



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
FACULTE DE PHARMACIE DE LYON
8, avenue Rockefeller – 69373 LYON Cedex 08

Année 2013

Thèse n° 34-2013

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu devant le jury interrégional le 09 décembre 2013

Par **Laurence GABRIEL**
Née le 7 mars 1987 à Langres (52)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES
POTENTIELLES AVEC LES NOUVEAUX
ANTICOAGULANTS ORAUX CHEZ LES PATIENTS
TRAITES POUR HYPERTENSION PULMONAIRE

JURY

Président : Monsieur Michel TOD, Professeur des Universités
Membres : Monsieur Pierrick BEDOUCH, Maître de Conférences des Universités
Monsieur Xavier DELAVENNE, Maître de Conférences des Universités
Monsieur Pierre BRUNEL, Docteur en Pharmacie
Monsieur Laurent BERTOLETTI, Docteur en Médecine

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François-Noël GILLY
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil Scientifique M. Germain GILLET
- Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon
Directrice : Madame la Professeure Christine VINCIGUERRA
Directeurs Adjointes : Madame S. BRIANCON, Monsieur P. LAWTON, Monsieur P. NEBOIS
Madame S. SENTIS, Monsieur M. TOD

Directrice Administrative : Madame P. SILVEIRA

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr - HDR)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST) Madame
Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU)
Madame Christelle MACHON (AHU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU - HDR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU - PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU - PH)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU - PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU) Madame
Carole SIANI (MCU - HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU - PH)

- **DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Gilles AULAGNER (PU - PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
- **QUALITOLOGIE - MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
Monsieur François COMET (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES - STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU - PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU - PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU - PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)
Madame Léa PAYEN (MCU -HDR)
- **PHYSIOLOGIE**
Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Bernard RENAUD (Pr)
Monsieur Michel TOD (PU - PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU - PH)
Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)

Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)
Monsieur Pascal THOLLOT (MCU PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU - PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU - PH)
Madame Florence MORFIN (PU - PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (AHU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr - HDR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH) Monsieur
Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH) Madame
Caroline MOYRET-LALLE (MCU - HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)

Monsieur Benoît DUMONT (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr - HDR)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)

Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Emilie BLOND

Madame Christelle MOUCHOUX

Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Monsieur Eyad AL MOUAZEN 85^{ème} section

Monsieur Boyan GRIGOROV 87^{ème} section

Madame Mylène HONORAT 85^{ème} section

Monsieur Abdalah LAOUINI 85^{ème} section

Madame Marine CROZE 86^{ème} section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire PAST :

Personnel Associé Temps Partiel

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	4
LISTE DES TABLEAUX.....	5
LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION.....	9
PREMIERE PARTIE : ETAT DES CONNAISSANCES	11
1. L'hypertension pulmonaire	11
1.1 Epidémiologie de l'hypertension pulmonaire.....	11
1.2 Physiopathologie de l'hypertension pulmonaire.....	11
1.3 Prise en charge médicamenteuse de l'hypertension pulmonaire	13
1.3.1 Traitements médicamenteux spécifiques de l'hypertension pulmonaire.....	14
1.3.2 Traitements médicamenteux symptomatiques de l'hypertension pulmonaire	15
2. Les interactions médicamenteuses	17
2.1 Généralités sur les interactions médicamenteuses	17
2.2 Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques	18
2.3 Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques.....	19
2.3.1 Absorption	19
2.3.2 Distribution.....	19
2.3.3 Métabolisme	19
2.3.4 Elimination	20
2.3.5 Transporteurs	20
3. Interactions médicamenteuses avec les anticoagulants oraux.....	22
3.1 Indications des anticoagulants oraux	22
3.2 Propriétés pharmacologiques des anticoagulants oraux.....	22
3.2.1 Propriétés pharmacodynamiques des anticoagulants oraux	22

3.2.2	Propriétés pharmacocinétiques des anticoagulants oraux	23
3.2.3	Acteurs majeurs de la pharmacocinétique des anticoagulants oraux : cytochrome P450 et glycoprotéine P	25
3.3	Sources de variabilité des anticoagulants oraux	27
3.3.1	Patients insuffisants hépatiques	27
3.3.2	Patients insuffisants rénaux	28
3.3.3	Patients âgés	28
3.3.4	Polymorphisme génétique	28
3.3.5	Environnement.....	29
3.3.6	Variabilité analytique	29
3.4	Interactions médicamenteuses	29
3.4.1	Interactions médicamenteuses avec les antivitamine K	29
3.4.2	Interactions médicamenteuses avec les nouveaux anticoagulants oraux.....	30
DEUXIEME PARTIE : PRESENTATION DE L'ETUDE		33
1.	Objectif de l'étude	33
2.	Patients et méthodes	34
2.1	Population	34
2.2	Données recueillies	34
2.3	Interactions médicamenteuses	35
2.4	Analyse statistique	35
3.	Résultats	36
3.1	Caractéristiques de la population	36
3.2	Traitements	38
3.2.1	Traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire	38
3.2.2	Traitements antithrombotiques	40
3.2.3	Traitements symptomatiques	41

3.3	Interactions médicamenteuses	42
3.3.1	Interactions médicamenteuses avec les antivitamine K.....	42
3.3.2	Interactions médicamenteuses avec les nouveaux anticoagulants oraux.....	42
3.4	Facteurs de risques d'accumulation des nouveaux anticoagulants oraux	47
4.	Discussion	48
CONCLUSION		52
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		54
ANNEXES		59

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Pathogénèse de l’hypertension artérielle pulmonaire	13
Figure 2. Cibles pharmacologiques des traitements de l’hypertension pulmonaire.....	14
Figure 3. Cibles pharmacologiques des anticoagulants oraux au niveau de la cascade de la coagulation	23
Figure 4. Mécanismes d’efflux dirigés par la glycoprotéine P.....	26
Figure 5. Distribution des traitements spécifiques de l’hypertension pulmonaire au sein de la population totale.....	39
Figure 6. Associations de traitements spécifiques de l’hypertension pulmonaire les plus prescrites au sein de la population totale.....	39
Figure 7. Fréquence de la prescription d’AVK chez les patients au sein de chaque groupe d’hypertension pulmonaire.....	40
Figure 8. Fréquence des 10 molécules les plus prescrites chez les patients atteints d’hypertension pulmonaire et leur rôle vis-à-vis des cibles pharmacocinétiques des nouveaux anticoagulants oraux.....	41
Figure 9. Fréquence cumulée du nombre d’inhibiteurs et d’inducteurs prescrits par patient au sein de la population totale.....	43
Figure 10. Fréquence du nombre d’inhibiteurs (en violet) et d’inducteurs (en bleu) prescrits par patient au sein de la population totale	44

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Classification de l'hypertension pulmonaire.....	12
Tableau II. Principales caractéristiques pharmacocinétiques des anticoagulants oraux	24
Tableau III. Interactions médicamenteuses décrites avec les nouveaux anticoagulants oraux	31
Tableau IV. Caractéristiques démographiques et biologiques de la population	36
Tableau V. Répartition des patients par groupes d'hypertension pulmonaire	37
Tableau VI. Répartition des patients par groupes de comorbidités.....	38
Tableau VII. Rôle des molécules du traitement spécifique de l'hypertension pulmonaire vis-à-vis de la glycoprotéine P et des cytochromes P450	45
Tableau VIII. Nombre (fréquence) de patients traités par AVK recevant des inhibiteurs ou inducteurs puissants.....	46

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC : ATP-binding cassette

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ALAT : Alanine aminotransférase

ALK1 : Activin receptor-like kinase 1

AMPc : Adenosine 3',5'-monophosphate

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

ARE : Antagoniste des récepteurs de l'endothéline

ASAT : Aspartate aminotransférase

AVK : Antivitamine K

BCRP : Breast cancer resistance protein

BMPR2 : Bone morphogenetic protein receptor type II

ClCr : Clairance de la créatinine

CRF : Case report form

CYP : Cytochrome P450

ERS : European Respiratory Society

ESC : European Society of Cardiology

ETr : Récepteur de l'endothéline

FDA : Food and drug administration

GGT : Gamma glutamyl transpeptidase

GMPc : Guanosine 3',5'-monophosphate

HCP : Hémangiomatose capillaire pulmonaire

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

HTP : Hypertension pulmonaire

IM : Interaction médicamenteuse

IMC : Indice de masse corporelle

INR : International normalized ratio

iPDE5 : Inhibiteur de phosphodiesterase de type 5

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

IRSNA : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

KHPM : Kininogène de haut poids moléculaire
LSN : Limite supérieure normale
MDR : Multi-drug resistance
MRP : Multi-drug resistance associated protein
MVOP : Maladie veino-occlusive pulmonaire
NAO : Nouveaux anticoagulants oraux
NIH : National institutes of health
NR : Non renseigné
OAT : Organic anion transporter
OATP: organic anion transporting polypeptide
OCT : Organic cation transporter
PAL : Phosphatase alcaline
PDE5 : Phosphodiesterase de type 5
Pgp : Glycoprotéine P
PK : Prékallitrine
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
SIDA : Syndrome de l'immunodéficience acquise
SLC : Solute carrier
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VKORC : Vitamine K-époxyde réductase

**INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES
POTENTIELLES AVEC LES NOUVEAUX
ANTICOAGULANTS ORAUX CHEZ LES PATIENTS
TRAITES POUR HYPERTENSION PULMONAIRE**

INTRODUCTION

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une maladie caractérisée par l'augmentation des résistances vasculaires dans les artères pulmonaires, responsable d'une élévation de la pression artérielle pulmonaire. Des lésions vasculaires thrombotiques, des anomalies des voies de la coagulation et de la fibrinolyse représentent les raisons d'un traitement anticoagulant oral dans l'HTP. Les patients peuvent donc recevoir un anticoagulant par voie orale pour l'HTP, comme seule indication, ou pour une indication validée, lors d'une pathologie associée, comme une fibrillation auriculaire ou une maladie thromboembolique veineuse.

L'indication d'une anticoagulation dans l'HTP n'est pas clairement définie et les bénéfices attendus du traitement ne sont pas entièrement reconnus. Les antivitamine K (AVK), traitement anticoagulant oral de référence, sont associés à de nombreuses contraintes d'utilisation. Ils présentent un risque hémorragique élevé de par leur variabilité pharmacologique, associée à un index thérapeutique étroit. Ainsi, la mise sur le marché des nouveaux anticoagulants oraux (NAO), plus simples d'utilisation et associé à un meilleur rapport bénéfice/risque, laisse présager que des patients pourraient voir substituer un NAO à leur traitement par AVK.

Les nouveaux anticoagulants oraux semblent proposer une efficacité équivalente, voire supérieure, aux AVK, mais sans nécessité d'une surveillance biologique de routine. Ces molécules ont un index thérapeutique large, mais sont associées à une variabilité dépendante des interactions médicamenteuses (IM) et des fonctions hépatique et rénale. Les nouveaux anticoagulants oraux peuvent donc, comme les AVK, être à l'origine d'accidents hémorragiques. Toutefois, peu d'études évaluant les associations médicamenteuses aux NAO ont été réalisées.

Notre étude a pour objectif principal de déterminer la fréquence des interactions médicamenteuses potentielles avec les nouveaux anticoagulants oraux chez des patients traités pour HTP. L'objectif secondaire est d'évaluer le risque d'accumulation des NAO lié aux interactions médicamenteuses et au dysfonctionnement rénal et hépatique, dans cette même population.

Dans la première partie de ce travail, l'état des connaissances sur l'hypertension pulmonaire sera d'abord présenté. Puis, les phénomènes d'interactions médicamenteuses seront définis de manière générale. Par la suite, les propriétés des anticoagulants oraux seront exposées, afin de voir en quoi ces molécules sont sujettes à des interactions médicamenteuses. La deuxième partie répondra à l'objectif en présentant l'étude des interactions médicamenteuses potentielles avec les nouveaux anticoagulants oraux chez les patients traités pour hypertension pulmonaire.

PREMIERE PARTIE : ETAT DES CONNAISSANCES

1. L'hypertension pulmonaire

L'hypertension pulmonaire est une maladie sévère et évolutive, parfois associée à diverses pathologies. Elle est définie selon son origine ; on distingue l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) des autres HTP. L'hypertension artérielle pulmonaire est l'HTP la plus décrite du point de vue de l'épidémiologie, de la physiopathologie et des traitements.

1.1 Epidémiologie de l'hypertension pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire est une maladie rare, dont la prévalence est estimée entre 15 et 25 cas pour un million d'habitants et l'incidence est de 2,4 cas par millions d'habitants par an (1). Celle-ci est probablement sous-estimée du fait de la faible spécificité des signes cliniques dominés par la dyspnée d'effort. Elle touche 1,7 femmes pour 1 homme (1). Le pic de fréquence se situe entre 30 et 40 ans (1). Le taux moyen de survie est de 2,8 ans à partir du moment où le diagnostic est posé (2).

Grâce au Plan National « Maladies Rares » mis en place en 2004, l'HTP bénéficie d'une prise en charge au sein d'une organisation constituée d'un centre de référence (Hôpital Bicêtre, Kremlin-Bicêtre) et de 24 centres de compétences régionaux travaillant en collaboration sur l'ensemble du territoire français.

1.2 Physiopathologie de l'hypertension pulmonaire

L'hypertension pulmonaire est définie par une augmentation des résistances vasculaires dans les artères pulmonaires, entraînant une élévation de la pression artérielle pulmonaire, puis la surcharge du ventricule droit. Tout ceci peut aboutir à une insuffisance cardiaque droite sévère, voire un arrêt cardiaque (3). Quelle que soit l'origine de l'HTP, un cathétérisme cardiaque droit est réalisé pour obtenir un diagnostic définitif (4).

La classification de Dana Point définit cinq groupes d'HTP selon l'origine de la maladie (tableau I) (5).

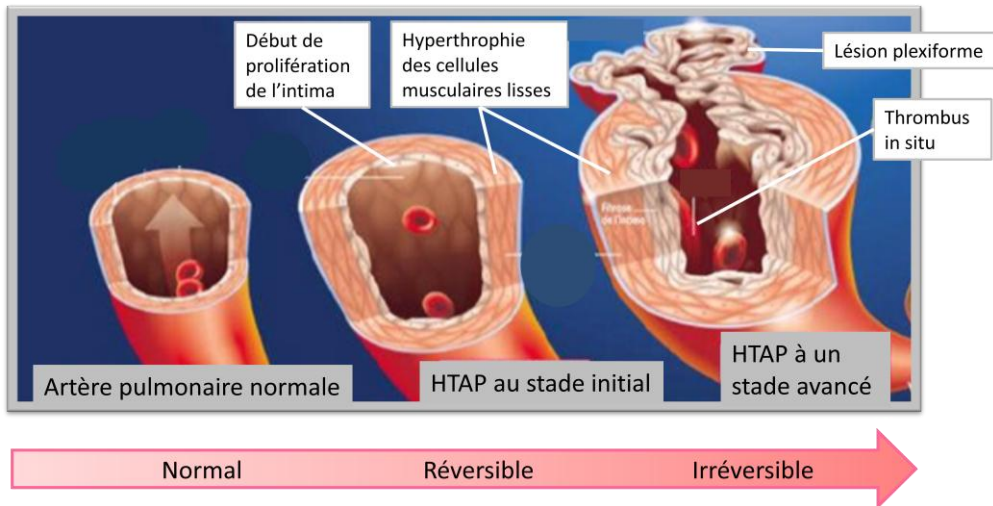
Tableau I. Classification de l'hypertension pulmonaire

<p>1. Hypertension Artérielle Pulmonaire 1.1. Idiopathique 1.2. Héritaire Mutations BMP2, ALK1, endogline (avec ou sans maladie de Rendu-Osler) 1.3. Induite par médicaments ou toxiques 1.4. Associée à : 1.4.1. Connectivites 1.4.2. Infection par le VIH 1.4.3. Hypertension portale 1.4.4. Cardiopathies congénitales 1.4.5. Schistosomiasis 1.4.6. Anémies hémolytiques chroniques 1.5. HTP persistante du nouveau-né</p> <p>1'. Maladie veino-occlusive pulmonaire et hémangiomasose capillaire pulmonaire</p> <p>2. HTP des cardiopathies gauches 2.1. Dysfonction systolique 2.2. Dysfonction diastolique 2.3. Valvulopathies</p>	<p>3. HTP des maladies respiratoires et/ou hypoxémies chroniques 3.1. Bronchopathie chronique obstructive 3.2. Pneumopathies interstitielles 3.3. Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives 3.4. Syndromes d'apnées du sommeil 3.5. Syndromes d'hypoventilation alvéolaire 3.6. Exposition chronique à l'altitude élevée 3.7. Anomalies du développement</p> <p>4. HTP post-embolique chronique</p> <p>5. HTP de mécanisme multifactoriel/incertain 5.1. Maladies hématologiques : syndromes myéloprolifératifs, splénectomie. 5.2. Maladies systémiques : sarcoïdose, histiocytose X, leucémie aigüe myéloïde, neurofibromatose, vascularites. 5.3. Maladies métaboliques : glycoséses, maladie de Gaucher, dysthyroïdies. 5.4. Autres : obstructions vasculaires pulmonaires tumorales, médiastinites fibreuses, insuffisance rénale chronique en dialyse.</p>
---	--

ALK1 Activin receptor-like kinase 1; BMP2 Bone morphogenetic protein receptor type II; VIH Virus de l'immunodéficience humaine

D'après le 4e symposium mondial sur l'hypertension pulmonaire à Dana Point en 2008

L'hypertension artérielle pulmonaire proprement dite (groupe 1) est une maladie caractérisée par une dysfonction endothéliale s'accompagnant d'une diminution de la production de substances vasodilatatrices/antiprolifératives, telles que le monoxyde d'azote ou la prostacycline, ainsi que d'une augmentation de la production de substances vasoconstrictives/prolifératives, telles que l'endothéline. Les trois composantes majeures dans la pathogenèse sont la vasoconstriction, le remodelage obstructif de la paroi du vaisseau et les thromboses in situ (6) (figure 1).



D'après un document du laboratoire Actelion Pharmaceuticals France

Figure 1 : Pathogénèse de l'hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire se distingue des autres hypertensions pulmonaires dues aux cardiopathies gauches (groupe 2), aux maladies respiratoires et hypoxémies chroniques (groupe 3), aux maladies thromboemboliques chroniques (groupe 4) et aux mécanismes multifactoriels (groupe 5). Les mécanismes physiopathologiques dont résultent les HTP autres que l'HTAP sont propres à chaque étiologie. Cependant, on retrouve des mécanismes communs à l'HTAP, comme le remodelage vasculaire pulmonaire et la dysfonction endothéliale (4,7,8).

Les différents groupes cliniques et mécanismes sous-jacents nécessitent plusieurs approches thérapeutiques. La prise en charge des patients repose sur des conseils associés aux activités de la vie quotidienne (activité physique réduite, séjour en altitude proscrits, grossesse contre-indiquée...) et sur une thérapie médicamenteuse. D'une part, il existe des traitements spécifiques de l'HTP ; d'autre part, la pathologie à l'origine de l'HTP, si elle existe, doit être traitée ainsi que ses répercussions.

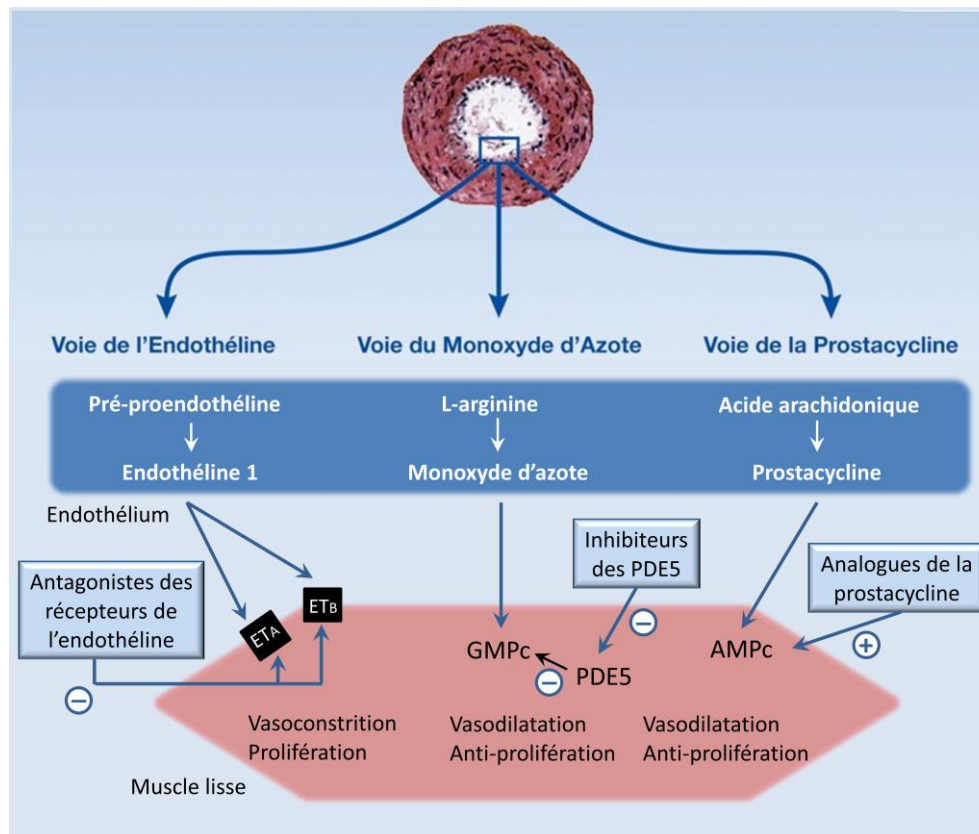
1.3 Prise en charge médicamenteuse de l'hypertension pulmonaire

Des algorithmes de traitements ont été définis par l'European Society of Cardiology (ESC) et l'European Respiratory Society (ERS) (3,9). Le traitement de l'HTP tente de

s'opposer aux effets délétères de la vasoconstriction, de l'obstruction vasculaire pulmonaire (remodelage, thrombose) et de l'insuffisance cardiaque droite.

1.3.1 Traitements médicamenteux spécifiques de l'hypertension pulmonaire

Plusieurs classes médicamenteuses, interagissant sur les différentes voies de la pathogénèse de l'HTP, ont été développées dans le but de faire régresser les lésions d'hypertrophie et de remodelage vasculaire (figure 2). L'association de médicaments, de mécanismes d'action différents, a pour but de potentialiser leurs effets et ainsi d'augmenter leur bénéfice clinique, si possible sans majoration des effets secondaires.



AMPc adenosine 3',5'-monophosphate ; ET récepteur de l'endothéline ; GMPC guanosine 3',5'-monophosphate cyclique ; PDE5 phosphodiésterase diestérase de type 5

D'après Montani et al. 2004 (10)

Figure 2. Cibles pharmacologiques des traitements de l'hypertension pulmonaire

Les traitements spécifiques n'ont l'autorisation de mise sur le marché que dans l'indication du traitement des HTAP (groupe 1). Par extension, les cliniciens les prescrivent

également pour le traitement des autres HTP selon le contexte clinique et après traitement de la pathologie associée (7).

Analogues de la prostacycline

Les analogues de la prostacycline sont utilisés pour leurs effets antiprolifératifs sur les cellules musculaires lisses dans le traitement de l'HTP. L'époprosténol (Flolan[®]) est administré par voie intraveineuse continue, le tréprostinil (Remodulin[®]) en continu par voie sous-cutanée et l'iloprost (Ventavis[®]) par inhalation.

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

Le bosentan (Tracleer[®]) est un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline (ARE). L'ambrisentan (Volibris[®]), développé plus récemment, est un antagoniste sélectif des récepteurs A de l'endothéline. Ces deux médicaments, administrés par voie orale, ont un effet vasodilatateur et favorisent la réduction de la prolifération des cellules musculaires lisses.

Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type (iPDE5) entraînent la relaxation du muscle lisse vasculaire pulmonaire et l'inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses. Le sildénafil (Revatio[®]) et le tadalafil (Adcirca[®]) s'administrent par voie orale.

1.3.2 Traitements médicamenteux symptomatiques de l'hypertension pulmonaire

L'hypertension pulmonaire peut découler de diverses maladies sous-jacentes et entraîne des complications principalement pulmonaires et cardiaques. Ces désordres associés nécessitent une prise en charge médicamenteuse.

Antivitamine K

Il existe une forte prévalence des lésions vasculaires thrombotiques observées post-mortem chez les patients atteints d'HTAP idiopathique (11). Des anomalies des voies de la coagulation et de la fibrinolyse ont également été rapportées (12–14). De plus, ces patients peuvent présenter des facteurs de risque non spécifiques de la maladie thromboembolique veineuse, comme l'insuffisance cardiaque et la sédentarité. Pour ces différentes raisons, l'ESC

recommande une anticoagulation orale, avec un faible niveau de preuve, pour les patients atteints d'HTAP idiopathique, héréditaire, et due aux anorexigènes (groupe 1) (3).

En revanche, le traitement par AVK est essentiel dans le cas de l'HTP thromboembolique chronique (groupe 4) (3). Par extension, le traitement anticoagulant a été proposé dans les autres groupes d'HTP, en dépit de l'absence d'études spécifiques (15). De plus, certains patients atteints d'HTP reçoivent un traitement intraveineux continu par prostaglandines et sont traités par un anticoagulant, en partie à cause du risque de thrombose associé au cathéter.

Dans l'HTP, les AVK (warfarine, fluindione, acénocoumarol) sont généralement administrés à une dose efficace pour atteindre un INR (International Normalized Ratio) cible compris entre 2 et 3 (16).

Inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques (diltiazem, nifédipine, amlodipine) peuvent s'opposer à la vasoconstriction, mais n'ont pas d'effet sur le remodelage vasculaire pulmonaire. La réponse à ce type de médicament est évaluée par un test de vasodilatation au monoxyde d'azote au cours du cathétérisme cardiaque droit. Les inhibiteurs calciques ne sont actifs que dans moins de 10 % des HTAP idiopathiques (17).

Diurétiques

Les diurétiques (furosémide, spironolactone) permettent de réduire la volémie, de diminuer les signes de surcharge ventriculaire droite et d'améliorer la symptomatologie (18).

Oxygène

L'hypoxie peut aggraver l'HTP par augmentation de la vasoconstriction hypoxique. Une oxygénothérapie doit être envisagée chez les patients présentant une hypoxémie sévère (18).

De par la sévérité de la maladie, les patients souffrant d'HTP sont généralement traités par de multiples classes médicamenteuses. Chez ces patients, la polymédication accroît le risque d'accidents iatrogènes, notamment celui lié aux interactions médicamenteuses.

2. Les interactions médicamenteuses

On parle d'interaction médicamenteuse lorsque l'administration simultanée de deux ou plusieurs médicaments conduit à modifier l'effet pharmacologique d'au moins un de ces médicaments. Les interactions médicamenteuses peuvent résulter d'une interférence pharmacodynamique ou pharmacocinétique observée *in vivo*. Il existe également des incompatibilités physico-chimiques, qui sont des interactions médicamenteuses se produisant *in vivo* ou *in vitro*.

2.1 Généralités sur les interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont un problème majeur en pratique clinique. On observe l'émergence de pathologies nécessitant une polymédication (cancer, SIDA, HTP...), ainsi qu'un vieillissement de la population, avec des patients à pathologies multiples également polymédiqués. Les interactions médicamenteuses sont responsables de 0,6% des hospitalisations, chiffre qui passe à 4,8% chez les personnes de plus de 70 ans (19).

Lors de l'association de plusieurs molécules (A et B par exemple), la modification de l'effet obtenu peut se présenter sous plusieurs formes :

- Synergie : effet de l'association $[A + B] = \text{effet de A seul} + \text{effet de B seul}$
- Potentialisation : effet de l'association $[A + B] > \text{effet de A seul} + \text{effet de B seul}$
- Antagonisme : effet de l'association $[A + B] < \text{effet de A seul} + \text{effet de B seul}$

Plusieurs mécanismes sont associés aux interactions médicamenteuses :

- Mécanisme direct : les molécules agissent sur le même effecteur, soit par l'intermédiaire d'un seul type de récepteur (mécanisme compétitif), soit en agissant simultanément sur des récepteurs différents (mécanisme non compétitif) ;
- Mécanisme indirect : seule une des molécules est active sur le récepteur. La seconde modifie la concentration de la forme libre de la première.

Certaines associations médicamenteuses sont recherchées en thérapeutique. L'association synergique de molécules peut être utile, tout comme l'utilisation de deux médicaments antagonistes dans le traitement des intoxications.

Toutes les interactions détectées n'ont pas de conséquences cliniques. L'interaction est considérée cliniquement significative si l'effet du médicament est suffisamment modifié pour

qu'une adaptation de sa posologie ou une autre intervention médicale soit justifiée. Selon l'ANSM, il existe quatre niveaux de contrainte pour qualifier une interaction (20) :

- Contre-indication : elle revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée ;
- Association déconseillée : elle doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque, et impose une surveillance étroite du patient ;
- Précaution d'emploi : le cas le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, paraclinique et biologique,...) ;
- A prendre en compte : le risque d'interaction médicamenteuse existe, et correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

Les interactions médicamenteuses potentiellement dangereuses concernent essentiellement les médicaments qui ont un index thérapeutique étroit, qu'elles soient d'origine pharmacodynamique ou pharmacocinétique (21).

2.2 Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

Lors d'interactions pharmacodynamiques, la réponse pharmacologique est modifiée sans variation concomitante des concentrations plasmatiques des molécules en cause. Il est possible d'observer aussi bien une modification de l'intensité que de la nature de l'effet pharmacologique.

Les interactions pharmacodynamiques peuvent se manifester au niveau de l'organe cible et plus précisément au niveau des sites d'action des médicaments. Ces interactions peuvent résulter de l'effet synergique de deux médicaments agissant sur le même récepteur : cumul des propriétés anticholinergiques d'un antidépresseur et d'un antiparkinsonien. Il peut également s'agir d'un antagonisme entre deux médicaments d'actions opposées : insuline et glucagon. L'interaction peut également avoir lieu au niveau des mêmes systèmes physiologiques. Par exemple, tous les antiagrégants plaquettaires en association avec les AVK augmentent le risque hémorragique.

2.3 Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques

Les interactions pharmacocinétiques engendrent une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques et tissulaires des médicaments, se traduisant surtout par une modification de l'intensité de l'activité pharmacologique. Elles peuvent survenir au niveau de toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

2.3.1 Absorption

Les interactions concernées par la phase d'absorption résultent essentiellement de trois mécanismes. La modification de la solubilité d'une molécule peut être illustrée par la complexation des fluoroquinolones sous l'action des sels de fer. Un effet barrière entre la molécule et la muqueuse digestive peut survenir lors de l'administration d'un médicament avec un pansement gastrique. L'accélération ou le ralentissement du transit peut être provoqué par les laxatifs ou les anticholinergiques.

2.3.2 Distribution

Les interactions médicamenteuses survenant lors de la phase de distribution concernent principalement les phénomènes de déplacement d'une molécule liée aux protéines plasmatiques par une autre molécule de plus grande affinité. Le médicament déplacé voit alors sa fraction libre augmenter. Cet effet est, par exemple, retrouvé lors de l'association de la warfarine et d'un sulfamide hypoglycémiant.

2.3.3 Métabolisme

Les xénobiotiques sont métabolisés par deux types de réactions :

- réactions de phase I : ce sont des réactions d'oxydation, notamment par les cytochromes P450 (CYP) hépatiques (essentiellement CYP 3A4, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19),
- réactions de phase II : ce sont des réactions de conjugaison avec les molécules endogènes (glucuro- ou sulfoconjugaison).

Les interactions observées concernent surtout les réactions de phase I. Une inhibition peut être observée : par situation de concurrence entre deux molécules pour un même site de

liaison (inhibition compétitive) ; par modification de l'enzyme par une molécule empêchant la fixation de l'autre molécule (inhibition non compétitive) ; ou par fixation covalente à l'enzyme (inhibition irréversible). On peut citer comme inhibiteurs des CYP, l'amiodarone, le ritonavir, le fluconazole. En association avec les AVK, ces inhibiteurs augmentent le risque hémorragique en diminuant leur métabolisme hépatique.

A l'inverse, une induction enzymatique peut survenir par augmentation de la synthèse de ces enzymes. Les principaux inducteurs des CYP sont la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, les barbituriques. La prise concomitante de ces inducteurs avec les AVK entraîne une diminution de l'effet anticoagulant.

2.3.4 Elimination

Les interactions observées à ce niveau concernent essentiellement l'élimination rénale. Elles se produisent par compétition au niveau de la sécrétion tubulaire active, par exemple lors de l'association d'une pénicilline avec du probénécide, ou par modification de la fraction de la forme ionisée de la molécule, par exemple lors de l'association de phénobarbital avec un alcalinisant urinaire.

2.3.5 Transporteurs

Les transporteurs interviennent tout au long de la vie du médicament dans l'organisme : absorption, distribution, élimination. Ils sont présents au niveau de l'intestin, du foie, du rein, de la barrière hémato-encéphalique et du placenta. Ces acteurs pharmacocinétiques sont impliqués dans le passage actif de médicaments à travers une membrane cellulaire. Ils sont classés en deux catégories : les transporteurs ATP-Binding Cassette (ABC) d'efflux cellulaire et les transporteurs Solute Carrier (SLC) impliqués dans l'influx et l'efflux cellulaire.

Les transporteurs de la famille ABC incluent la glycoprotéine P (Pgp) - codée par un gène multidrug resistance (MDR) -, les multidrug resistance protein (MRP) et la breast cancer resistance protein (BCRP). Ces transporteurs participent notamment à l'élimination digestive et rénale de la digoxine.

La famille SLC comprend les transporteurs organic anion transporter (OAT), organic anion transporting polypeptide (OATP) et organic cation transporter (OCT). Ils sont par exemple impliqués dans l'influx hépatique des statines et la sécrétion rénale du cisplatine.

Ces molécules de transports sont sujettes aux phénomènes d'inhibition et d'induction et de ce fait interviennent dans les mécanismes d'interactions médicamenteuses.

Les phénomènes d'interactions médicamenteuses sont une des causes de la variabilité de la réponse à un traitement. Cette variabilité est d'autant plus importante que l'index thérapeutique de la molécule est étroit, comme dans le cas des AVK. Il est possible de prévoir des mécanismes d'interactions médicamenteuses à partir de l'étude pharmacologique des molécules.

3. Interactions médicamenteuses avec les anticoagulants

oraux

Les interactions médicamenteuses associées aux AVK sont bien connues, alors qu'elles sont encore peu décrites pour les NAO. Afin de pouvoir identifier comment un médicament peut interagir avec un anticoagulant oral et qu'elles sont autres les sources de variabilité de la réponse au traitement, il est important de connaître les propriétés pharmacologiques de ces molécules.

3.1 Indications des anticoagulants oraux

Les médicaments appartenant à la classe des AVK sont au nombre de trois : la warfarine (Coumadine[®]), la fluindione (Préviscan[®]) et l'acénocoumarol (Sintrom[®]). Ils sont indiqués dans la prévention et le traitement des cardiopathies emboligènes et des maladies thromboemboliques veineuses.

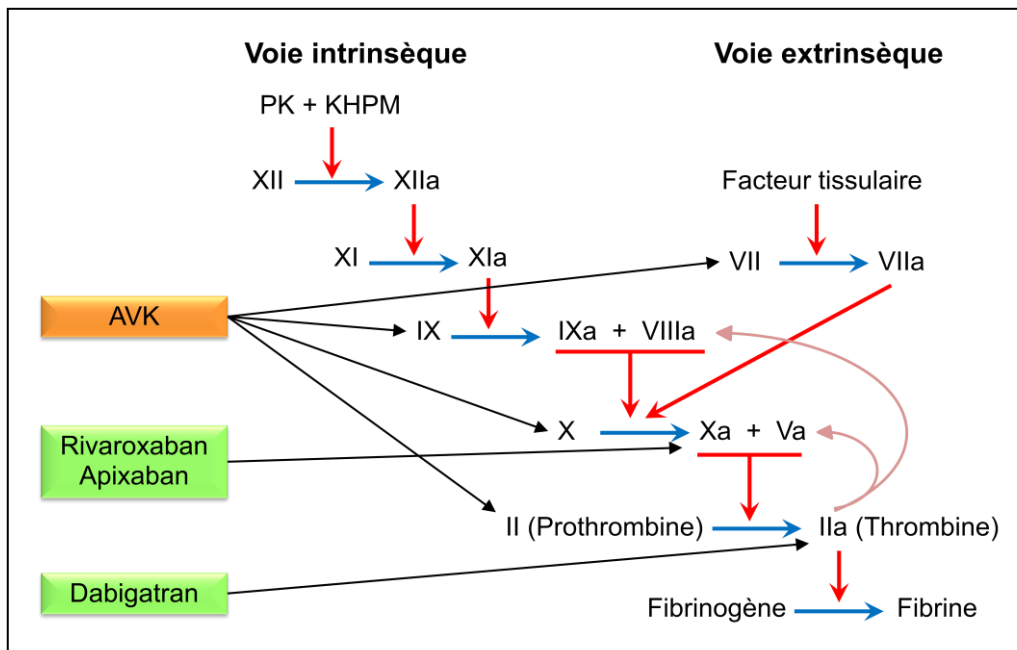
Les nouveaux anticoagulants oraux sont également au nombre de trois : le dabigatran (Pradaxa[®]), le rivaroxaban (Xarelto[®]) et l'apixaban (Eliquis[®]). Ils sont indiqués dans la prévention des événements thromboemboliques veineux post-chirurgie orthopédique, ainsi que dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral et l'embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire.

3.2 Propriétés pharmacologiques des anticoagulants

oraux

3.2.1 Propriétés pharmacodynamiques des anticoagulants oraux

Le mécanisme d'action des AVK est indirect par inhibition compétitive de la vitamine K-époxyde réductase (VKORC), enzyme responsable de la régénération de la vitamine K (22). Cette inhibition entraîne la diminution de la synthèse des facteurs de la coagulation dits « vitamine K dépendants » (II, VII, IX, X) (figure 3). Les AVK induisent une hypotherbinémie dans les 24 à 36 heures après leur administration et leur action persiste quelques jours après l'arrêt du traitement.



AVK antivitamine K ; KHPM kinogène de haut poids moléculaire ; PK prékallikrène ; VII : facteur VII ; VIIa : facteur VII activé

Figure 3. Cibles pharmacologiques des anticoagulants oraux au niveau de la cascade de la coagulation

Contrairement aux AVK, les nouveaux anticoagulants oraux agissent de façon spécifique et directe sur les facteurs de la coagulation activés (figure 3). Il n'y a donc pas de délai d'action. La dabigatran agit comme inhibiteur direct de la thrombine (facteur IIa) et empêche la transformation du fibrinogène en fibrine. La rivaroxaban et l'apixaban sont des inhibiteurs sélectifs directs du facteur Xa.

3.2.2 Propriétés pharmacocinétiques des anticoagulants oraux

Les principales propriétés pharmacocinétiques des anticoagulants oraux sont regroupées dans le tableau II (23–28).

Parmi les éléments essentiels de la pharmacocinétique des AVK, on retrouve un métabolisme hépatique important. Les biotransformations métaboliques hépatiques sont sous la dépendance de systèmes enzymatiques de la famille des cytochromes P450. On trouve principalement l'isoforme 2C9 et plus partiellement l'isoforme 1A2 (25,29). Les demi-vies des trois molécules AVK sont très variables (8-45 heures). Leur élimination se fait majoritairement sous forme de métabolites inactifs par voie rénale.

Tableau II. Principales caractéristiques pharmacocinétiques des anticoagulants oraux

	AVK	Dabigatran etexilate	Rivaroxaban	Apixaban
Cible pharmacologique	VKORC	Facteur IIa	Facteur Xa	Facteur Xa
Biodisponibilité	≈ 80%	3-7 %	66%	50%
Fixation aux protéines plasmatiques	> 97%	35%	95%	87%
Demi-vie	8-45h	12-17h	5-9h	8-15h
Transport	-	Pgp	Pgp	Pgp
Métabolisme	CYP 2C9, 1A2	conjugaison	CYP 3A4, 3A5, 2J2	CYP 3A4, 3A5 (majeur) et 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2J2 (mineur)
Modulation	-	-	Inhibiteur faible Pgp	Inhibiteur faible CYP2C19
Elimination	Métabolites inactifs majeurs	80 % forme inchangée 20 % métabolites actifs	45 % forme inchangée 55 % métabolites inactifs	75 % forme inchangée 25 % métabolites inactifs
Voie d'élimination	Majoritairement rénale	80 % rénale 20 % biliaire	70 % rénale 30 % biliaire	25 % rénale 75 % biliaire

AVK antivitamine K ; CYP cytochrome P450 ; Pgp glycoprotéine P ; VKORC Vitamine K-époxyde réductase

Le dabigatran éxilate est une prodrogue rapidement hydrolysée en dabigatran. Le rivaroxaban et l'apixaban sont directement actifs. Leur demi-vie est courte, ce qui permet une disparition rapide de l'effet anticoagulant. Toutes ces molécules sont substrats d'un transporteur d'efflux, la glycoprotéine P. En revanche, seuls les « xaban » sont substrats des cytochromes P450. Ils sont tous deux métabolisés par les isoformes 3A4, 3A5 et 2J2. Le métabolisme hépatique ne constitue pas une voie d'élimination exclusive. L'élimination se fait majoritairement sous forme active inchangée pour le dabigatran et sous forme mixte de métabolites inactifs et de forme inchangée pour le rivaroxaban et l'apixaban.

3.2.3 Acteurs majeurs de la pharmacocinétique des anticoagulants oraux : cytochrome P450 et glycoprotéine P

Les isoformes du cytochrome P450

Ces enzymes ubiquitaires biotransforment les substrats lipophiles en métabolites plus hydrophiles durant des réactions d'oxydation, afin de faciliter l'excrétion de la molécule et protéger l'organisme d'un potentiel effet toxique. Les CYP se répartissent en familles (CYP1, 2, 3) et sous-familles (CYP1A, 2C, 2D, 3A). Parmi ces sous-familles, les principales isoformes impliquées dans le métabolisme des médicaments sont CYP1A2, 2C9, 2D6 et 3A4. Les métabolites produits peuvent être pharmacologiquement actifs ou inactifs.

Le métabolisme des médicaments fait intervenir souvent plusieurs CYP, et plus rarement un seul CYP ou un CYP préférentiel. C'est dans ce dernier cas que le risque associé aux interactions médicamenteuses est le plus élevé. Ces interactions sont liées à des phénomènes d'inhibition ou d'induction des CYP.

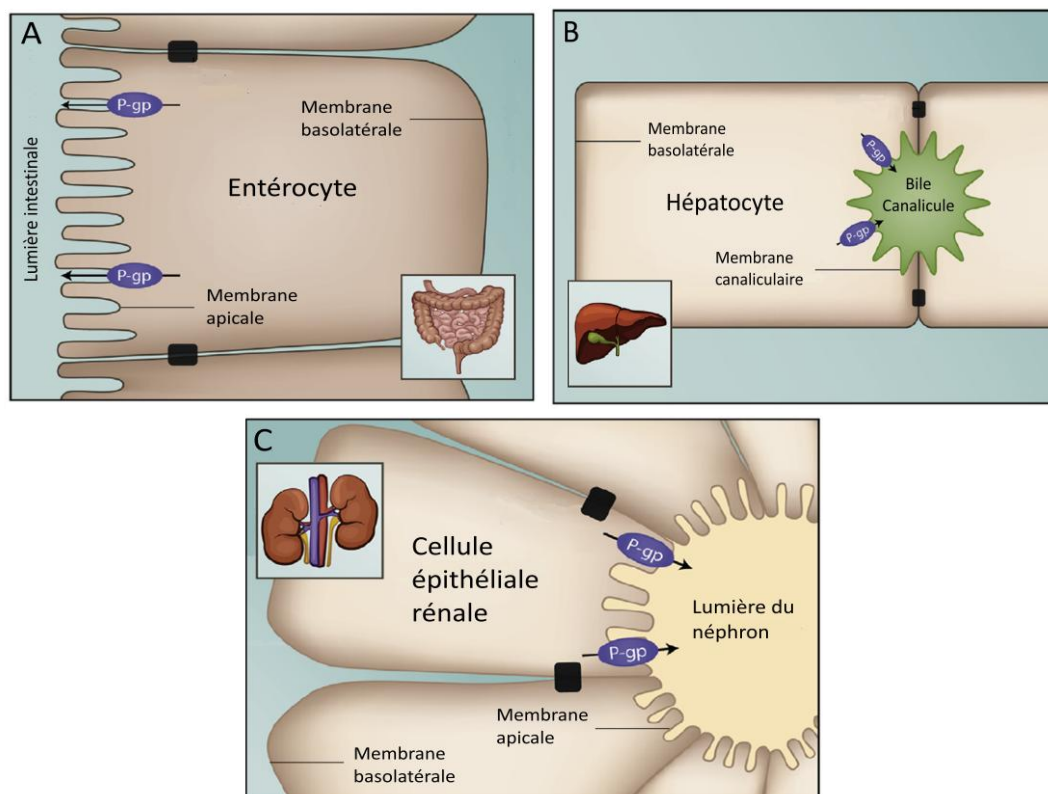
En tant que cytochrome le plus abondant au niveau du foie et du tractus intestinal, le CYP3A4 est responsable de la métabolisation d'un grand nombre de médicaments (30). De nombreuses études d'interactions ont donc été conduites sur cette isoforme. Dans le cadre de l'étude des NAO, nous nous concentrerons sur les phénomènes d'inhibition et d'induction des CYP 3A4, 3A5 et 2J2.

La glycoprotéine P

La glycoprotéine P (P pour perméabilité) est une protéine transmembranaire de la famille des transporteurs d'efflux ABC codée par le gène ABCB1 ou MDR1. Cette protéine

joue un rôle important dans le mécanisme de protection de l'organisme en provoquant l'efflux des substances exogènes hors des cellules. Elle est exprimée essentiellement au niveau des barrières de l'organisme : l'intestin, le foie, le rein et la barrière hémato-encéphalique (30). De par sa localisation, la Pgp influence plusieurs processus :

- L'absorption entérale de la molécule : la Pgp, présente au niveau de la membrane apicale des entérocytes, reflue les molécules dans la lumière intestinale, réduisant leur absorption (figure 4.A) ;
- La distribution de la molécule dans les organes et tissus : au niveau de la barrière hémato-encéphalique, la Pgp transfère les molécules du système nerveux central vers le sang ;
- L'excrétion biliaire et rénale de la molécule : l'expression de la Pgp à la surface canaliculaire des hépatocytes et à la surface luminale des cellules tubulaires rénales participe à l'élimination des molécules (figure 4.B et C).



La glycoprotéine P (Pgp) est présente au niveau de la membrane apicale des cellules épithéliales intestinales (A), de la membrane canaliculaire des hépatocytes (B), et de la membrane apicale des cellules tubulaires rénales (C).

D'après Wessler et al. 2013 (31)

Figure 4. Mécanismes d'efflux dirigés par la glycoprotéine P

Les substrats de la Pgp sont fréquemment des substrats du CYP3A4 également, comme dans le cas des NAO. Transporteurs et enzymes du métabolisme agissent de façon coordonnée pour diminuer l'exposition de l'organisme aux xénobiotiques. C'est pourquoi, les effets de la Pgp ne sont pas toujours faciles à distinguer des effets du CYP3A4.

La variabilité de la pharmacocinétique des substrats de la Pgp peut être due à la modulation de l'expression de ce transporteur par induction ou inhibition enzymatique. Selon la voie d'administration des modulateurs de la Pgp, les interactions médicamenteuses observées seront d'intensités différentes, puisque la quantité d'une même substance qui atteint les récepteurs intestinaux, hépatiques et rénaux sera variable (31).

La connaissance des propriétés pharmacologiques des anticoagulants oraux permet de déterminer des facteurs influençant leurs effets et leur devenir. La réponse à ces traitements est dépendante de multiples sources de variabilité.

3.3 Sources de variabilité des anticoagulants oraux

Même si la variabilité des nouvelles molécules semble plus limitée que celle des AVK, plusieurs sources de variabilité ont été identifiées à partir de leurs propriétés pharmacologiques. La principale conséquence attribuée à la variabilité de la réponse aux anticoagulants oraux est l'accident hémorragique.

3.3.1 Patients insuffisants hépatiques

Les AVK possèdent un métabolisme hépatique exclusif. Par ailleurs, le foie est à l'origine de la plupart des facteurs de la coagulation. L'insuffisance hépatique augmente donc la toxicité de ces molécules par risque de surdosage lié à la diminution du métabolisme, mais aussi par diminution de la synthèse des facteurs de la coagulation.

Le métabolisme hépatique du dabigatran est réduit. L'insuffisance hépatique ne modifie pas de manière significative ses propriétés pharmacocinétiques (32), mais compte tenu de son action sur des facteurs de la coagulation synthétisés par le foie, son utilisation n'est pas recommandée. L'élimination hépatique du rivaroxaban est partielle et justifie une contre-indication en cas d'insuffisance hépatique sévère. L'apixaban est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique associant une coagulopathie et un risque hémorragique, et est à utiliser avec prudence en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée.

3.3.2 Patients insuffisants rénaux

Les AVK sont majoritairement éliminés par le rein sous forme de métabolites inactifs. L'altération de la fonction rénale ne devrait donc pas modifier leur pharmacocinétique. Or, une hypoalbuminémie, fréquente chez les patients insuffisants rénaux, peut modifier la fixation des AVK et augmenter leur fraction libre (33).

Le dabigatran, principalement éliminé sous forme inchangée dans les urines, est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr <30 ml/min) et une réduction de dose doit avoir lieu pour les patients insuffisants rénaux modérés (ClCr entre 30 et 50 ml/min). L'élimination rénale sous forme active du rivaroxaban et de l'apixaban est partielle, ce qui justifie que leur utilisation ne soit pas recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr <15 ml/min). Pour les insuffisants rénaux modérés, une réduction de dose est indiquée dans la fibrillation auriculaire.

3.3.3 Patients âgés

L'augmentation du risque hémorragique chez le sujet recevant un anticoagulant oral n'est pas directement liée à l'âge. Cette variabilité s'explique par des facteurs associés à l'âge, comme l'augmentation de la fréquence des pathologies associées (source de polymédication), un poids plus faible, une hypoalbuminémie et une altération de la fonction rénale et/ou hépatique.

3.3.4 Polymorphisme génétique

Le polymorphisme du gène codant pour le CYP2C9 (métabolisme) et du gène de VKORC (cible) joue un rôle majeur dans la variabilité de la pharmacocinétique des AVK (29,34).

La variabilité d'origine génétique influant sur le devenir des NAO fait actuellement l'objet de recherche et peu de données sont encore disponibles. On sait toutefois que le transporteur Pgp est sujet à des variations alléliques pouvant modifier la pharmacocinétique de médicaments qui en sont des substrats, comme par exemple la digoxine (35).

3.3.5 Environnement

L'alimentation et le tabac sont des éléments à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement par AVK. L'apport en vitamine K par l'alimentation (choux, salades, épinards...) doit être régulier afin de ne pas perturber ou annuler l'effet bloquant la régénération de la vitamine K par ces médicaments (36). Le tabac est un inducteur enzymatique du CYP1A2, impliqué dans le métabolisme des AVK (29). Sa consommation peut donc diminuer l'effet anticoagulant chez les patients.

Aucune modification due à l'environnement du patient n'est attendue pour les NAO.

3.3.6 Variabilité analytique

La posologie des AVK est adaptée à chaque patient en fonction des valeurs de l'INR. Ce marqueur n'est pas le reflet direct de la concentration sanguine du médicament. Le temps pour atteindre l'état de concentration plasmatique à l'équilibre du médicament varie en fonction des individus. La répétition des dosages pour obtenir un INR entraîne des adaptations posologiques parfois trop précoces qui ne permettent pas d'atteindre la concentration sanguine optimale du médicament.

D'une façon générale, l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux ne requiert pas de suivi de l'activité anticoagulante en routine.

3.4 Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont une source majeure de variabilité de la réponse aux anticoagulants oraux. En fonction du mécanisme de l'interaction, la réponse sera modifiée en faveur du risque hémorragique ou du risque thrombotique.

3.4.1 Interactions médicamenteuses avec les antivitamine K

Plus de 70 interactions avec les AVK sont répertoriées dans le « Thesaurus des interactions médicamenteuses » de l'ANSM (37). Les associations avec l'acide acétylsalicylique à fortes doses, le miconazole par voie générale ou buccale, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pyrazolés (phénylbutazone), et le millepertuis sont contre-indiquées (23–25).

L'association des AVK avec les traitements spécifiques de l'HTP engendre deux types d'interactions médicamenteuses. Des interactions d'origine pharmacodynamique existent entre les AVK et les analogues de la prostacycline, puisque ces derniers inhibent l'agrégation plaquettaire (38–40). Par ailleurs, des interactions pharmacocinétiques ont été décrites entre le bosentan (inducteur du CYP2C9) et la warfarine (substrat du CYP2C9) (41–43). Cette interaction est la seule interaction entre les AVK et les traitements spécifiques de l'HTP retrouvée dans le « Thesaurus des interactions médicamenteuses ».

3.4.2 Interactions médicamenteuses avec les nouveaux anticoagulants oraux

Comme tout anticoagulant oral, du fait de leur mécanisme d'action, les NAO interagissent avec les molécules actives sur l'hémostase (héparines, antiagrégants, plaquettaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens...). Il résulte de ces interactions pharmacodynamiques une augmentation de l'effet anticoagulant.

Compte-tenu de leurs caractères pharmacocinétiques (substrat de la Pgp et des CYP), les interactions décrites avec les NAO portent majoritairement sur des associations à des molécules connues pour interagir avec la Pgp et/ou le CYP3A4. La co-administration d'un inhibiteur de la Pgp et d'un NAO provoque une augmentation de la concentration sanguine ou tissulaire de ce dernier, par limitation du reflux, pouvant conduire à un risque hémorragique. Inversement en cas de co-administration d'une molécule inductrice, la diminution de concentration atténuera son effet thérapeutique.

L'inhibition de certains CYP engendre l'augmentation de la concentration du rivaroxaban et dans une moindre mesure de l'apixaban. La surexposition à ces médicaments peut alors provoquer un risque hémorragique puisqu'ils ne sont plus dégradés en métabolites inactifs. A l'inverse, les composés inducteurs des CYP favorisent la dégradation des anticoagulants concernés en métabolites inactifs. L'effet thérapeutique sera alors moindre.

Toutes ces interactions ne sont pas cliniquement avérées. Certaines n'ont fait que l'objet d'études *in vitro*, d'autres ont été présumées à partir de l'étude des caractères pharmacocinétiques des molécules. Les interactions médicamenteuses avec les NAO décrites dans leur résumé des caractéristiques du produit (RCP) (26–28) et dans la littérature (44–46) sont présentées dans le tableau III.

Tableau III. Interactions médicamenteuses décrites avec les nouveaux anticoagulants oraux

Molécules	Origine pharmacodynamique	Molécules inhibitrices de Pgp et CYP3A4	Molécules inductrices de Pgp et CYP3A4
Dabigatran	Antiagrégants plaquettaires	Amiodarone	Carbamazépine
	Héparines et dérivés	Clarithromycine	Dexaméthasone
	AINS	Ciclosporine	Millepertuis
	ISRS/IRSNA	Dronédarone	Phénytoïne
		Kétoconazole	Rifampicine
		Phénothiazines	
		Quinidine	
		Thioxanthènes	
		Vérapamil	
	Rivaroxaban	Antiagrégants plaquettaires	Amiodarone
Héparines et dérivés		Antifongiques azolés	Millepertuis
AINS		Clarithromycine	Phénobarbital
		Diltiazem	Phénytoïne
		Erythromycine	Rifampicine
		Naproxène	
		Quinidine	
		Ritonavir	
		Vérapamil	
Apixaban		Antiagrégants plaquettaires	Amiodarone
	Héparines et dérivés	Antifongiques azolés	Millepertuis
	AINS	Diltiazem	Phénobarbital
		Inhibiteurs de protéases	Phénytoïne
		Naproxène	Rifampicine
		Quinidine	
		Vérapamil	

AINS anti-inflammatoires non stéroïdiens ; IPP inhibiteurs de la pompe à protons ; IRSNA inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; ISRS inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

L'hypertension pulmonaire étant une maladie rare, aucune étude de l'association des NAO avec les traitements spécifiques de l'HTP n'a été retrouvée dans la littérature. Toutefois, on peut noter que les analogues de la prostacycline (effet inhibiteur des fonctions plaquettaires) en association avec les anticoagulants nécessitent une surveillance attentive des patients (38–40).

Les interactions médicamenteuses répertoriées avec les NAO sont moins nombreuses que celles décrites avec les AVK, pour lesquels il existe plus de recul. Malgré l'implication de deux cibles pharmacocinétiques majeures (Pgp et CYP3A4) dans le devenir des NAO, les connaissances en termes d'interactions médicamenteuses avec ces molécules n'en sont qu'à leurs prémices.

DEUXIEME PARTIE : PRESENTATION DE L'ETUDE

1. Objectif de l'étude

Cette deuxième partie présente l'étude menée sur les interactions médicamenteuses potentielles avec les nouveaux anticoagulants oraux chez les patients traités pour hypertension pulmonaire. Les patients atteints d'HTP peuvent recevoir des AVK pour une indication validée (fibrillation auriculaire, maladie thromboembolique veineuse) ou pour l'HTP uniquement. Les AVK sont difficiles à utiliser dans la pratique clinique et pourraient être remplacés par les nouveaux anticoagulants oraux, développés pour contourner plusieurs limites des anticoagulants oraux actuels. En revanche, cette nouvelle génération d'anticoagulants souffre d'une variabilité pharmacologique, dépendant en partie des interactions médicamenteuses et des fonctions rénale et hépatique, pouvant majorer le risque d'accident hémorragique.

Notre étude a pour objectif principal de déterminer la fréquence des interactions médicamenteuses potentielles avec les nouveaux anticoagulants oraux chez des patients traités pour HTP. L'objectif secondaire est d'évaluer le risque d'accumulation des NAO lié aux interactions médicamenteuses et au dysfonctionnement rénal et hépatique, dans cette même population.

2. Patients et méthodes

2.1 Population

L'étude, multicentrique, a été menée dans les trois sites du centre de compétence d'hypertension pulmonaire de Rhône-Alpes (Lyon, Grenoble et Saint-Etienne). Ont été inclus les patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'HTP et traités par au moins un traitement spécifique de l'HTP. Les patients devaient avoir été hospitalisés dans l'un des trois sites entre janvier et juin 2013.

Les patients ne pouvaient participer à l'étude qu'une seule fois. Le profil des patients qui avaient consultés plusieurs fois durant cette période n'était pas analysé de nouveau. Les informations concernant la dernière hospitalisation, au cours de la période, étaient prises en compte.

2.2 Données recueillies

Pour chaque patient, une fiche de recueil de données (CRF – Case report form, annexe 1) était complétée à partir des informations disponibles dans le dossier d'hospitalisation. Les informations manquantes étaient recherchées auprès des médecins généralistes. Les données démographiques, les données biologiques, les données sur l'HTP et les traitements oraux des patients étaient recueillis.

Seules les données biologiques datant de plus ou moins un mois de la date d'hospitalisation étaient relevées. Les données biologiques concernaient les fonctions rénale, hépatique et hémostatique. La clairance de la créatinine était estimée à partir de la formule de Cockcroft et Gault. La date du premier cathétérisme cardiaque droit permettait de calculer l'âge au moment du diagnostic et l'âge de la maladie. Les comorbidités étaient réparties en six groupes : maladies respiratoires chroniques, maladies cardiaques, maladies endocriniennes, pathologies veineuses et artérielles, maladies auto-immunes et de système, et une catégorie autres (pathologies neuropsychologiques, troubles hématologiques, insuffisance rénale chronique, insuffisance hépatique). Les traitements spécifiques de l'HTP et les traitements symptomatiques per os des patients ont été collectés, accompagnés de l'indication du traitement par AVK s'il existait.

2.3 Interactions médicamenteuses

Quatre bases de données ont été utilisées pour identifier le caractère (substrat, inhibiteur, inducteur) de chaque médicament prescrit vis-à-vis des cibles impliquées dans le transport (Pgp) ou le métabolisme (CYP 3A4, 3A5 et 2J2) des NAO : SuperCYP (47), DrugBank (48), GeneCards (49) et le RCP. La puissance d'inhibition et d'induction vis-à-vis de la Pgp et du CYP3A4 des molécules a été obtenue à partir de la base de données de la FDA (Food and Drug Administration) (50).

Une recherche dans la littérature a permis de déterminer le caractère des molécules du traitement spécifique de l'HTP vis-à-vis de la Pgp et des CYP (38–41,51–56). Les interactions médicamenteuses avec les AVK ont été répertoriées à partir du « Thesaurus des interactions médicamenteuses » de l'ANSM (37).

2.4 Analyse statistique

Les données ont été traitées en utilisant le logiciel d'analyse statistique R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) (57). La prévalence des interactions médicamenteuses potentielles médiées par la Pgp ou les CYP a été déterminée par le nombre de patients pour lesquels une ou plusieurs interactions ont été détectées. Pourcentage et médiane ont été utilisés pour résumer respectivement les variables catégorielles et continues. Le dénominateur des pourcentages était basé sur le nombre de patients pour lesquels des données étaient disponibles.

3. Résultats

3.1 Caractéristiques de la population

Les caractéristiques démographiques et biologiques de la population totale et de la sous population traitée par AVK sont résumées dans le tableau IV. Parmi les 366 patients inclus dans l'étude, les femmes étaient en majorité (58,5%) et l'âge médian de la population était de 68 ans (âge moyen 65 ans). Un patient sur quatre souffrait d'obésité. Une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr <50ml/min) était présente chez plus d'un quart des patients. Une anomalie des enzymes hépatiques était retrouvée chez 1,6% patients. Les mêmes tendances étaient observées dans la sous population traitée par AVK.

Tableau IV. Caractéristiques démographiques et biologiques de la population

Caractéristiques	Population totale		Population sous AVK	
	n	Médiane ou %	n	Médiane ou %
Age (années)	366	67,7 (19,6-93,5)	239	69,9 (20,2-93,5)
Age au moment du diagnostic (années)	366	64,4 (1,0-92,2)	239	66,0 (1,0-92,2)
Age de la maladie (années)	366	2,4 (4 jours-49,6)	239	2,7 (4 jours-49,6)
Femme	214	58,5	151	63,2
IMC \geq 30	82	22,8	51	21,7
Clairance créatinine < 50 ml/min	91	27,4	69	31,5
ALAT et ASAT > 3LSN	3	0,9	3	1,4
PAL et GGT > 2LSN	2	0,7	2	1,0

ALAT alanine aminotransférase ; ASAT aspartate aminotransférase ; GGT gamma glutamyl transpeptidase ; IMC indice de masse corporelle ; LSN limite supérieure normale ; PAL phosphatase alcaline

La répartition des patients par groupe et sous-groupe d'HTP est présentée dans le tableau V. La plupart des patients appartenaient au groupe 1 (59,6%), quelle que soit la population concernée.

Tableau V. Répartition des patients par groupes d'hypertension pulmonaire

Groupe / sous-groupe d'HTP	Population totale		Population sous AVK	
	n	Fréquence (%)	n	Fréquence (%)
I - HTAP	218	59,6	126	52,7
I.1 – Idiopatique	76	20,8	54	22,6
I.2 – Familiale	2	0,5	2	0,8
I.3 – Induite par médicaments ou toxiques	23	6,3	16	6,7
I.4 - Associée à	117	32,0	54	22,6
<i>Connectivite</i>	58	15,8	37	15,5
<i>Infection par VIH</i>	8	2,2	0	0
<i>Hypertension portale</i>	20	5,5	2	0,8
<i>Cardiopathie congénitale</i>	30	8,2	14	5,9
<i>Autres</i>	1	0,3	1	0,4
I'- MVOP et/ou HCP	7	1,9	4	1,7
II – Cardiopathies gauches	6	1,6	5	2,1
III – Maladies respiratoires et/ou hypoxémies chroniques	52	14,2	29	12,1
IV – Post-embolique chronique	63	17,2	59	24,7
V – Multifactorielle	20	5,5	16	6,7

HCP hémangiomatose capillaire pulmonaire ; HTP hypertension pulmonaire ; MVOP maladie veino-occlusive pulmonaire ; VIH virus de l'immunodéficience humaine

Les comorbidités les plus souvent retrouvées étaient à égalité les maladies respiratoires chroniques et les maladies cardiovasculaires dans les deux populations (tableau VI).

Tableau VI. Répartition des patients par groupes de comorbidités

Comorbidités	Population totale		Population sous AVK	
	n	Fréquence (%)	n	Fréquence (%)
Maladies respiratoires chroniques	155	42,3	99	41,4
Maladies cardiaques [#]	154	42,1	98	41,0
Maladies endocriniennes	103	28,1	69	28,9
Pathologies veineuses et artérielles [⌘]	94	25,7	94	31,8
Maladies auto-immunes et de système	85	23,2	55	23,0
Autres*	92	25,1	58	24,3

[#]Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde

[⌘]maladie thromboembolique veineuse ou pathologies artérielles avec indication d'anticoagulant oral

*Pathologies neuropsychologiques, troubles hématologiques, insuffisance rénale chronique, insuffisance hépatique

3.2 Traitements

Chaque patient recevait en moyenne 9 traitements au moment de son hospitalisation.

3.2.1 Traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire

Les traitements spécifiques de l'HTP étaient prescrits comme suit : 16,4% des patients recevaient des analogues de la prostacycline, 76,2% recevaient un antagoniste des récepteurs de l'endothéline et 73,8% recevaient un inhibiteur des phosphodiésterases de type 5. La figure 5 donne le détail des prescriptions des traitements spécifiques de l'HTP. Le bosentan et le sildénafil étaient les deux molécules les plus prescrites respectivement chez 59,6% et 49,2% des patients.

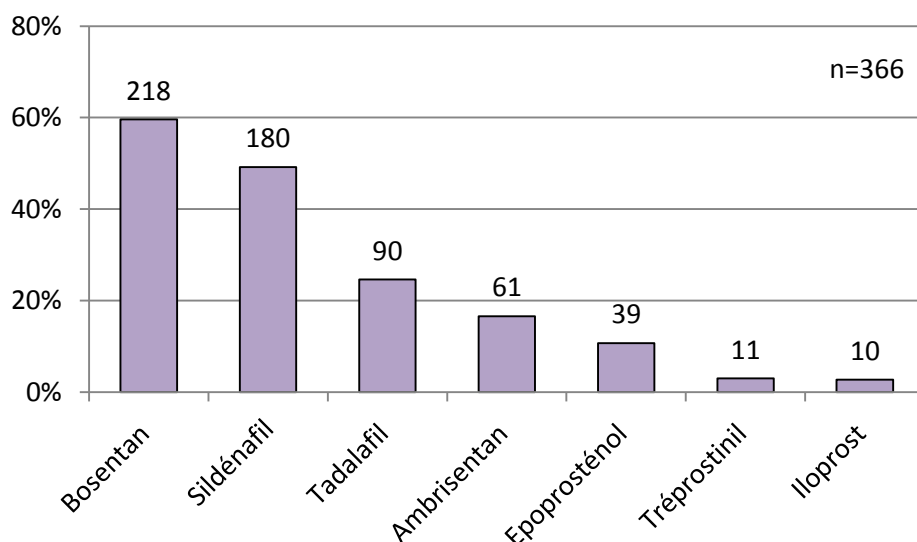


Figure 5. Distribution des traitements spécifiques de l’hypertension pulmonaire au sein de la population totale

Les traitements spécifiques de l’HTP étaient prescrits en monothérapie et en bithérapie de façon égale dans la population (44,5%), tandis que 11,0% des patients recevaient une trithérapie. Les trois associations les plus prescrites sont présentées sur la figure 6 ci-dessous.

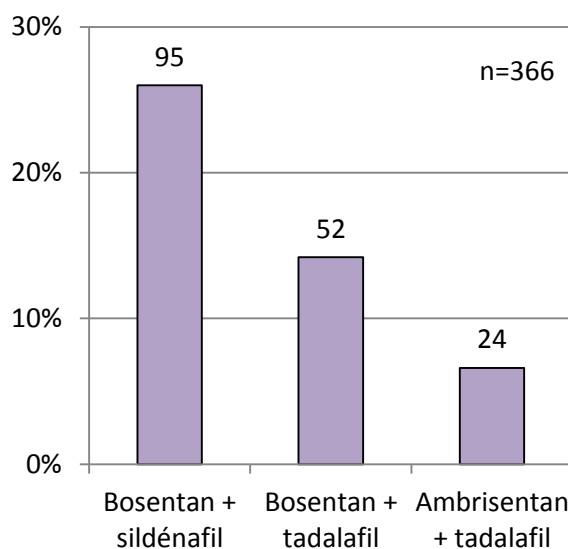


Figure 6. Associations de traitements spécifiques de l’hypertension pulmonaire les plus prescrites au sein de la population totale

3.2.2 Traitements antithrombotiques

Antivitamine K

Un antivitamine K était prescrit à 239 patients (65,3%). La majorité des patients du groupe 4 (59/63) et du groupe 2 (5/6) étaient anticoagulés par un AVK, comme le montre la figure 7.

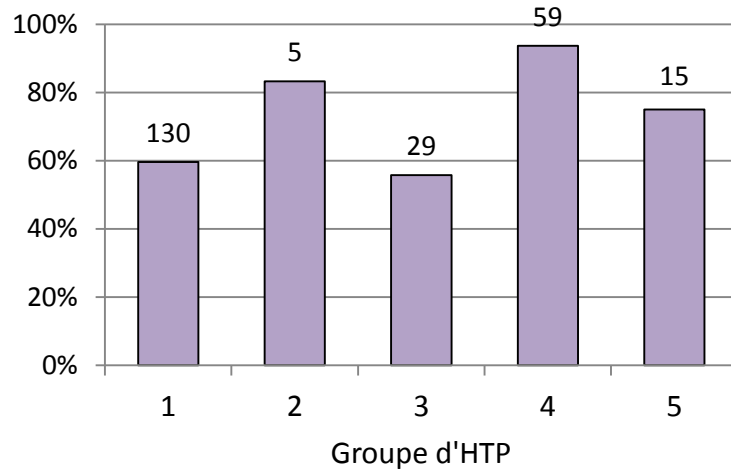


Figure 7. Fréquence de la prescription d'AVK chez les patients au sein de chaque groupe d'hypertension pulmonaire

L'indication de l'AVK était principalement l'HTP (55,6%), suivie par un trouble de la coagulation d'origine veineuse (30,2%) et pour une minorité de patients (14,2%) un trouble de la coagulation d'origine artérielle (27 indications manquantes).

Un INR était disponible pour 222 patients sous AVK (92,9%). Cet INR se situait dans les valeurs thérapeutiques 2 à 3 pour 30,6% de ces patients.

Nouveaux anticoagulants oraux

Parmi les 8 patients qui recevaient un NAO, 6 d'entre eux recevaient du dabigatran et 2 recevaient du rivaroxaban. Un patient appartenait au groupe 2 ce qui fait que tous les patients de ce groupe étaient anticoagulés.

Antiagrégants plaquettaires

Au moins un antiagrégant plaquettaire était prescrit à 90 patients (5 d'entre eux en recevaient 2).

3.2.3 Traitements symptomatiques

Un total de 250 molécules autres que les traitements spécifiques de l'HTP et les anticoagulants oraux ont été dénombrées. Les 10 molécules les plus prescrites, ainsi que leur rôle vis-à-vis des cibles impliquées dans le devenir des NAO, sont présentés dans la figure 8.

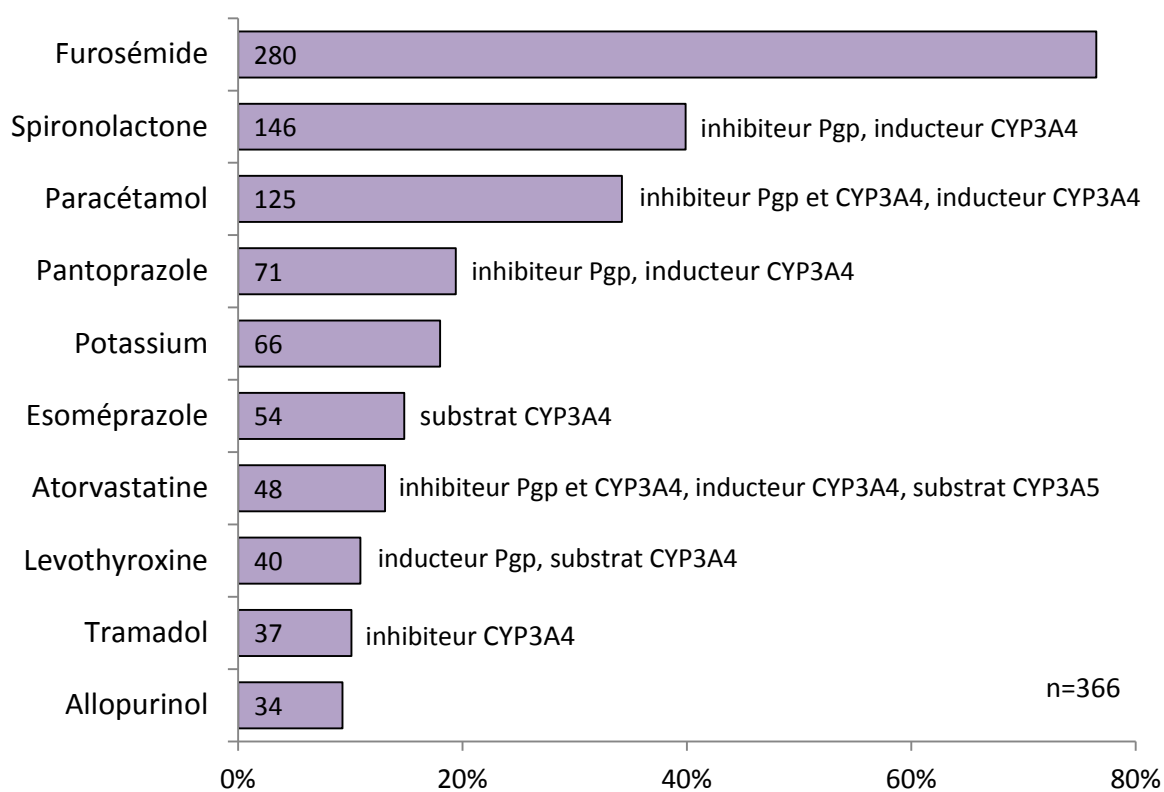


Figure 8. Fréquence des 10 molécules les plus prescrites chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire et leur rôle vis-à-vis des cibles pharmacocinétiques des nouveaux anticoagulants oraux

3.3 Interactions médicamenteuses

3.3.1 Interactions médicamenteuses avec les antivitamine K

Parmi les 239 patients traités par un AVK, 82,8% présentaient des interactions potentielles entre leurs traitements et l'AVK prescrit, selon le « Thesaurus des interactions médicamenteuses » de l'ANSM. Aucune distinction n'était observée entre les cinq groupes d'HTP, selon les comorbidités et selon l'indication du traitement par AVK.

Le bosentan, répertorié dans le « Thesaurus des interactions médicamenteuses » comme molécule diminuant l'effet des AVK par augmentation de leur métabolisme hépatique (inducteur du CYP2C9, tableau III), était prescrit chez 62,8% des patients sous AVK.

Les antiagrégants plaquettaires étaient associés à un AVK chez 32 patients.

3.3.2 Interactions médicamenteuses avec les nouveaux anticoagulants oraux

Modulateurs de toutes puissances

Au sein de la population totale, toutes cibles pharmacocinétiques confondues (Pgp, CYP 3A4, 3A5 et 2J2), tous les patients recevaient au moins un modulateur de ces cibles. La même proportion de patients recevait au moins un inhibiteur (97,4%) ou au moins un inducteur (92,8%), à savoir la quasi-totalité des patients (figure 9). L'écart s'accroît si l'on s'intéresse aux patients qui recevaient au moins 5 inhibiteurs (47,2%) ou au moins 5 inducteurs (26,7%).

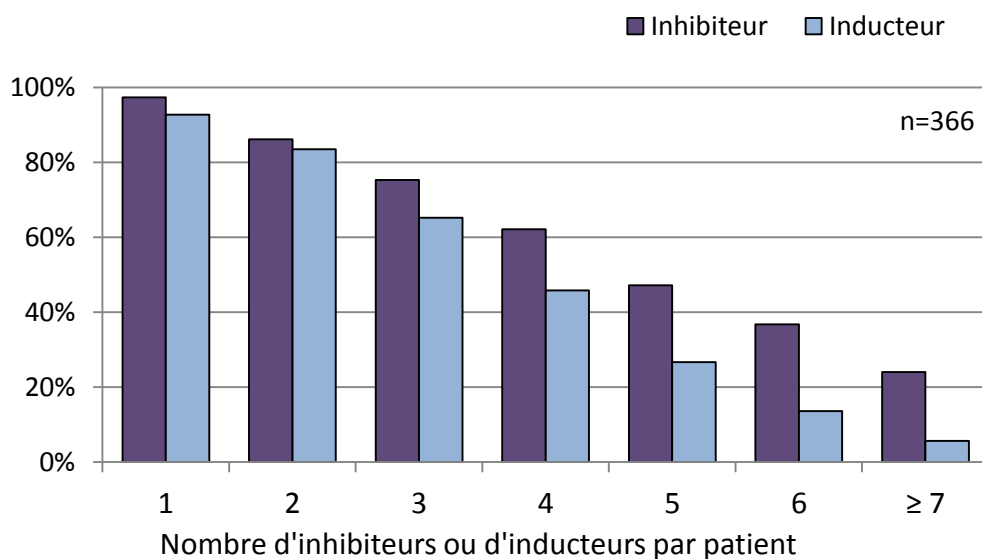


Figure 9. Fréquence cumulée du nombre d'inhibiteurs et d'inducteurs prescrits par patient au sein de la population totale

Ces données sont du même ordre de grandeur si l'on se concentre sur la Pgp ou le CYP3A4. Au moins un inhibiteur de Pgp était prescrit chez 87,7% des patients et au moins un inducteur chez 70,2% des patients. Au moins un inhibiteur du CYP3A4 était prescrit chez 93,7% des patients et au moins un inducteur chez 91,5% des patients.

Le détail de la fréquence du nombre d'inhibiteurs et d'inducteurs de la Pgp et des CYP 3A4, 3A5 et 2J2 prescrits par patient, au sein de la population totale, est présenté dans la figure 10. La représentation des modulateurs du CYP3A5 est de moindre importance par rapport à celle des modulateurs de la Pgp et du CYP3A4. Un seul patient recevait un inhibiteur du CYP2J2 et aucun patient ne recevait d'inducteur du CYP2J2.

Parmi les traitements spécifiques de l'HTP, trois molécules étaient susceptibles d'interagir avec le métabolisme des NAO : bosentan, sildénafil et tadalafil. Le tableau VII présente le rôle de ces molécules vis-à-vis de la Pgp et des CYP. Le bosentan était prescrit chez 59,6% des patients de la cohorte totale. Dans cette même population, 73,8% recevaient du sildénafil ou du tadalafil. Les mêmes fréquences de prescription de ces molécules étaient retrouvées dans la sous-population recevant des AVK.

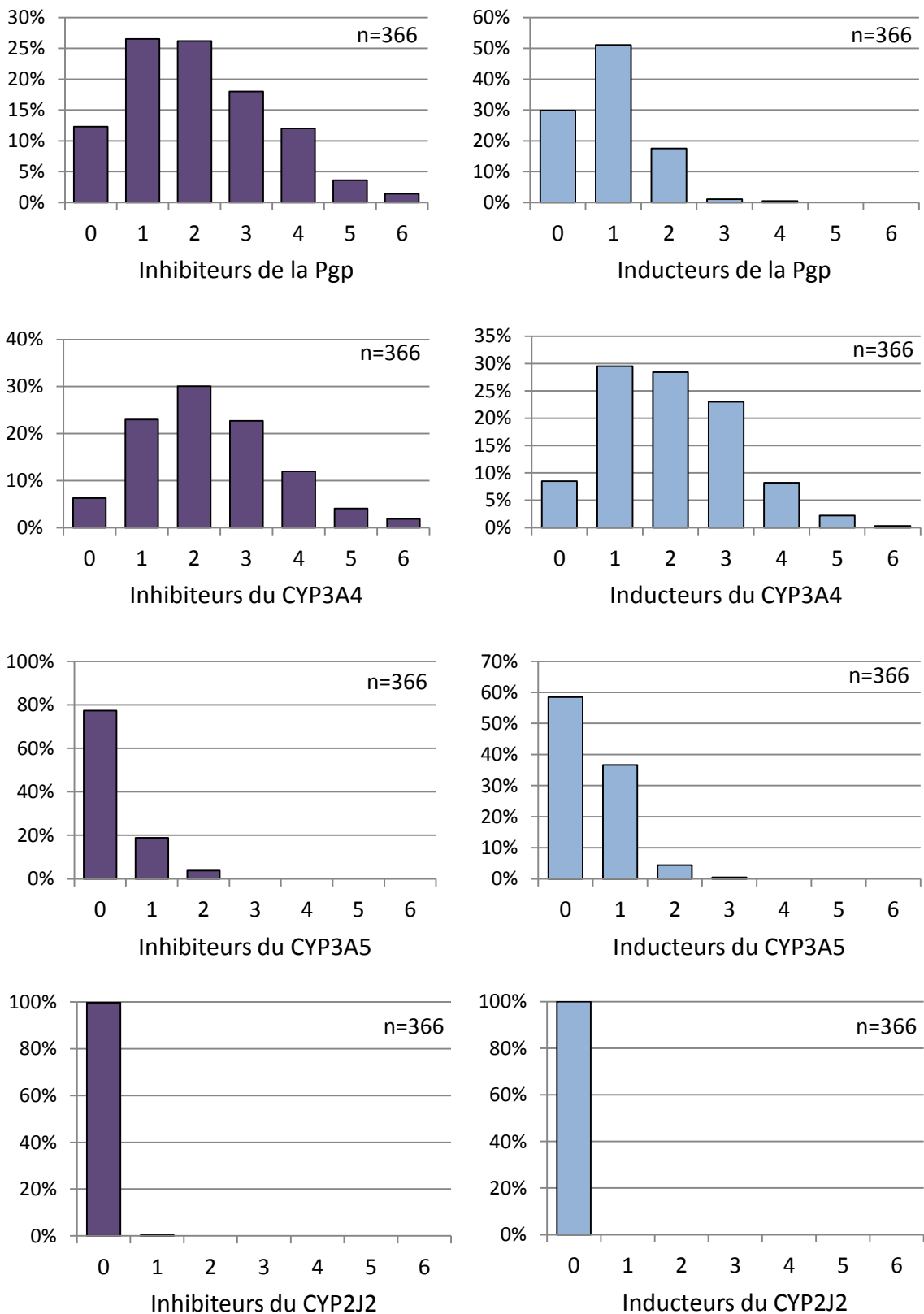


Figure 10. Fréquence du nombre d'inhibiteurs (en violet) et d'inducteurs (en bleu) prescrits par patient au sein de la population totale

Tableau VII. Rôle des molécules du traitement spécifique de l'hypertension pulmonaire vis-à-vis de la glycoprotéine P et des cytochromes P450

Cible	Caractère	Epoprosténol	Tréprostinil	Iloprost	Bosentan	Ambrisentan	Sildénafil	Tadalafil
Pgp	Substrat	NR	NR	NR	NR	Oui	NR	NR
	Inhibiteur	NR	NR	NR	Oui (faible)	NR	NR	NR
	Inducteur	NR	NR	NR	NR	Non	NR	NR
CYP	Substrat	NR	2C8, 2C9	Oui	3A4, 2C9	3A4, 3A5, 2C19	3A4, 2C9, 2C19, 2D6	3A4
	Inhibiteur	NR	Non	Non	Non	Non	3A4 (faible), 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1	3A4 (faible)
	Inducteur	NR	Non	NR	3A4 (puissant), 2C9, 2C19	NR	NR	NR

CYP cytochrome P450 ; NR non renseigné ; Pgp glycoprotéine P

Modulateurs puissants

Au sein de la sous-population recevant un AVK, au moins un inhibiteur puissant ou un inducteur puissant de la Pgp ou du CYP3A4 étaient prescrits chez 168 patients, soit une prévalence de 70,3% (voir détails dans le tableau VIII). La prescription d'inhibiteurs puissants de Pgp et de CYP3A4 concernait 12,1% de cette population.

Tableau VIII. Nombre (fréquence) de patients traités par AVK recevant des inhibiteurs ou inducteurs puissants

Cible	Nombre d'inhibiteur(s) puissant(s)		Nombre d'inducteur(s) puissant(s)	
	1	2	1	2
Pgp	23 (9.6%)	4 (1.7%)	4 (1.7%)	2 (0.8%)
CYP3A4	2 (0.8%)	0 (0%)	151 (63.2%)	4 (1.7%)

n=239

Aucun modulateur puissant n'était retrouvé parmi les dix traitements symptomatiques les plus prescrits. Parmi les traitements spécifiques de l'HTP, seul le bosentan, prescrit chez 62,8% des patients sous AVK, était décrit comme un modulateur puissant (inducteur puissant du CYP3A4, tableau III). Il n'y avait pas de différences de répartition des modulateurs entre les 5 groupes d'HTP, selon les comorbidités, et selon l'indication de prescription de l'AVK.

Interactions pharmacodynamiques

Les antiagrégants plaquettaires étaient associés à un NAO chez 4 patients. Un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) était prescrit chez 59 patients.

3.4 Facteurs de risques d'accumulation des nouveaux anticoagulants oraux

Parmi les patients recevant un AVK, 4,6% d'entre eux cumulaient un inhibiteur puissant de la Pgp ou du CYP3A4 et une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min. Ces 11 patients étaient répartis dans les groupes d'HTP 1 à 5 comme suit : 3-1-3-3-1. Six de ces patients recevaient un AVK avec comme indication l'HTP et les 5 autres pour une indication validée, d'origine veineuse (3) ou artérielle (2). Les comorbidités étaient distribuées uniformément dans cette sous population.

4. Discussion

Cette étude a permis de générer une cohorte de patients importante, se concentrant sur les traitements des patients atteints d'hypertension pulmonaire. À la différence des registres habituels (NIH (2), REVEAL (58), Registre Français (1)), notre étude s'est intéressée à une population plus large considérant tous les groupes d'HTP. En 2010, un centre de référence anglais a enregistré 1344 patients atteints d'HTP répartis dans les cinq groupes de diagnostic (registre ASPIRE) (59). Les caractéristiques démographiques de notre population d'étude sont cohérentes avec celles du registre ASPIRE (62% de femmes, âge moyen 59 ans, 50% de patients dans le groupe 1). Par son caractère régional et multicentrique, l'étude permet de prendre en compte plusieurs approches thérapeutiques, qui sont souvent propres à chaque centre, et reflète ainsi les pratiques nationales.

Un traitement anticoagulant est fréquemment prescrit chez les patients atteints d'HTP, comme le confirme l'étude de cette cohorte, au sein de laquelle 65% des patients reçoivent un AVK. Le risque hémorragique sous AVK est réel chez les patients traités pour HTP, puisqu'une étude a recensé des taux de saignements majeurs de 5,4 pour 100 patients-années atteints d'HTAP idiopathique, de 19 pour 100 patients-années atteints d'HTP associée à une connectivite et de 2,4 pour 100 patients-années atteints d'HTP post-embolique chronique (60). Les accidents hémorragiques dus aux AVK viennent au 1er rang des accidents iatrogènes, avec 13% des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux (61). En effet, 83% des patients de notre cohorte sont sujets à des interactions médicamenteuses potentielles entre l'AVK qui leur est prescrit et leurs autres traitements. Le risque lié à ces interactions est incontestablement à évaluer quand on sait de surcroît que l'effet bénéfique du traitement anticoagulant dans l'HTP n'est pas entièrement reconnu.

Les recommandations d'une anticoagulation chez des patients atteints d'HTP n'étant pas strictement définies, on peut s'attendre à ce que tous ces patients reçoivent un anticoagulant, notamment un anticoagulant de nouvelle génération. Au sein de la cohorte, tous les patients traités pour HTP reçoivent au moins un modulateur de la pharmacocinétique de NAO et sont, par conséquent, sujets à une ou plusieurs interactions médicamenteuses potentielles avec ces molécules. La fréquence des modulateurs des CYP 3A5 et 2J2 étant nettement inférieure à celle des modulateurs de la Pgp et du CYP 3A4, nous avons porté notre intérêt sur ces derniers.

Comme dans une précédente étude de la prescription des modulateurs de la Pgp lors de fibrillation auriculaire (62), nous avons trouvé que les patients atteints d'HTP reçoivent très fréquemment des modulateurs de la Pgp. L'exposition de l'organisme aux NAO augmente en cas de co-prescription d'inhibiteurs de la Pgp et de CYP3A4. Il a été suggéré que les taux de digoxine, substrat de référence de la Pgp, augmentent de façon progressive avec un nombre croissant d'inhibiteurs de la Pgp co-administrés (63). Si cet effet additif était confirmé, le risque d'accumulation des NAO serait conséquent. En fixant arbitrairement un risque accru lorsqu'au moins cinq inhibiteurs de la Pgp sont prescrits simultanément, un patient sur deux de notre cohorte est concerné. De plus, l'effet de la puissance d'inhibition des molécules est incertain. Ainsi, on peut se demander si plusieurs inhibiteurs faibles pourraient avoir plus d'effet qu'un seul inhibiteur puissant.

Ne connaissant pas l'effet clinique réel d'un ou de la combinaison de plusieurs inhibiteurs de faible puissance, notre intérêt s'est alors porté sur la prescription d'inhibiteurs puissants, si on venait à substituer un NAO aux AVK prescrits. Environ un patient sur dix est alors concerné par la prescription d'inhibiteurs puissants de la Pgp et du CYP3A4. Les limites de la liste de la FDA, recensant les modulateurs en fonction de leur puissance, peuvent être soulignées puisqu'il s'agit d'une liste non exhaustive des modulateurs puissants de la Pgp et des CYP. A ce risque d'interactions médicamenteuses médiées par des inhibiteurs puissants, seulement 4,6% des patients additionnent une insuffisance rénale modérée ou sévère, autre facteur de risque majeur d'accumulation des NAO. Le risque lié à l'insuffisance hépatique n'est que très peu représenté dans cette cohorte de patients.

Parmi les patients traités pour HTP, les inducteurs de la Pgp et des CYP sont fortement représentés, en même proportion que les inhibiteurs. L'importance de ce chiffre s'explique par la forte prescription de bosentan. Le risque de thrombose associé à la co-prescription d'un NAO et d'inducteurs est moins redouté dans cette indication. Une insuffisance de protection est moins à craindre qu'un effet indésirable potentiellement grave, comme l'hémorragie (64). Toutefois, on peut se demander si un phénomène d'induction pourrait compenser un phénomène d'inhibition. Une autre façon de considérer cet aspect est que la Pgp et les CYP contribuent à une diminution de l'exposition de l'organisme au médicament. Qu'en est-il alors de la co-administration d'inhibiteurs de la Pgp et d'inducteurs des CYP ? Il faut également prendre en compte que le potentiel inhibiteur ou inducteur d'une molécule dépend de la

concentration à laquelle elle est retrouvée dans l'organisme, donc de la dose à laquelle elle est administrée.

Outre le risque associé aux interactions médicamenteuses par inhibition et induction enzymatiques, d'autres facteurs de risque entrent en jeu. Certains patients de notre cohorte associent à l'HTP des situations pathologiques telles qu'un syndrome coronarien, la présence d'un stent coronaire, une fibrillation auriculaire, etc, qui nécessitent une bi- ou trithérapie antithrombotique. L'association d'antiagrégant(s) plaquettaire(s) et d'anticoagulant soulève également des inquiétudes sur le risque accru de saignements (65). De même, en modifiant l'agrégation plaquettaire, les ISRS et IRSNA peuvent majorer le risque de saignements en cas de co-prescription avec les anticoagulants (66). Par ailleurs, le devenir des NAO n'est pas modifié par les conditions environnementales, mais pourrait être influencé par le polymorphisme de la Pgp. L'influence du polymorphisme de la Pgp a été démontrée sur certains de ces substrats (35).

Nous n'avons pas trouvé de groupes plus à risque d'accumulation des NAO, simple à identifier, au sein de cette cohorte de patients (groupes d'HTP, comorbidités, indication de prescription d'AVK). Néanmoins, au vu des interactions médicamenteuses déjà décrites avec les NAO, des populations à risques pourraient être définies dans la population générale : arythmie cardiaque (vérapamil, amiodarone), épilepsie (carbamazépine, phénytoïne), infection (clarithromycine, érythromycine), paludisme (quinidine).

Le risque hémorragique connu lors de l'administration des AVK, semble persister avec l'utilisation des NAO. Toutefois, ce risque associé aux AVK est maîtrisé par la surveillance biologique à partir de l'INR. Dans notre étude, seulement un-tiers de patients sous AVK avait un INR compris dans la cible thérapeutique 2 à 3. La valeur de l'INR étant fluctuante au cours du temps, la détermination du temps passé dans un intervalle d'INR prédéfini serait plus indicative. Les études de phase III ont validé l'utilisation des NAO en l'absence de suivi biologique de routine. Cependant, certaines situations cliniques peuvent nécessiter un dosage du médicament (hémorragie, intoxication massive, intervention chirurgicale en urgence, observance). Par ailleurs, un antidote est disponible en cas de surdosage des AVK, alors qu'aucun antidote spécifique n'existe à ce jour pour les NAO. Peu de données sont disponibles sur l'utilisation de produits sanguins ou sur la dialyse en cas de surdosage par NAO ou de nécessité d'un geste chirurgical en urgence.

Si ce travail alerte sur la proportion d'interactions médicamenteuses potentielles, il faut considérer la pertinence des interactions médicamenteuses. Ceci est un principe fondateur du Groupe de Travail Interactions Médicamenteuses qui a choisi de ne retenir que les interactions cliniquement significatives, ou qui le seront probablement (20). Les nouveaux anticoagulants font l'objet d'un suivi renforcé de leur sécurité d'emploi et sont à utiliser avec prudence. En septembre 2013, l'ANSM annonçait que les données de sécurité d'emploi des NAO ne mettent pas en évidence de risque hémorragique supérieur à celui des anticoagulants de la génération précédente, les AVK.

CONCLUSION

Malgré le faible niveau de preuve d'efficacité des anticoagulants oraux dans le traitement des patients atteints d'hypertension pulmonaire (HTP), leur prescription est courante. Les antivitamine K (AVK), traitement anticoagulant oral de référence, sont associés à de nombreuses contraintes d'utilisation et présentent un risque hémorragique élevé. La mise sur le marché des nouveaux anticoagulants oraux (NAO), plus simples d'utilisation et associé à un meilleur rapport bénéfice/risque, laisse présager que des patients pourraient voir substituer un NAO à leur traitement par AVK. Les propriétés pharmacologiques de ces molécules sont à l'origine d'interactions médicamenteuses modifiant la réponse au traitement. Des interactions médicamenteuses sont d'autant plus à craindre lorsque ces traitements sont prescrits au cours de pathologies nécessitant une polymédication, comme l'hypertension pulmonaire.

Parmi les 366 patients traités pour HTP inclus dans l'étude, 65% recevaient un AVK. Tous les patients inclus étaient sujets à une ou plusieurs interactions médicamenteuses potentielles avec un NAO. Au moins un inhibiteur des cibles pharmacocinétiques des NAO était prescrit chez 97% des patients de la cohorte et un inducteur chez 93% de ces mêmes patients. Deux sources principales d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques avec les NAO ont été identifiées : la glycoprotéine P et le cytochrome P450 3A4. La co-administration d'inhibiteurs de ces cibles pharmacocinétiques et des NAO favorise leur accumulation, d'autant plus en cas d'inhibiteur puissant. La prescription d'inhibiteurs puissants de la Pgp et/ou du CYP3A4 était retrouvée chez 12% des patients traités par AVK. Parmi ces patients, un sur deux additionnait d'autres facteurs d'accumulation des NAO (insuffisance rénale et/ou hépatique).

Les conséquences cliniques des interactions décrites ne sont pas connues. On peut alors proposer d'étudier l'effet de l'association de plusieurs inhibiteurs faibles ou modérés, ainsi que la co-prescription simultanée d'inhibiteur et d'inducteur, pour déterminer si l'effet de l'un peut compenser l'effet de l'autre.

En attendant que des réponses soient apportées aux interrogations soulevées dans ce travail, les NAO sont à utiliser avec prudence. Pour les patients bien équilibrés sous AVK, la prescription de NAO n'est pas pertinente, et peut même présenter un désavantage lié aux interactions médicamenteuses et à l'absence de suivi biologique.

**Le président du jury,
Professeur Michel TOD**



VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le 6/11/2013

**Vu, la Directrice de l'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon
Pour le Président de l'Université Claude Bernard**



Professeur Christine VINCIGUERRA



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(9):1023–30.
2. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987; 107(2):216–23.
3. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2009; 30(20):2493–537.
4. Hostler J, Brown AW, Sherner J, King CS, Nathan SD. Pulmonary hypertension in COPD. In: Klaus F Rabe, Jadwiga A Wedzicha, Emiel F M Wouters, editors. *European Respiratory Society Monograph; 59; COPD and Comorbidity.* 2013; p. 189–205.
5. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(1 Suppl):S43–54.
6. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(12 Suppl S):13S–24S.
7. Minai OA, Chaouat A, Adnot S. Pulmonary Hypertension in COPD: Pulmonary Vascular Disease: The Global Perspective. *Chest.* 2010; 137(6 Suppl):39S–51S.
8. Guazzi M, Borlaug BA. Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Circulation.* 2012; 126:975–90.
9. McLaughlin V V, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(17):1573–619.
10. Montani D, Jaïs X, Ioos V, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Treatments for pulmonary arterial hypertension. *Rev Med Interne.* 2004; 25(10):720–31.
11. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation.* 1984; 70(4):580–7.
12. Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med.* 2001; 22(3):451–8.

13. Hoepfer MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 1998; 12(6):1446–9.
14. Huber K, Beckmann R, Frank H, Kneussl M, Mlczoch J, Binder BR. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150(4):929–33.
15. Jaïs X, Bonnet D. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *Presse Med*. 2010; 39 Suppl 1:S22–32.
16. Opitz CF, Kirch W, Mueller E a, Pittrow D. Bleeding events in pulmonary arterial hypertension. *Eur J Clin Invest*. 2009; 39 Suppl 2:68–73.
17. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Ios V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005; 111(23):3105–11.
18. Naeije R, Vachiéry JL. Medical therapy of pulmonary hypertension. Conventional therapies. *Clin Chest Med*. 2001; 22(3):517–27.
19. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PWJ, Visser LE, Leufkens HGM, Stricker BHC. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007; 16(6):641–51.
20. Vial T, Saint-Salvi B. Groupe de travail interactions médicamenteuses de l'ANSM: rôle et mode de fonctionnement. *La Lett du Pharmacol*. 2012; 26(2):38–43.
21. Diquet B, Lainé-Cessac P. The search for risk factors and the therapeutic consequences. Drug interactions. *Rev Prat*. 2005; 55(5):541–5.
22. Li T, Chang CY, Jin DY, Lin PJ, Khvorova A, Stafford DW. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature*. 2004; 427(6974):541–4.
23. Bristol Myers Squibb. COUMADINE - Résumé des caractéristiques du produit. 2011.
24. Merck Santé. PREVISCAN - Résumé des caractéristiques du produit. 2012.
25. Novartis Pharma SAS. SINTROM - Résumé des caractéristiques du produit. 2011.
26. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. PRADAXA - Résumé des caractéristiques du produit. 2010.
27. Bayer Santé. XARELTO - Résumé des caractéristiques du produit. 2013.
28. Bristol Myers Squibb. ELIQUIS - Résumé des caractéristiques du produit. 2013.
29. Verstuyft C, Delavenne X, Rousseau A, Robert A, Tod M, Diquet B, et al. A pharmacokinetic-pharmacodynamic model for predicting the impact of CYP2C9 and

- VKORC1 polymorphisms on fluindione and acenocoumarol during induction therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2012; 51(1):41–53.
30. Chen J, Raymond K. The role of CYP3A4 and p-glycoprotein in food-drug and herb-drug interactions. *Aust Pharm.* 2006; 25(9):732-8.
 31. Wessler JD, Hil MP, Grip LT, Mendell J, Giugliano RP. The P-Glycoprotein Transport System and Cardiovascular Drugs. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(25):2495–502.
 32. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Roth W, Shakeri-Nejad K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2008; 48(12):1411–9.
 33. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(4):912–21.
 34. Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, Eriksson N, Ghori MJR, Bumpstead S, et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. *Blood.* 2009; 113(4):784–92.
 35. Verstuyft C, Schwab M, Schaeffeler E, Kerb R, Brinkmann U, Jaillon P, et al. Digoxin pharmacokinetics and MDR1 genetic polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003; 58(12):809–12.
 36. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf.* 2006; 5(3):433–51.
 37. ANSM. THESAURUS des interactions médicamenteuses. 2013.
 38. GlaxoSmithKline. FLOLAN - Résumé des caractéristiques du produit. 2008.
 39. United Therapeutics Corporation. REMODULIN - Résumé des caractéristiques du produit. 2005.
 40. Bayer Santé. VENTAVIS - Résumé des caractéristiques du produit. 2011.
 41. Actelion Pharmaceuticals. TRACLEER - Résumé des caractéristiques du produit. 2006.
 42. Weber C, Banken L, Birnboeck H, Schulz R. Effect of the Endothelin-Receptor Antagonist Bosentan on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin. *J Clin Pharmacol.* 1999; 39(8):847–54.
 43. Dingemans J, van Giersbergen PLM. Clinical pharmacology of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43(15):1089–115.
 44. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract.* 2010; 64(7):956–67.

45. Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Palareti G, et al. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2011; 106(5):868–76.
46. Delavenne X, Ollier E, Basset T, Bertolotti L, Accassat S, Garcin A, et al. A semi-mechanistic absorption model to evaluate drug-drug interaction with dabigatran: application with clarithromycin. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 76(1):107–13.
47. Preissner S, Kroll K, Dunkel M, Goldsobel G, Kuzmann D, Senger S, et al. SuperCYP: a comprehensive database on Cytochrome P450 enzymes including a tool for analysis of CYP-drug interactions. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38(Database issue):D237-43. <http://bioinformatics.charite.de/supercyp/>
48. Knox C, Law V, Jewison T, Liu P, Ly S, Frolkis A, et al. DrugBank 3.0: a comprehensive resource for 'omics' research on drugs. *Nucleic Acids Res.* 2011; 39(Database issue):D1035-41. <http://www.drugbank.ca/>
49. Safran M, Chalifa-Caspi V, Shmueli O, Olender T, Lapidot M, Rosen N, et al. Human Gene-Centric Databases at the Weizmann Institute of Science: GeneCards, UDB, CroW 21 and HORDE. *Nucleic Acids Res.* 2003; 31(Database issue):D:142-6. <http://www.genecards.org/>
50. US Food and Drug Administration. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. 2011. <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm>
51. GlaxoSmithKline. VOLIBRIS - Résumé des caractéristiques du produit. 2013.
52. Pfizer. REVATIO - Résumé des caractéristiques du produit. 2010.
53. Lilly. ADCIRCA - Résumé des caractéristiques du produit. 2011.
54. Paul GA, Gibbs JSR, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 60(1):107–12.
55. Van Giersbergen PLM, Treiber A, Clozel M, Bodin F, Dingemans J. In vivo and in vitro studies exploring the pharmacokinetic interaction between bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, and glyburide. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 71(4):253–62.
56. Weiss J, Herzog M, Haefeli WE. Differential modulation of the expression of important drug metabolising enzymes and transporters by endothelin-1 receptor antagonists ambrisentan and bosentan in vitro. *Eur J Pharmacol.* 2011; 660(2-3):298–304.

57. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for statistical computing. 2010. <http://www.r-project.org/>
58. McGoon MD, Krichman A, Farber HW, Barst RJ, Raskob GE, Liou TG, et al. Design of the REVEAL registry for US patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(8):923–31. <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0025-6196/PIIS0025619611607696.pdf>
59. Hurdman J, Condliffe R, Elliot C a, Davies C, Hill C, Wild JM, et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J.* 2012; 39(4):945–55.
60. Henkens IR, Hazenoot T, Boonstra A, Huisman M V, Vonk-Noordegraaf A. Major bleeding with vitamin K antagonist anticoagulants in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2013; 41(4):872–8.
61. HAS. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. 2008. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_682188/
62. Jungbauer L, Dobias C, Stöllberger C, Weidinger F. The frequency of prescription of P-glycoprotein-affecting drugs in atrial fibrillation. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(9):2069–70.
63. Englund G, Hallberg P, Artursson P, Michaëlsson K, Melhus H. Association between the number of coadministered P-glycoprotein inhibitors and serum digoxin levels in patients on therapeutic drug monitoring. *BMC Med.* 2004; 2(1):8.
64. Bertolotti L, Delavenne X, Montani D. Antithrombotics in pulmonary hypertension: more work needed before we turn to newer agents! *Eur Respir J.* 2013; 41(4):775–7.
65. Holmes DR, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Moliterno DJ, Patti G, Grines CL. Combining antiplatelet and anticoagulant therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(2):95–109.
66. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry.* 2010; 71(12):1565–75.

ANNEXES

Annexe 1. Fiche de recueil - Interactions médicamenteuses chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire (HTP)

Centre : <input type="checkbox"/> Lyon <input type="checkbox"/> Grenoble <input type="checkbox"/> St-Etienne	N° patient __ __ __	Date __ __ __ __ __ __ __ __
--	----------------------	-----------------------------------

A. Données démographiques :

Nom/Prénom : |__|__| - |__|__| Date de naissance : |__|__| |__|__| |__|__|__|__|
 Poids (kg) : |__|__|__| Taille (cm) : |__|__|__| Sexe : Féminin Masculin

B. Données biologiques :

 Relever la biologie si date de prélèvement à +/- 1mois de la date de l'ordonnance

Variable	Valeur	Précision (faire le calcul)
Créatinine plasmatique (µmol/L)		-
ALAT (UI/mL)	 LSN
ASAT (UI/mL)	 LSN
PAL (UI/mL)		-
GGT (UI/mL)		-
INR		-
TP (%)		-
Concentration plasmatique NACO (.....g/mL)*	h.....min

*si plus de 5j de prise. Noter le temps écoulé entre la dernière prise de NACO et le prélèvement sanguin ici

_____↑

C. Hypertension pulmonaire :

Groupe : 1 2 3 4 5 Sous-groupe :

Date 1^{er} cathétérisme cardiaque droit : |__|__| |__|__| |__|__|

Comorbidités :

D. Traitements reçus : Date de l'ordonnance : |__|__| |__|__| |__|__|__|__|

Traitements spécifiques de l'HTP :

Nom	Posologie

Traitements anticoagulant / antiplaquettaire :

Nom	Posologie	Indication

Autres traitements :

Nom	Posologie

Annexe 2. Article en cours de soumission - Potential drug-drug interactions with oral anticoagulants in patients treated for pulmonary hypertension

INTRODUCTION

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare disease characterized by a progressive increase in pulmonary vascular resistances, leading to right ventricle failure and premature death (Simonneau J Am Coll Cardiol. 2009). Despite its rareness, high quality research has been produced in epidemiology, pathophysiology and also in the development of PAH-targeted therapy. A clinical classification has been proposed (Simonneau J Am Coll Cardiol. 2009), which individualised patients with PAH (group 1) from those with pulmonary hypertension (PH) due to either left heart diseases (group 2), chronic lung diseases and/or hypoxia (groups 3), chronic thrombo-embolic diseases (group 4) or multifactorial mechanisms (group 5). Pathogenic pathways of PAH includes vasoconstriction, vascular remodelling and thrombotic lesions (McLaughlin J Am Coll Cardiol. 2009). As a procoagulant status as an impairment of fibrinolytic system have been reported in patients with PAH (Herve Clin Chest Med. 2001) (Hoepfer Eur Respir J. 1998) (Huber J Respir Crit Care Med. 1994), they frequently receive anticoagulant therapy, mainly Vitamin K antagonists (VKA). The efficacy of anticoagulant therapy on the prognosis of patients with PAH has been evoked in clinical studies published in the 90' (Rich Ann Intern Med. 1992) (Fuster Circulation. 1984). European guidelines recommend anticoagulant therapy for patients with PAH (Galiè Eur Heart J. 2009). Despite their quite low level of evidence, VKA are widely prescribed. For example, more than 90% of the patients included in the French national registry received VKA (Humbert Circulation. 2010). A very recent post-hoc analysis of patients included in an European registry found that PAH patients experiment a better prognosis when treated with VKA (Olsson Circulation. 2013). This will probably comfort the place of anticoagulant therapy in patients with PAH. Of note, PAH patients and more globally patients with PH may also receive VKA for a validated indication, as atrial fibrillation (AF) or venous thromboembolism (VTE) as in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) (Bertoletti Eur Respir J. 2013). The safety of anticoagulant therapy in the setting of PH has been questioned for the first time recently. A retrospective study found an unexpected high-risk of major bleeding in PH patients treated with VKA (Henkens Eur Respir J. 2013). VKA management remains difficult because of a narrow therapeutic target contrasting with a high pharmacological variability (influenced by food or drug interactions). Hence, VKA are

being challenged in their validated indications (AF, VTE) by the new oral anticoagulants (NOA) like Dabigatran (Connolly N. Engl. J. Med. 2009) (Schulman N. Engl. J. Med. 2009), Rivaroxaban (Patel N. Engl. J. Med. 2011), Apixaban (Agnelli N. Engl. J. Med. 2013) (Granger N. Engl. J. Med. 2011) or Edoxaban (HOKUSAI N. Engl. J. Med. 2013). In the phase-III studies, these drugs demonstrated at least similar efficacy than VKA, but without any need for laboratory monitoring because of their specific pharmacological properties. They were also associated with a decrease risk of major bleeding in these specific settings (Rasmussen BMJ 2013). However, the included populations were selected in order to not interfere with NOA pharmacologic properties, which strongly influence their benefit/risk ratio. Bioavailability of all the NOA depend strongly of P-glycoprotein (P-gp), a membrane transducer. Unlike dabigatran, every anti-Xa factor undergoes metabolic degradation in the liver by CYP3A4. Elimination is primarily done via the kidney to the active form for dabigatran and mixed form of metabolites and active form for anti-Xa factor. NOA have then an important pharmacologic variability too, depending both on their renal or hepatic elimination/metabolism, and also on drugs interactions targeting P-gp and/or hepatic cytochromes (mainly CYP3A4). As P-gp is responsible of efflux and CYP of degradation (rivaroxaban and apixaban metabolism), an inhibition of one of these pathways may contribute to bioaccumulation exposing patients to an increase risk of bleeding. As an example, clarithromycin increased peak concentration and Dabigatran AUC of 60.2% and 49.1% respectively in healthy subjects (Delavenne Br J Clin Pharmacol. 2013). This risk of bioaccumulation may also be increased by a renal (Halabi Blood 2006) or hepatic (Halabi J Thromb Haemost. 2007) impairment.

Concerns have recently risen about the risk of bleeding related to NOA bioaccumulation. By contrast to VKA, there is currently no validated antidote to NOA in case of bioaccumulation. It has been reported than about one in two patients with a validated indication for NOA (Atrial Fibrillation) would in fact have a significant risk for P-gp modulation in case of NOA prescription (Jungbauer J Thromb Haemost. 2010). As a consequence, the design of ENGAGE-AF (a randomised controlled trial evaluating Edoxaban in AF) included a 50% dose reduction in situations associated with a bioaccumulation risk.

Data obtained in PAH patients are frequently extrapolated to other forms of PH. For example patients with others forms of PH frequently received off-label targeted-PAH therapy (Hurdman Eur Respir J. 2012). Then, despite the lack of trials, it seems predictable that

patients with pulmonary hypertension (PAH or others forms of PH) will receive NOA, in a validated indication but also probably in an off-label use. PAH-targeted therapy includes molecules which can modify NOA pharmacokinetic. Bosentan is strong CYP3A4 inducer, and weak Pgp inducer (RCP Tracleer) (VanGiersbergen Clin Pharmacol Ther. 2002) (Dingemanse Clin Pharmacokinet. 2004) (Paul Br J Clin Pharmacol. 2005) (Weber J Clin Pharmacol. 1999) (Weiss J Clin Pharmacol. 2011). Sildenafil and tadalafil are weak inhibitors of CYP, including CYP3A4 (RCP Revatio) (RCP Adcirca).

The study main objective was to determine the frequency of potential drug interactions with new oral anticoagulants in patients treated for PH. The secondary objective was to assess the risk of NAO bioaccumulation in this “real-world” cohort.

METHODS

Population and setting

A retrospective cohort study was conducted in three sites of Rhone-Alpes regional competence center: Lyon, Grenoble and Saint-Etienne University Hospitals. All adult (>18 years) patients with confirmed PH who received at least one PAH specific medication and hospitalized at one of three sites between January and June 2013 were included. Children (<18 years) and patients without specific PH medication were excluded. Patients could participate in the study only once, the profiles of patients who have consulted several times during the period were not reanalysed. Since our goal was to describe current practice, the study is entirely observational.

Data collection

For each patient, a case report form has been filled in with the information available in the patient file. The missing information was collected from the General Practitioner. CRF is composed of four parts: demographic data, biological data, data on PH, and oral medication received. Only biological data dating for more or less one month from the date of the prescription were collected. Biological data were related to renal, hepatic and haemostatic functions. Etiologic group of PH and first right cardiac catheterisation date were retrieved, in order to calculate age at diagnosis and age of the disease. Comorbidities were noted and split in six groups: chronic respiratory diseases, cardiac diseases, endocrine diseases, venous and/or arterial diseases, autoimmune and system diseases, other (neuropsychological disorders, haematological diseases, chronic renal failure, liver diseases). PAH-targeted and

supportive oral therapies were collected at the time of consultation. Indication of anticoagulants was also noted. All information was compiled in an electronic database.

Evaluation of drug-drug interactions and risk for NOA bioaccumulation.

Drug interactions with VKA were listed from the drug interaction thesaurus of ANSM (1)(thesaurus ANSM). Pharmacokinetic and drug-drug interactions (DDI) studies involving NOA were obtained from the literature (summarized in the appendix). Four databases were used to identify the status (substrate, inhibitor and/or inducer) of each molecule involved in NOA transport (Pgp) or hepatic metabolism (CYP3A4): SuperCYP, Drug Bank, Gene Cards and the summary of product characteristics (SPC). Drugs inhibitor and inducer effect on P-glycoprotein and CYP were gathered in a database. Strong inhibitors and inducers of P-gp and CYP3A4 were obtained from FDA database.

NOA are eliminated in different proportions by kidneys (all) and/or the liver (anti- factor Xa). Patients were then classified as having moderate or severe renal impairment if creatinine clearance was less than 50 ml/min (Cockcroft and Gault formula) and as having a liver failure in case of significant hepatic cytolysis (ALAT and/or ASAT above 3 times the normal) or cholestasis (GGT and/or PAL above 2 times the normal).

Hence, we differentiated the following at-risk groups: significant drug-VKA interaction, potential drug-NOA interactions, potential significant drug-NOA interactions, and those cumulating a potential significant drug-NOA interaction with a significant renal or liver impairment. For each group, we searched if the risk was concentrated on a specific subgroup as WHO PH sub-group, comorbidities or the presence of a validated indication for anticoagulant therapy (VTE or AF).

Statistical analysis

Data were analysed using the R software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). The prevalence of potential P-gp or CYP-mediated DDI was determined by the number of patients in the cohort for whom one or more potential P-gp or CYP-mediated DDI were detected matching patient's medications database and drugs inhibitor and inducer effect on P-glycoprotein and CYP database. Percentage and median (range) are used to summarize respectively categorical and continuous variables. The denominator for percentages is based on those patients with non-missing data.

RESULTS

Population description

Characteristics of total population are described in table 1. Among 366 patients included, females were a majority (58.5%) and the median age was 68 years. Most of the patients were prevalent cases (median time since first right heart catheterism of 2.4 years). The population tends to be obese: one in four patients had a BMI greater than 30. Most patients belonged to WHO group I (59.6%), followed by CTEPH (17.2%) and PH due to lung disease (14.2%). Chronic respiratory diseases and cardiac diseases were the most frequent comorbidities (42%). Renal failure was well represented with 27.4% of patients with moderate or severe renal impairment. Very few patients experienced liver disorders (1.6%).

Treatments

Patients received a mean of 8.6 oral or parenteral molecules at time of evaluation. Table 2 presents PAH-targeted therapy and antithrombotic drugs prescribed.

Targeted therapy

PH therapies included endothelin receptor antagonist in 76.2%, phosphodiesterase-5 inhibitors in 73.8% and prostacyclin analogues in 16.4% patients. Bosentan and sildenafil were the two most prescribed molecules. As many patients received a monotherapy as a combination therapy (44.5%), whereas 11.0% received a tritherapy. Bosentan plus sildenafil and bosentan plus tadalafil are the two most retrieved associations, respectively in 26.0 % and 14.2 % of patients.

Antithrombotic drugs

Vitamin K antagonists were prescribed in 239 patients (65.3%), mostly for PH (55.6%). Baseline characteristics of this sub-group were similar to the all study group (table 1), except for a higher frequency of VKA indications (venous or arterial diseases as comorbidities, CTEPH).

Nearly all of group IV patients (59/63) and group II patients (5/6) were anticoagulated with VKA, whereas respectively 58.0%, 55.8% and 76.2% of patients were anticoagulated in group I, III and V. A proportion of 30.6% of anticoagulated patients were in the therapeutic INR range between 2 and 3 (17 INR missing).

New oral anticoagulants were prescribed in only 8 patients: 6 patients received dabigatran and 2 received rivaroxaban.

At least one antiplatelet agent was prescribed in 90 patients, and 32 of them also received a VKA.

Supportive therapy

The numbers of patients who received the ten most prescribed molecules (furosemide, spironolactone, paracetamol, pantoprazole, potassium, esomeprazole, atorvastatin, levothyroxine, tramadol, allopurinol) are presented in figure 1.

Drug-drug interactions with VKA.

Among the 239 patients receiving VKA, 82.8% had potential drug-VKA interactions according to ANSM drug interactions thesaurus. Bosentan, prescribed in 62.8% of anticoagulated patients, is the only PAH-targeted therapy retrieved in this thesaurus. No distinction was observed between the five different WHO PH groups, as for comorbidities groups and VKA indications groups.

Drug-drug interactions and risk of NOA bioaccumulation.

For the all study population, relative frequencies of the number of inhibitors and inducers of Pgp and CYP3A4 prescribed per patient are presented in figure 2.

Regarding P-gp, at least one inhibitor was prescribed in 87.7% patients and one inducer in 70.2% patients. Respectively 93.7% and 91.5% were medicated with at least one CYP3A4 inhibitor and CYP3A4 inducer. CYP3A5 and CYP2J2 modulators were negligible (one or two CYP3A5 inhibitors in 22.4% cases; one CYP2J2 inhibitor in 0.3% cases). All targets combined, 97.4% patients received at least one inhibitor and 92.8% an inducer; 47.2% received five or more inhibitors and 26.7% five or more inducers.

Among the 239 patients receiving VKA, a strong inhibitor or inducer of P-gp or CYP3A4 was prescribed in 168 (70.3%) patients (table 3). No strong modulator was retrieved among the ten most prescribed supportive treatments. Regarding PAH-targeted therapy, bosentan was the only strong modulator retrieved as strong CYP3A4 inducer (62.8% of anticoagulated patients). One hundred and sixty-eight anticoagulated patients took sildenafil or tadalafil, both weak inhibitors of CYP3A4. There were no distinctive features between the five different WHO PH groups, as for comorbidities groups and VKA indications groups.

Twenty-nine (12.1%) of the VKA anticoagulated patients received at least one strong inhibitor, a P-gp inhibitor in 27 of them.

Eleven (4.6%) of the anticoagulated patients cumulated a strong P-gp or CYP3A4 inhibitor and creatinine clearance < 50 ml/min. Six patients received VKA for PH indication, whereas two for atrial fibrillation and three for venous thromboembolism. Patients were divided into PH groups 1 to 5 as follow: 3-1-3-3-1.

The risk of receiving a strong inhibitor (with or without renal failure) was not related to a specific subgroup regarding WHO PH group, comorbidities or VKA indication.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study evaluating drug-drug interactions in the line with the potential prescription of new oral anticoagulants, in a large cohort of unselected patients receiving PAH-therapy, at three distinct tertiary-care centres.

Among 366 patients receiving targeted therapy, 247 were anticoagulated (239 with VKA and 8 with new oral anticoagulants), without any other indication than pulmonary hypertension for half of them. For the 239 under VKA, drug-drug interaction was recorded in 80% of them, but this risk might be controlled by the INR measurement. If the prescription of a new oral anticoagulant was evoked (for example because of AF or acute VTE), we found that all the patients received at least one modulator of NOA pharmacokinetics. When we focused on the risk of NOA bioaccumulation, about one in ten of the anticoagulated patients received a strong inhibitor of P-gp or CYP3A4 and 4.6% of the patients conjugated a strong inhibitor with significant renal impairment. Unfortunately, we failed to identify a sub-group easy to identify for the clinicians among PH group, co-morbidities or anticoagulation indication.

Our population study shares several demographic characteristics of the patients included in the ASPIRE registry (Hurdman Eur Respir J. 2012), illustrating the modifying phenotype of patients seen in PAH tertiary centers. Patients are older and with much more comorbidities. These points may modify the risk/benefit ratio of anticoagulant therapy, and so must be integrated in the discussion of anticoagulant prescription. For example, the frequencies of AF or VTE increase with age, particularly after 60 years-old, increasing by the way the need for anticoagulant therapy. But increasing age is also one of the most important risk factors of major bleeding in patients under anticoagulant therapy (Decousus Chest 2011; Ruiz-Gimenez Thromb Haemost. 2008; Apostolakis J Am Coll Cardiol. 2012). Some of the comorbidities –

like COPD (Bertoletti Eur Respir J. 2012)- may increase the need of anticoagulation when others –like renal or liver impairments (Decousus Chest 2011; Ruiz-Gimenez Thromb Haemost. 2008; Apostolakis J Am Coll Cardiol. 2012)- may increase the risk of bleeding under anticoagulant therapy.

Despite the absence of validated indications (except for the non-already available riociguat), non-group I patients frequently receive off-label PAH-targeted therapy (Badesh Cardiovasc Ther. 2012; Hurdman Eur Respir J. 2012). It may explain why 40% of our study population received PAH-targeted therapy despite they suffer from non-group I PH.

About 65% of our patients were anticoagulated. This proportion varies among group and subgroup of PH. In group I, VKA were used in 71% of idiopathic PAH and 46% of associated PAH, close to the data very recently published from the COMPERA registry (Olsson Circulation. 2013) in which VKA were used in 66% of IPAH patients and 43% of associated PAH. Of note, no other reason for anticoagulation than PH was found in one in two patients. This percentage can be explained by the frequency of comorbidities in our patients, increasing the proportion of VKA validated indications. A significant drug-VKA interaction was found in more than 80% of VKA patients. These interactions may be reflected in the fact that only one in three patients was in the therapeutic window of INR.

The new oral anticoagulants are progressively supplanting VKA. In its last guidelines, the European Society of Cardiology indicates that NOA “*should be considered rather than adjusted-dose VKA (INR 2–3) for most patients with non-valvular AF, based on their net clinical benefit*” (Camm Eur Heart J. 2012). This net clinical benefit is mainly driven by a reduction of intracranial bleeding, whereas dabigatran and rivaroxaban are associated with an increased risk of gastro-intestinal bleeding when compared to VKA. The external validity of this benefit is not certain in the setting of pulmonary hypertension, as gastro-intestinal bleeding was the most frequent bleeding in the sole study evaluating the safety of VKA in PH patients (Henkens Eur Respir J. 2013).

Moreover, the net clinical benefit of NOA may vary strongly in case of NOA pharmacokinetics modifications. Like a previous study of prescription of Pgp-modulators drugs in atrial fibrillation (Jungbauer J Thromb Haemost. 2010), we found that PH patients frequently received P-gp and CYP-modulators drugs. A lower NOA concentration may be anticipated in patients receiving bosentan (60% of the cohort), but NOA efficacy doesn't seem to be highly modified in case of lower concentrations. Conversely, bioaccumulation

leading to an increased risk of bleeding seems to be the major threat. Risk of NOA bioaccumulation increases in case of renal or liver failure, and in case of co-prescription of P-gp or CYP3A4 inhibitors. A significant bioaccumulation of NOA may be expected between 5% (cumulation of a strong inhibitor and a degraded elimination), 12% (strong inhibitor), or 31% (significant renal impairment) of the anticoagulated patients. The potential additive effects of several non-strong inhibitor is unclear. It has been suggested that administration of more than one P-gp inhibitor is associated with additive elevations in digoxin levels (Englund BMC Med. 2004). If this additive effect was confirmed, it should dramatically increase the risk of NOA bioaccumulation, as half of our patients received at least 5 inhibitors. Moreover, it is also unclear if enzyme or transporter induction could compensate their inhibition. Therefore, it is questionable whether the effect of CYP inducers could offset the effect of Pgp inhibitors.

Moreover, a pharmacodynamics interaction was found in 13% of the VKA patients, as they were also receiving antiplatelet agents. This co-prescription has been found to increase the risk of fatal bleeding but also the risk of gastro-intestinal bleeding when compared to warfarin alone in AF patients (Hansen Arch Intern Med. 2010). Clinicians should avoid these associations, except in highly specialised setting as recent acute coronary syndrome with stent insertion.

Our study suffers from several limits. Firstly, it was a retrospective study. However, it was designed as a cross-sectional study. A large sample of patients from three different centers was included, and our study population was very similar to those included in recent PH registry as ASPIRE. Secondly, we excluded non adult patients. However, either arterial or venous thromboembolic diseases are exceptional in pediatric population. Thirdly, we only evaluated the drugs taken at the time of the evaluation, and not those taken during a short course, for example antibiotics. Moreover, we followed the FDA list of strong modulators, and the completeness of this list is unsure.

In conclusion, we found that a modulation of NOA pharmacological properties may be expected in a majority of patients treated for PH. In patients treated with VKA, a significant bioaccumulation may be threatened in one in three patients because of renal impairment, and one in ten because of a strong P-gp or CYP3A4 inhibitor. The concomitance of renal impairment and strong inhibition of P-gp or CYP3A4 was found in 4.6% patients. Hence, if a

patient with PH presents with AF or VTE, the prescription of NOA must be discussed on an individual basis and after integration of the bioaccumulation risk.

Traitements anticoagulants et risques d'interactions médicamenteuses chez les patients traités pour hypertension pulmonaire

L. Gabriel¹, P. Bedouch², C. Khouatra³, X. Delavenne¹, H. Bouvaist⁴, J.F. Cordier³, C. Pison⁵, V. Cottin³, L. Bertoletti⁶

¹Laboratoire de Pharmacologie, CHU St-Etienne, Saint-Etienne, France ; ²Service Pharmacie, CHU Grenoble, Grenoble, France ; ³Service de Pneumologie, Hôpital Louis Pradel, HCL, Lyon, France ; ⁴Service de Cardiologie, CHU Grenoble, Grenoble, France ; ⁵Clinique Universitaire de Pneumologie, CHU Grenoble, Grenoble, France ; ⁶Service de Médecine Vasculaire, CHU St-Etienne, Saint-Etienne, France

Les patients avec hypertension pulmonaire (HTP) peuvent recevoir des antivitamine K (AVK) pour une indication validée ou pour l'HTP. De par leur variabilité pharmacologique et un index thérapeutique étroit, les AVK présentent un risque hémorragique élevé, en particulier par surdosage lors d'interactions médicamenteuses (IM). Les nouveaux anticoagulants oraux (NAO) ont un index thérapeutique large, mais souffrent d'une variabilité pharmacologique dépendante des IM et de la fonction rénale. Nous avons évalué la fréquence des IM avec les AVK, ainsi que le risque théorique de bioaccumulation en cas de prescription de NAO, chez des patients traités pour HTP.

Recueil rétrospectif des données démographiques, biologiques et thérapeutiques des patients adultes avec HTP recevant au moins un traitement spécifique de l'HTP, sur un semestre. Les IM avec les AVK ont été déterminées à partir du thésaurus de l'ANSM et l'effet modulateur des traitements sur le métabolisme des NAO (P-glycoprotéine (Pgp), cytochrome P450 (CYP3A4)) à partir de 4 bases de données.

Sur 366 patients inclus, 239 (65%) recevaient des AVK, dont 118 sans autre indication que l'HTP. Huit patients sur dix présentaient au moins une IM avec AVK. 98% des patients recevaient au moins un inhibiteur de P-gp ou de CYP3A4, mais seulement 5% des patients sous AVK associaient un inhibiteur puissant et une clairance créatinine < 50 ml/min, exposant le patient à un surdosage de NAO.

Les IM avec AVK sont plus fréquentes que celles attendues avec NAO. Cependant, quasiment tous les patients recevaient au moins un inhibiteur. L'effet additif de l'association de plusieurs inhibiteurs modérés reste à déterminer.

Annexe 4. Résumé soumis – Congrès de Physiologie, de Pharmacologie et de Thérapeutique, Poitiers, Avril 2014

Potential drug-drug interactions with new oral anticoagulants in patients treated for pulmonary hypertension

Laurence GABRIEL^a, Xavier DELAVENNE^a, Pierrick BEDOUC^b, Pierre BRUNEL^a,
Jean-François CORDIER^c, Christophe PISON^b, Vincent COTTIN^c,
Laurent BERTOLETTI^a

^aCHU de Saint-Etienne, SAINT-ETIENNE - FRANCE, ^bCHU de Grenoble, GRENOBLE - FRANCE, ^cHospices Civils de Lyon, LYON - FRANCE

Patients with pulmonary hypertension (PH) can receive vitamin K antagonist (VKA) for PH, as only indication, or for a validated indication (atrial fibrillation, venous thromboembolism). By their pharmacological variability and a narrow therapeutic index, VKA are at high risk of bleeding. New oral anticoagulants (NOA), easier to use, with a better risk/benefit ratio and a wide therapeutic index, may replace VKA prescription. NOA are associated with a pharmacological variability dependent of drug interactions and renal and hepatic dysfunction little studied. Objective is primarily to determine the frequency of potential drug-drug interactions (DDI) with NOA in patients treated for HTP, and secondarily to assess the risk of accumulation of NAO related to DDI, and renal and hepatic dysfunction.

A retrospective study has included adult patients receiving at least one specific treatment of PH, and hospitalized between January and June 2013 in 3 centers of Rhône-Alpes. Demographic data, biological data, PH characteristics and oral medications were collected. Drug interactions with VKA were determined from the ANSM thesaurus and modulator effect of treatments on NOAs pharmacokinetic (P-glycoprotein (Pgp), cytochrome P450 (CYP)) from 4 databases: SuperCYP, DrugBank, GeneCards, summary of product characteristics. Statistical analysis was done with R software.

Out of 366 patients enrolled, 239 (65%) were receiving VKA. Potential DDI with VKA was detected in 83% of them. All patients received at least one modulator of pharmacokinetics of NOA. 88% of patients received one or more inhibitor of Pgp and 94% one or more inhibitor of CYP3A4. 47% of patients received 5 or more inhibitors. Regarding strong inhibitors, which were associated with drug accumulation, they were prescribed in 12% of patients. Among patients receiving VKA, 5% associated 2 factors of NOA accumulation: a strong inhibitor and creatinine clearance <50ml/min.

Few cases are concerned by strong inhibitors, but all patients receive several inhibitors. Clinical relevance of these interactions has not been studied. For example, the additive effect of several non-strong inhibitors has to be determined.

L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon I n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

GABRIEL Laurence

Interactions médicamenteuses potentielles avec les nouveaux anticoagulants oraux chez les patients traités pour hypertension pulmonaire

Th. D. Pharm, Lyon 1, 2013, 72 p.

RESUME

Malgré le faible niveau de preuve d'efficacité des anticoagulants oraux dans le traitement des patients atteints d'hypertension pulmonaire (HTP), leur prescription est courante. Les antivitamine K (AVK) sont associés à de nombreuses contraintes d'utilisation et à un risque hémorragique élevé. La mise sur le marché des nouveaux anticoagulants oraux (NAO), plus simples d'utilisation et associé à un meilleur rapport bénéfice/risque, laisse présager une substitution des AVK par les NAO. Ces molécules sont caractérisées par une variabilité dépendante des interactions médicamenteuses et des fonctions hépatique et rénale. L'objectif de l'étude était de déterminer la fréquence des interactions médicamenteuses potentielles avec les nouveaux anticoagulants oraux, et d'évaluer le risque d'accumulation des NAO lié aux interactions médicamenteuses et au dysfonctionnement rénal et hépatique, chez des patients traités pour HTP.

L'étude, menée au niveau de la région Rhône-Alpes, indique que la totalité des patients de la cohorte présentait au moins une interaction médicamenteuse potentielle avec un NAO. Ces interactions étaient dues en majorité à la modulation de la glycoprotéine P et du cytochrome P450 3A4. L'inhibition de ces cibles, facteur de risque d'accumulation des NAO, concernait 97% des patients. La prescription d'inhibiteurs puissants était retrouvée chez 12% des patients sous AVK et s'additionnait une fois sur deux d'autres facteurs d'accumulation des NAO, comme l'insuffisance hépatique et/ou rénale.

Les conséquences cliniques des interactions médicamenteuses décrites ne sont pas connues. Des études complémentaires sur l'effet de l'association de plusieurs inhibiteurs faibles ou modérés, et sur la co-prescription simultanée d'inhibiteur et d'inducteur sont nécessaires.

MOTS CLES

Hypertension pulmonaire	Pharmacodynamique
Anticoagulants oraux	Dabigatran
Interactions médicamenteuses	Rivaroxaban
Pharmacocinétique	Apixaban

JURY

Monsieur Michel TOD, Professeur des Universités
Monsieur Pierrick BEDOUCH, Maître de Conférences des Universités
Monsieur Xavier DELAVENNE, Maître de Conférences des Universités
Monsieur Pierre BRUNEL, Docteur en Pharmacie
Monsieur Laurent BERTOLETTI, Docteur en Médecine

DATE DE SOUTENANCE

9 décembre 2013

ADRESSE DE L'AUTEUR

1, rue Fiol – 69003 LYON