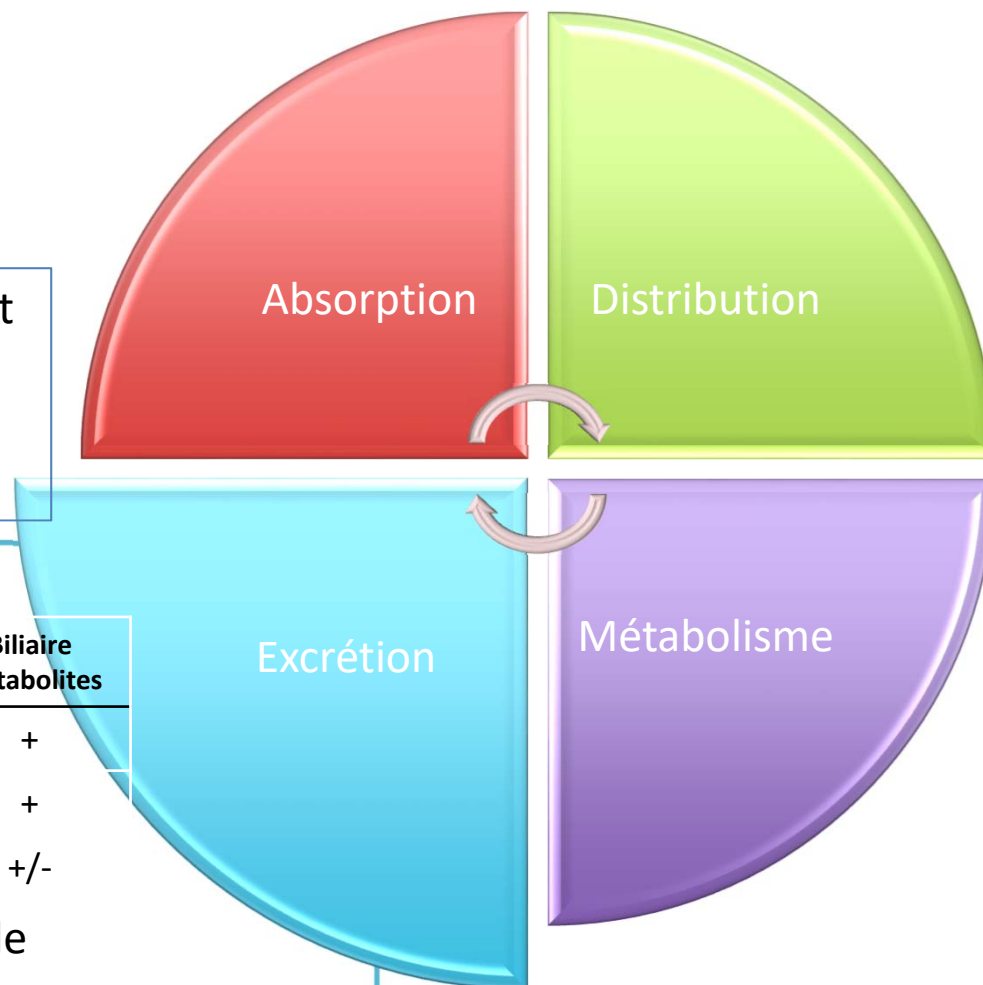
	*2	*3
Européens	10,7 %	8,5 %
Asiatiques	0 %	1-2 %
Africains – Américains	2,9 %	0,8 %

Conséquences : - t_{1/2} augmentée
 - temps d'équilibre cinétique augmenté
 - risque plus élevé de surdosage à l'initiation du traitement

AVK : propriétés pharmacocinétiques

	t ½ (h)
Warfarine	35-45
Acénocoumarol	8-11
Fluindione	31

L'équilibre pharmacocinétique est obtenu au bout de 5 t ½ : délai d'action et durée de l'action
R = 2- 3



	Rénale directe	Rénale Métabolites	Biliaire métabolites
Warfarine	+	++	+
Acénocoumarol	+	++	+
Fluindione	+	+	+/-
	- Insuffisance rénale		
	- Age		

IAM d'origine PK cliniquement significatives (variabilité intra individuelle)

-Miconazole
-Millepertuis

AVK
contre indications

AVK
Précautions d'emploi

colestyramine

AVK
Précautions d'emploi

Glucocorticoïdes

(sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

- itraconazole, fluconazole, voriconazole, éconazole.
- amiodarone,
- fibrates, inhibiteurs de l'HMGCoa-réductase
- paracétamol fortes doses(4 g/jour),
- tamoxifène; tramadol; allopurinol

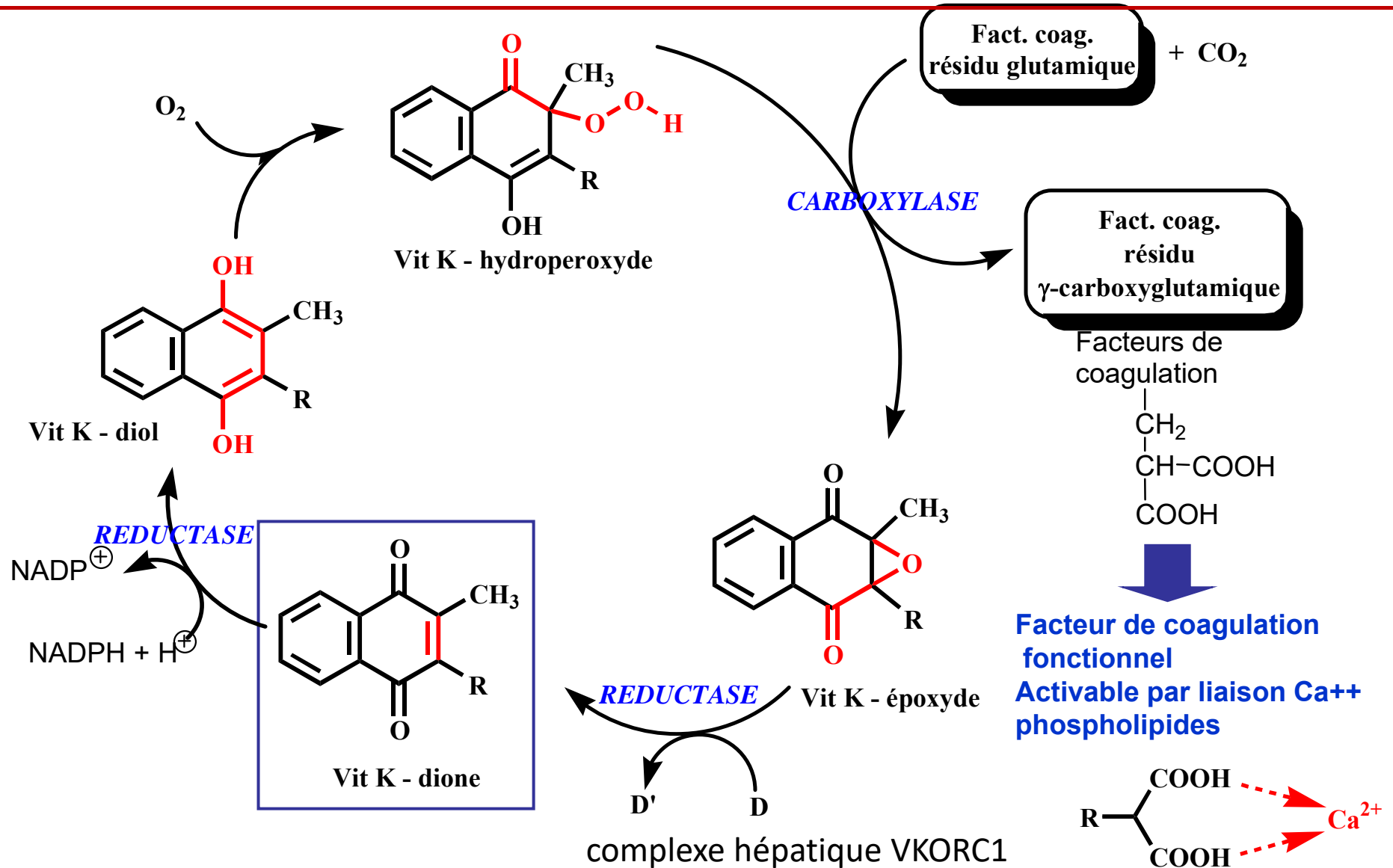
Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone

+ Anti-infectieux : rifampicine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine, inhibiteurs de protéases du VIH +

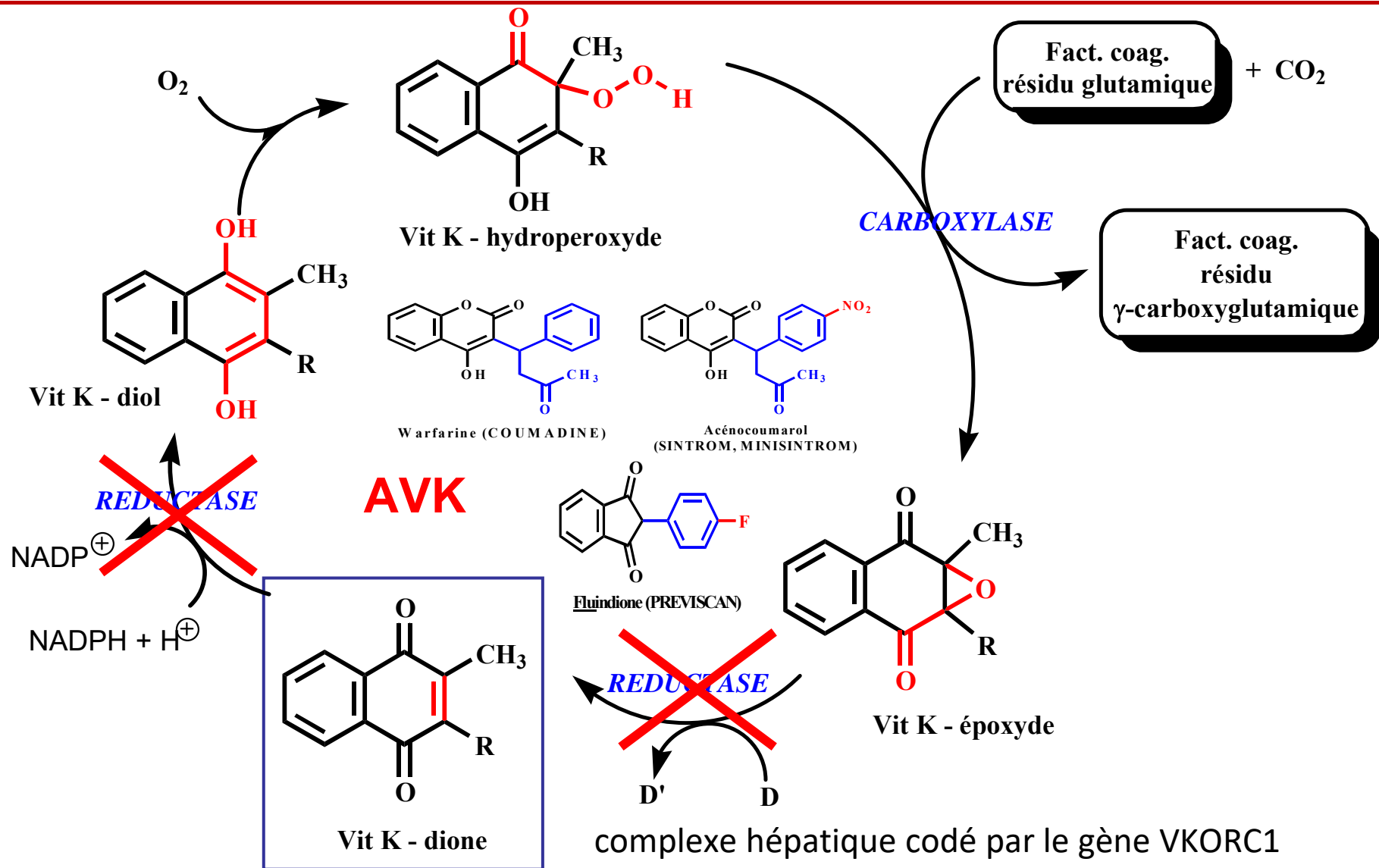
Immunodépresseurs : mercaptopurine, azathioprine

+ Autres : aminoglutéthimide, aprépitant,

Fonctionnalisation hépatique des facteurs II;VII;IX;X; protéines C et S

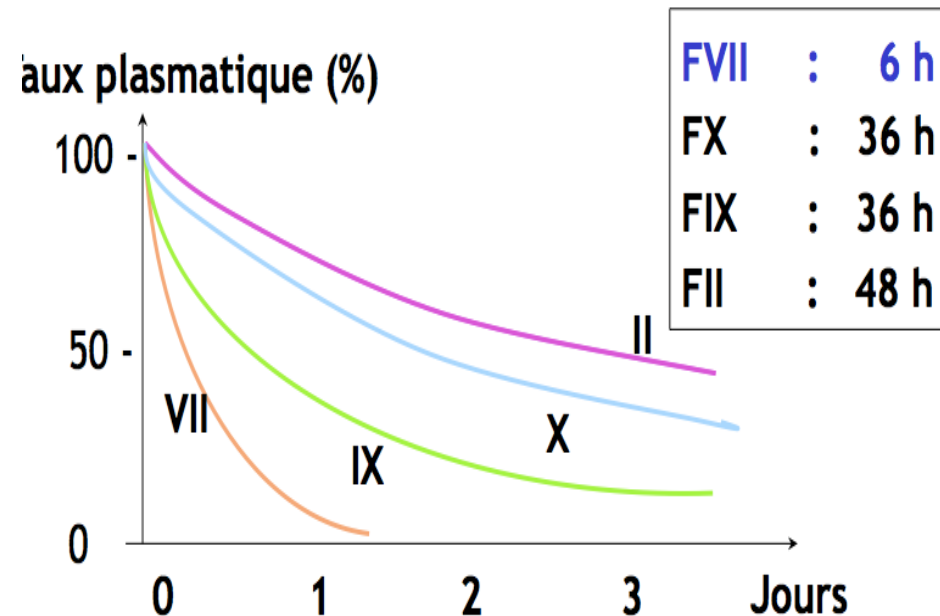


Les AVK sont des analogues de la Vit K, ils inhibent des réductases, donc la formation de Vit K réduite, donc le cycle hépatique de la fonctionnalisation de certains facteurs



L'effet pharmacologique des AVK est sous tendu par :

- Une action indirecte
Les premiers facteurs dont les activités diminuent sont ceux dont la demi-vie est la plus courte.



- Pour des raisons pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, **l'équilibre d'un traitement par AVK, demande 5 à 7 jours** et l'action anticoagulante peut persister 3 à 4 jours après l'arrêt du traitement.

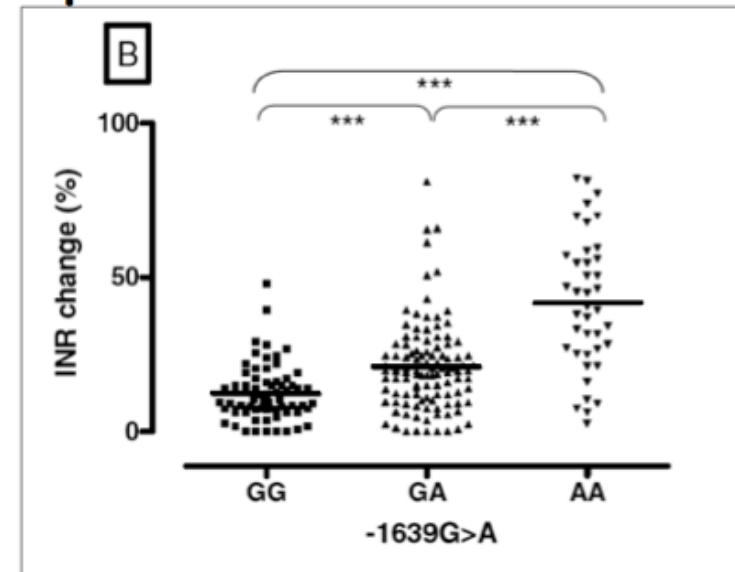
La variabilité de l'effet des AVK est aussi sous tendue par la variabilité intra et interindividuelle de leur **pharmacodynamie** :

- **variations d'apports en vitamine K**
 - endogènes avec la flore bactérienne intestinale (antibiotiques et pathologies digestives)
 - exogènes avec l'alimentation, (excès répétés)
- **variations de la synthèse** des facteurs de la coagulation (insuffisance hépatocellulaire ou thyroïdienne...).
- **variabilité d'origine génétique** (gène codant pour la sous unité 1 de la vitK époxy-réductase (VKORC1))
- **interactions médicamenteuses d'origine métabolique** (inhibiteurs ou inducteurs du CYP2C9) ou liées à l'absorption intestinale de la vitamine K
- **interactions médicamenteuses d'origine pharmacodynamique**

Variabilité d'origine génétique VKORC1

- Des polymorphismes génétiques de VKORC1 liés à des SNP conduisent à une diminution d'environ de moitié des doses à l'équilibre chez les haplotypes mutés 1639 A/A qui expriment moins la VK Epoxyréductase).

Polymorphisme génétique VKORC1 & réponse à l'acenocoucamorol



Bodin Blood 2005

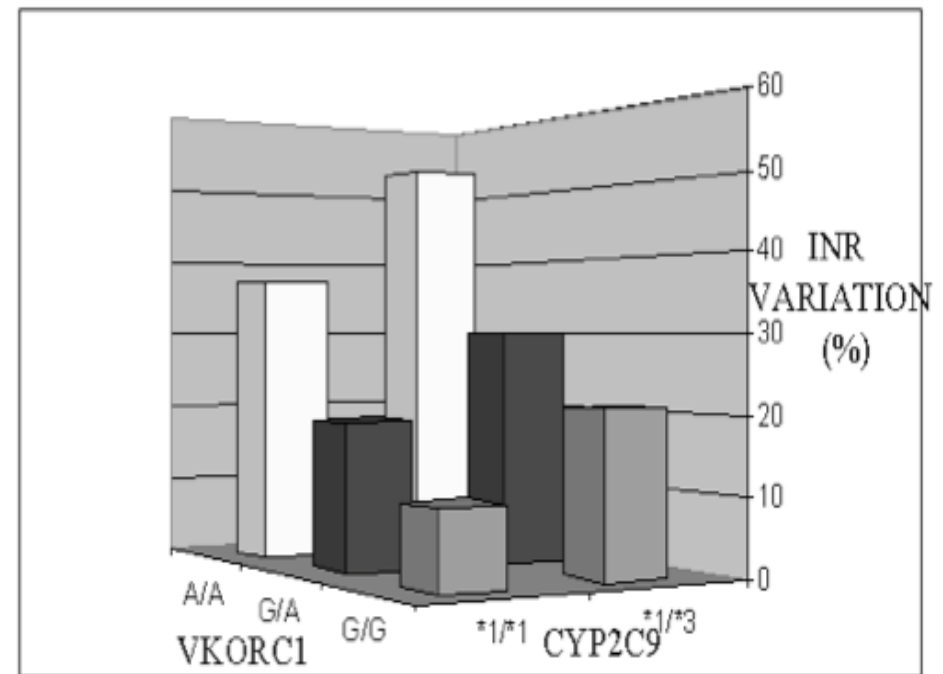
Les homozygotes mutés 1639 A/A représentant 37% des caucasiens, 80% des Asiatiques, expliquant des doses plus faibles chez les Asiatiques. Variants plus rares (14%) chez les Africains qui nécessitent des doses plus élevées.

Variabilité d'origine génétique VKORC1 et CYP 2C9

-L'analyse combinée de ces polymorphismes permet d'expliquer, chez les sujets d'âge moyen, environ 30 à 50% de la variabilité inter-individuelle de la posologie à l'équilibre.

-Cette proportion diminue chez les patients âgés et chez les enfants (environ 25-30%).

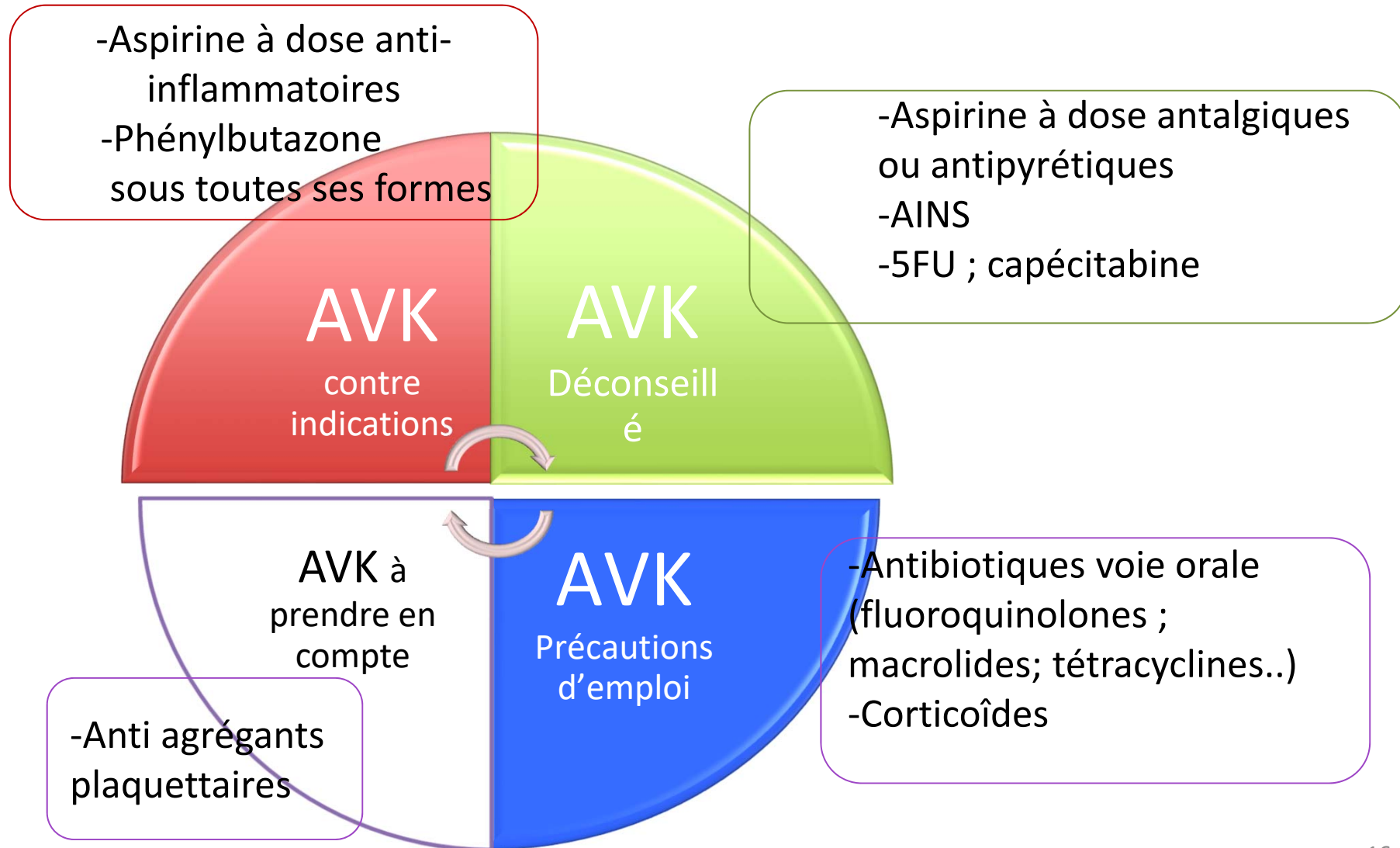
Association VKORC1-CYP2C9 & réponse à l'acenocoucamorol



-1639 G>A

Bodin Blood 2005

IAM d'origine PD cliniquement significatives (risque hémorragique)

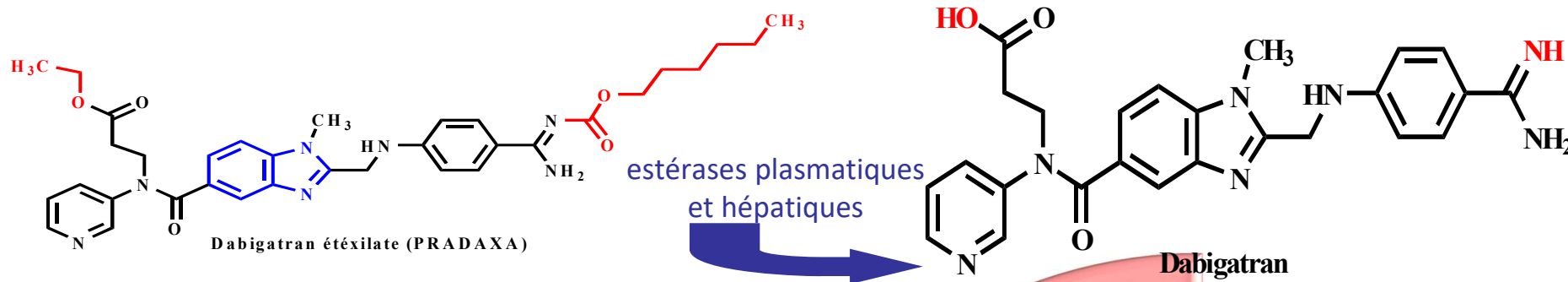


Comment ajuster les posologies lorsque les variabilités PK/PD inter et intra individuelles sont importantes

		Variabilité inter individuelle		
		faible	élevée	
Variabilité intra individuelle	faible	Dose fixe	<ul style="list-style-type: none">- Identifier les sources de variabilité PK (covariables)- Ajuster la posologie en fonction des ces covariables	ADO
	élevée	n'existe pas	<ul style="list-style-type: none">-Prendre en compte les covariables pour la posologie initiale-Ajuster la posologie à partir du monitoring à l'équilibre	AVK

Dabigatran: Inhibiteur direct de la thrombine

Propriétés pharmacocinétiques



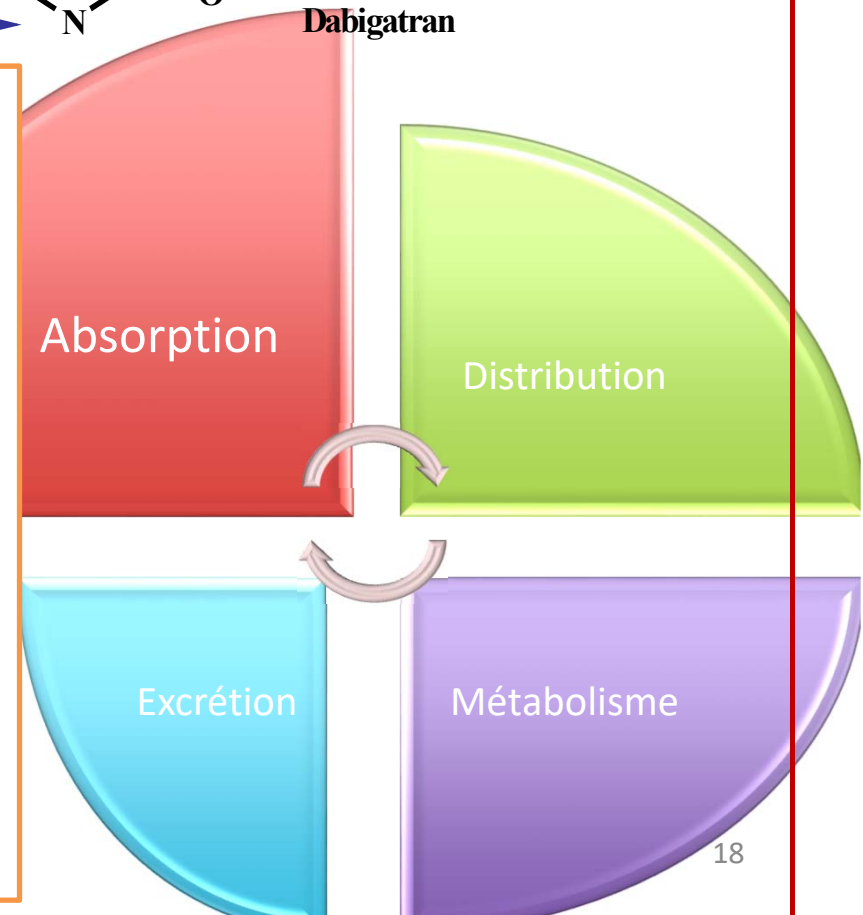
L'étéxilate est une prodrogue et substrat de la Pgp : IAM avec amiodarone, vérapamil, quinidine, Clarithromycine (**décaler les prises**) et rifampicine, millepertuis

F du Dabigatran = 0,03 à 0,07

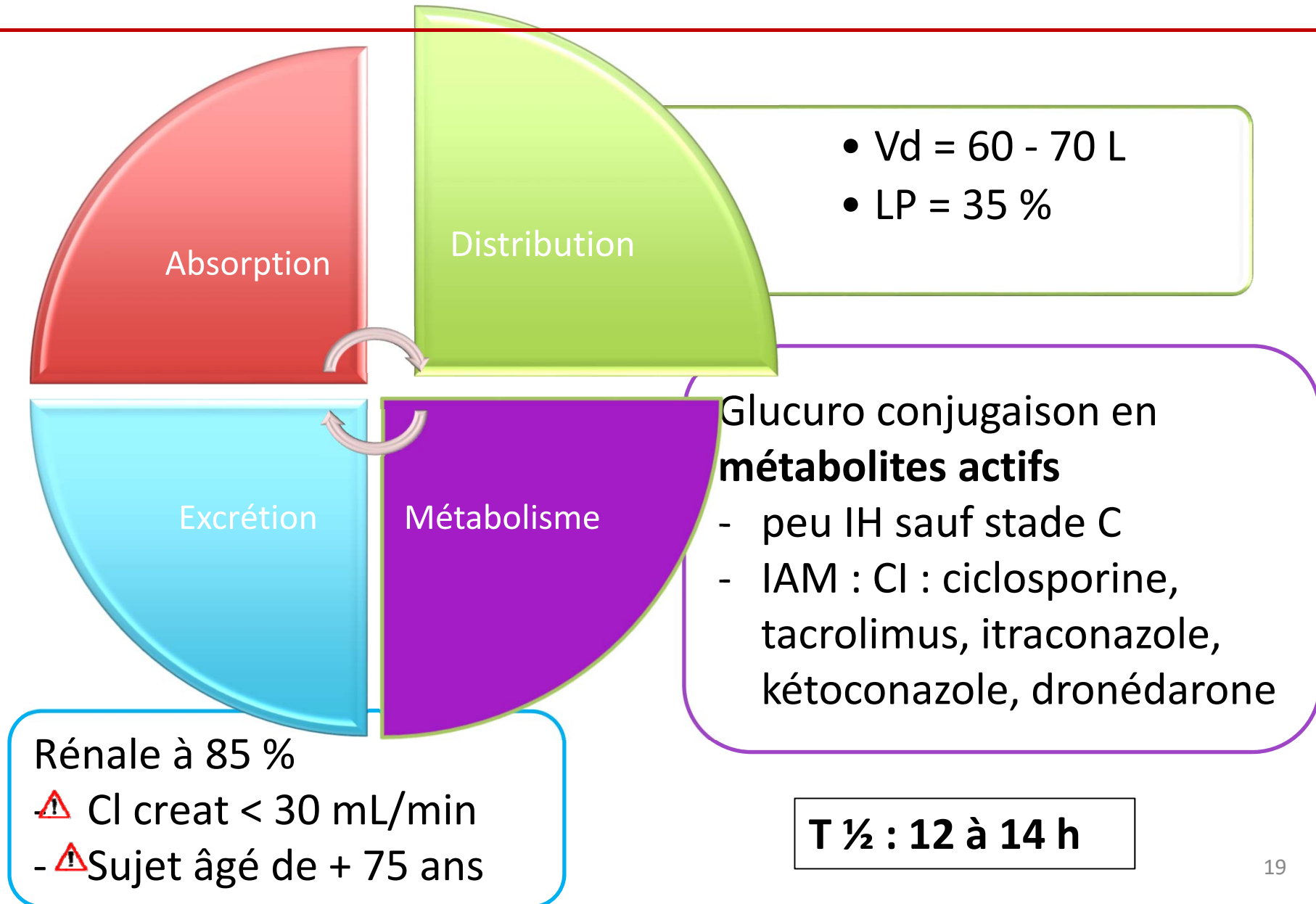
Tmax = 1h - effet immédiat

L'alimentation augmente le Tmax sans modifier F

L'ouverture de la gélule augmente F de 75%



Dabigatran: propriétés pharmacocinétiques



Populations particulières

Insuffisance rénale

	Dabigatran	
Clr	AUC	T1/2
> 80 mL/min (normale)		13,4 H
50 < Clr < 80mL/min		15,3 H
30 < Clr < 50mL/min	+ 80-130 %	18,4 H
15 < Clr < 30mL/min	+ 500 %	27,2 H

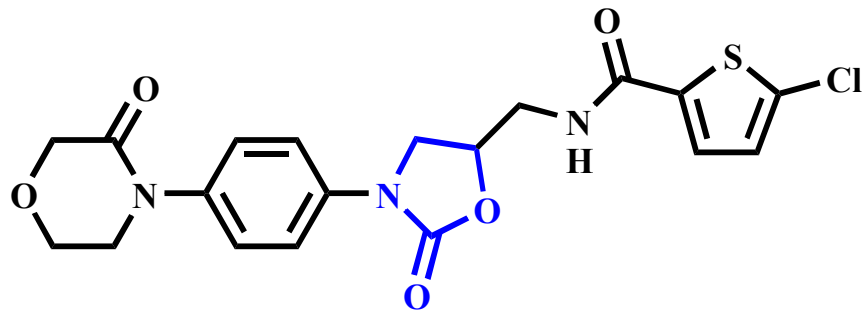
Patients de plus de 75 ans

	Dabigatran
Elderly patients (≥75-80 ans)	
AUC	+ 40-60 %
Cmax	+ 25 %
Cmin	+ 31 %

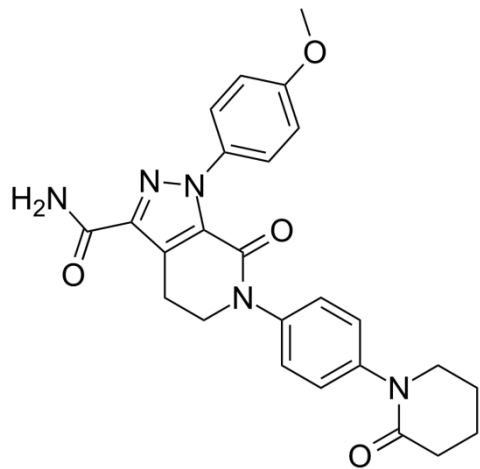
Dabigatran au total

- Cinétique linéaire entre 10 et 400mg
- **Coefficient de variation interindividuelle des paramètres PK = 40 à 60 %**
 - pas de prise en compte du poids si < 100 Kgs
 - pas de prise en compte du sexe et de l'origine ethnique
- **Coefficient de variation intraindividuelle des paramètres PK = 40 %**
 - pas d'IAM avec le dabigatran
- Facteur d'accumulation voisin de 2 (à 2 prises/jour)
- Prendre en compte l'insuffisance rénale

Inhibiteurs directs, spécifiques et réversibles du Facteur Xa

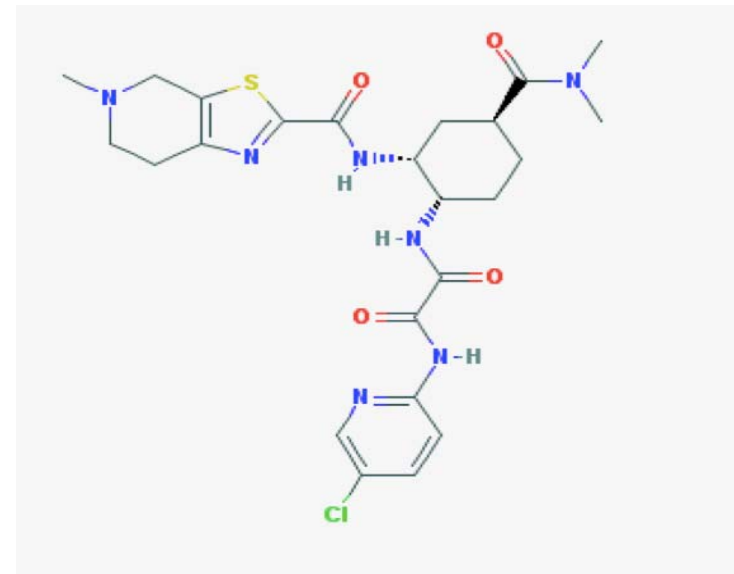


Rivaroxaban (XARELTO)
10;15.20mg



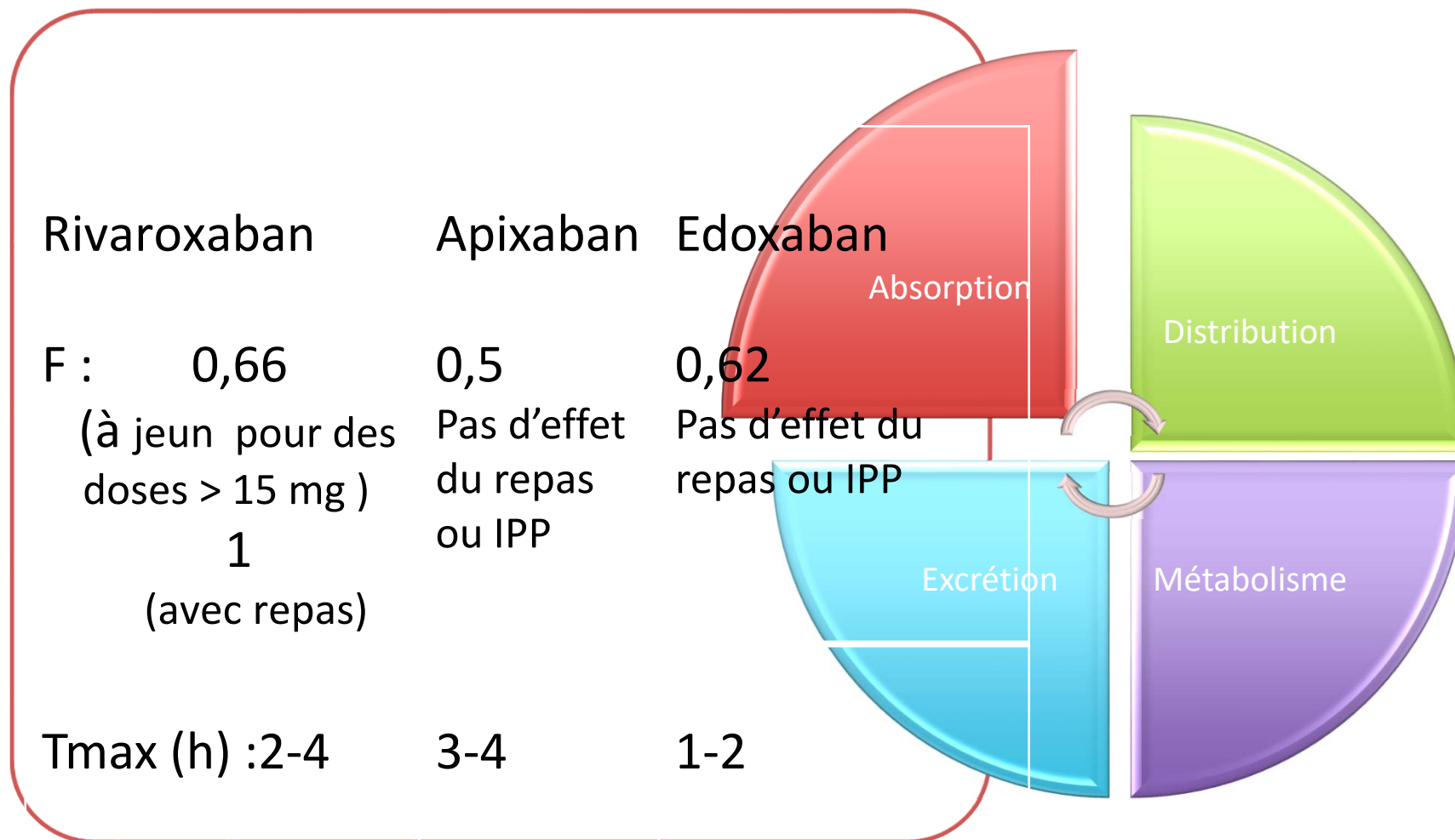
Apixaban (ELIQUIS)
2,5; 5mg

Substrats de Pgp et de BCRP

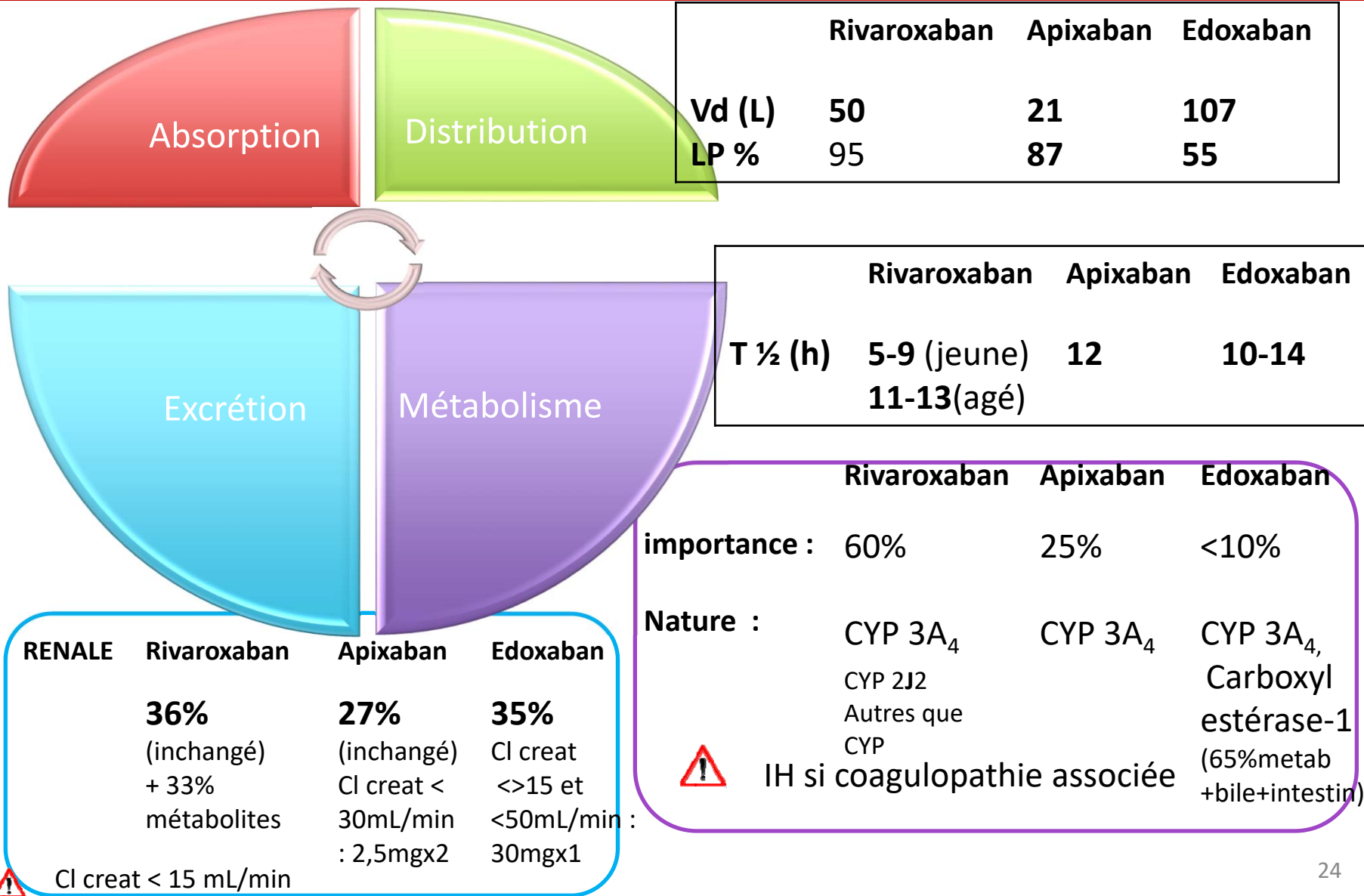


Edoxaban (LIXIANA)
15;30;60mg

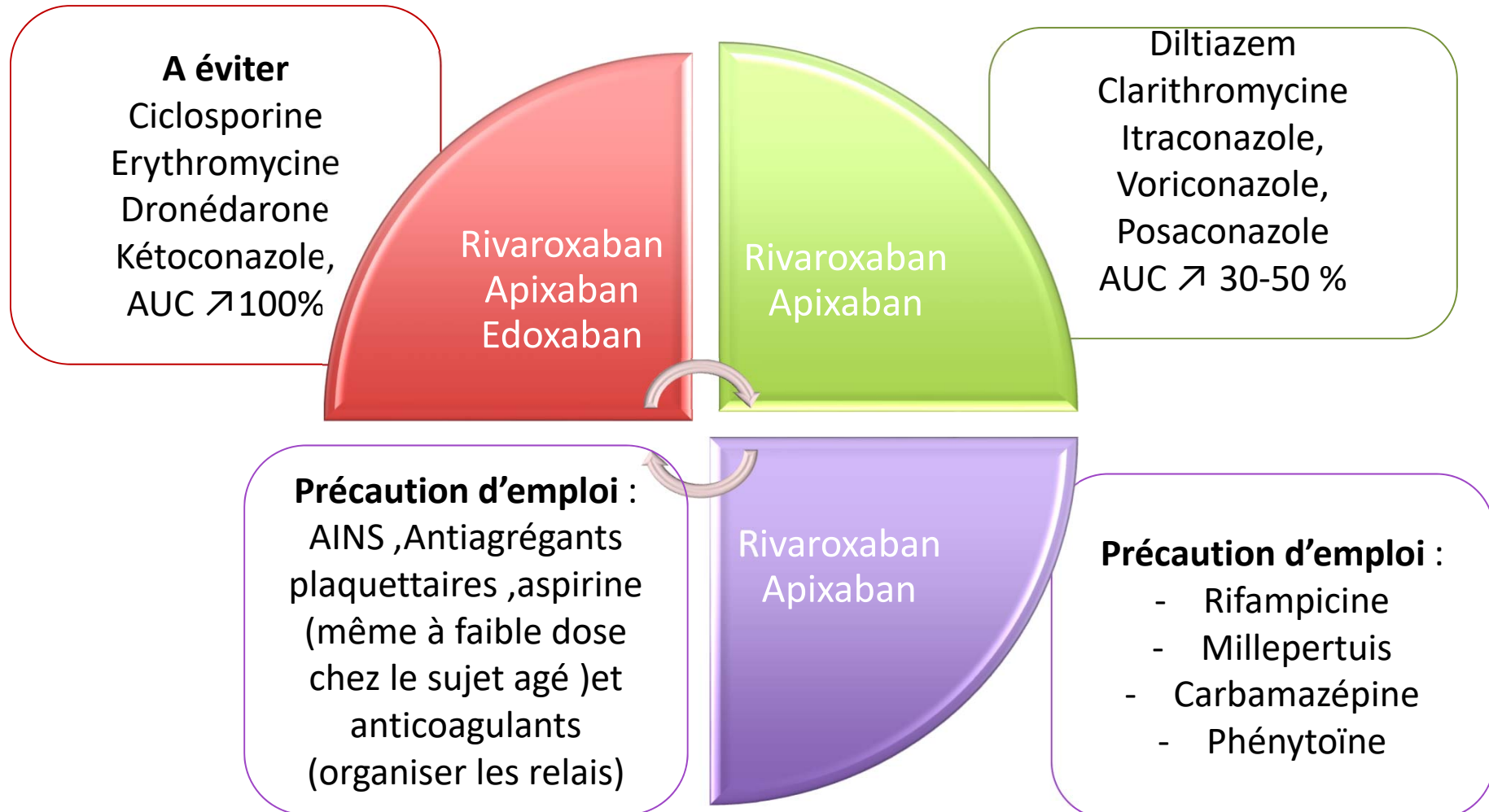
Propriétés pharmacocinétiques des inhibiteurs du facteur Xa



Propriétés pharmacocinétiques des inhibiteurs du facteur Xa



Interactions médicamenteuses cliniquement significatives (substrats de CYP et Pgp)



Variabilité pharmacocinétique et relation PK/PD des antiXa

	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Domaine de linéarité	≤ 20 mg	2,5-10mg	10-150mg
Variabilité Inter Individ.(CV %)	30-40	30	20
Variabilité Intra Individ.(CV %)	20	20	25
Facteur d'accumulation	1,2 (1p/J) .2(2P/J)	≈ 2 (2/J)	1,2 (1/J)

L'effet (TQ;INR;TCA.activité anti Xa)est corrélé aux concentrations et à la dose

En conclusion

- Les AOD présentent une **bonne corrélation dose/concentration/effet** du fait de leur linéarité cinétique ,de la faible variabilité intra et interindividuelle et de leur action directe
- Leur **action pharmacologique est spécifique et réversible**(réponse rapide en 2-3h ,rapidement réversible en lien avec leur PK ,ce qui simplifie les relais)
- Leur PK est peu ou pas dépendante de l'âge (sauf IR),du sexe, de l'origine ethnique, de l'alimentation ,du poids (sauf aux extrêmes),de l'insuffisance rénale modérée, ce qui autorise des posologies fixes par indication
- Ils ne sont ni inducteurs, ni inhibiteurs des CYP et ont un **métabolisme hépatique CYP dépendant limité** (sauf Rivaroxaban),ce qui réduit le risque d'interactions médicamenteuses
- Ils sont plus maniables que les AVK ,(avec des précautions chez le sujet âgé et dans l'IR modérée)ce qui doit diminuer les risques hémorragiques.

Variabilité de la relation dose - réponse

