

Interaction médicamenteuse entre un anticoagulant oral, la fluindione, et le bortezomib : À propos d'un cas

Saadia Skalli, Sandra Coursier, Céline Villier, Benoit Allenet

Résumé

Objectif : Rapporter un cas d'interaction présumée entre la fluindione, un anticoagulant oral, et le bortezomib et analyser son mécanisme pharmacologique.

Résumé du cas : Un patient de 47 ans, sous fluindione en prévention d'un accident cérébrovasculaire secondaire à la fibrillation auriculaire et sous bortezomib pour un myélome multiple et kétamine pour des douleurs osseuses métastatiques, présente un ratio normalisé international déséquilibré à 5,4, six jours après l'introduction de la kétamine et le début de la chimiothérapie. Un retour du ratio normalisé international vers les valeurs thérapeutiques est observé après diminution de la posologie de la fluindione. L'historique médicamenteux révèle des élévations semblables de ce paramètre à la suite de la majorité de ses cures de bortezomib.

Discussion : À notre connaissance, aucun cas d'interaction entre fluindione et bortezomib n'est décrit dans la littérature médicale. Le mécanisme pharmacologique le plus probable de cette interaction est une inhibition du métabolisme de la fluindione au niveau du cytochrome 2C9 par le bortezomib. L'analyse de l'imputabilité de la kétamine dans cette interaction privilégie davantage son rôle comme facteur confondant.

Conclusion : Une surveillance du ratio normalisé international doit être envisagée lors d'un traitement associant un anticoagulant oral et le bortezomib. Il est nécessaire d'informer les médecins, les pharmaciens et les patients de cette interaction potentielle afin d'en assurer une gestion optimale.

Mots-clés : fluindione, bortezomib, interaction médicamenteuse, cytochromes P 450, antivitamin K, anticoagulation, anticoagulant oral, ratio normalisé international

Introduction

Les anticoagulants oraux présentent un potentiel d'interactions médicamenteuses important et reconnu. La warfarine est l'antivitamin K (AVK) la plus prescrite dans les pays anglo-saxons et la plus incriminée de sa classe dans les interactions médicamenteuses^{1,2}. La fluindione, dont l'utilisation est restreinte à la France et à certains pays francophones, fait l'objet de moins de publica-

tions à ce sujet. À ce jour, aucune interaction n'a été décrite entre les AVK et le bortezomib. Nous avons eu l'occasion de détecter une potentialisation de l'effet anticoagulant de la fluindione par le bortezomib sans observer de conséquences cliniquement significatives.

Présentation du cas

Un patient de 47 ans est traité par fluindione depuis octobre 2005 en prévention des accidents cérébrovasculaires secondaires à la fibrillation auriculaire avec pour objectif un ratio normalisé international (RNI) situé entre 2 et 3. Le dernier RNI réalisé chez ce patient démontre un sous-dosage thérapeutique de la fluindione 10 mg par jour (RNI = 1,4) qui conduit à augmenter la posologie de l'anticoagulant à 15 mg par jour sans que cela soit suivi d'un contrôle du RNI. Cette adaptation posologique intervient deux mois avant son hospitalisation pour une cinquième cure de bortezomib pour la prise en charge d'un myélome multiple ancien de huit ans. À l'entrée, le patient se plaint de douleurs osseuses métastatiques ne cédant pas à la prise d'analgésiques, d'acétaminophène et d'oxycodone, pris au besoin. Il bénéficie dès lors d'un traitement par kétamine, à 0,5 mg/kg, soit une dose totale de 35 mg, débuté le même jour que sa chimiothérapie.

Six jours après l'introduction de la kétamine, le bilan biologique révèle un RNI supra-thérapeutique de 5,4 et conduit à l'arrêt transitoire de la fluindione pendant quatre jours. L'administration de l'AVK est reprise à la cinquième journée, à la dose de 10 mg par jour, à la suite d'un RNI à 1,60. L'entretien avec le patient ne relève aucune prise récente de médicaments, de plantes médicinales, d'écarts d'apports alimentaires en vitamine K, de pathologies sous-jacentes, de problèmes d'observance

Saadia Skalli, est interne en pharmacie au Département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire de Grenoble, France

Sandra Coursier, est pharmacienne assistante au Département de pharmacie du Centre hospitalier de Villefranche sur Saône, France

Céline Villier, est pharmacienne hospitalière au Centre régional de pharmacovigilance du Centre hospitalier universitaire de Grenoble, France

Benoit Allenet, est professeur des universités et pharmacien hospitalier à l'UF pharmacie clinique du Département de Pharmacie du Centre hospitalier universitaire de Grenoble, France, Laboratoire ThEMAS TIMC UMR CNRS 5225, Université Joseph Fourier, Grenoble, France

ou de modification récente des posologies du reste de son traitement habituel : érythropoéitine bêta, zolpidem, gabapentine, amitriptyline, fentanyl, macrogol (laxatif) et complexes multivitaminés.

La kétamine, dernier médicament introduit chez ce patient, est fortement suspectée d'être à l'origine de ce surdosage, et son administration est suspendue. En l'absence de toute mention d'interaction de la kétamine et de la fluindione dans les monographies, l'équipe médicale notifie l'interaction médicamenteuse au centre régional de pharmacovigilance de Grenoble. L'imputabilité des médicaments suspects est alors analysée.

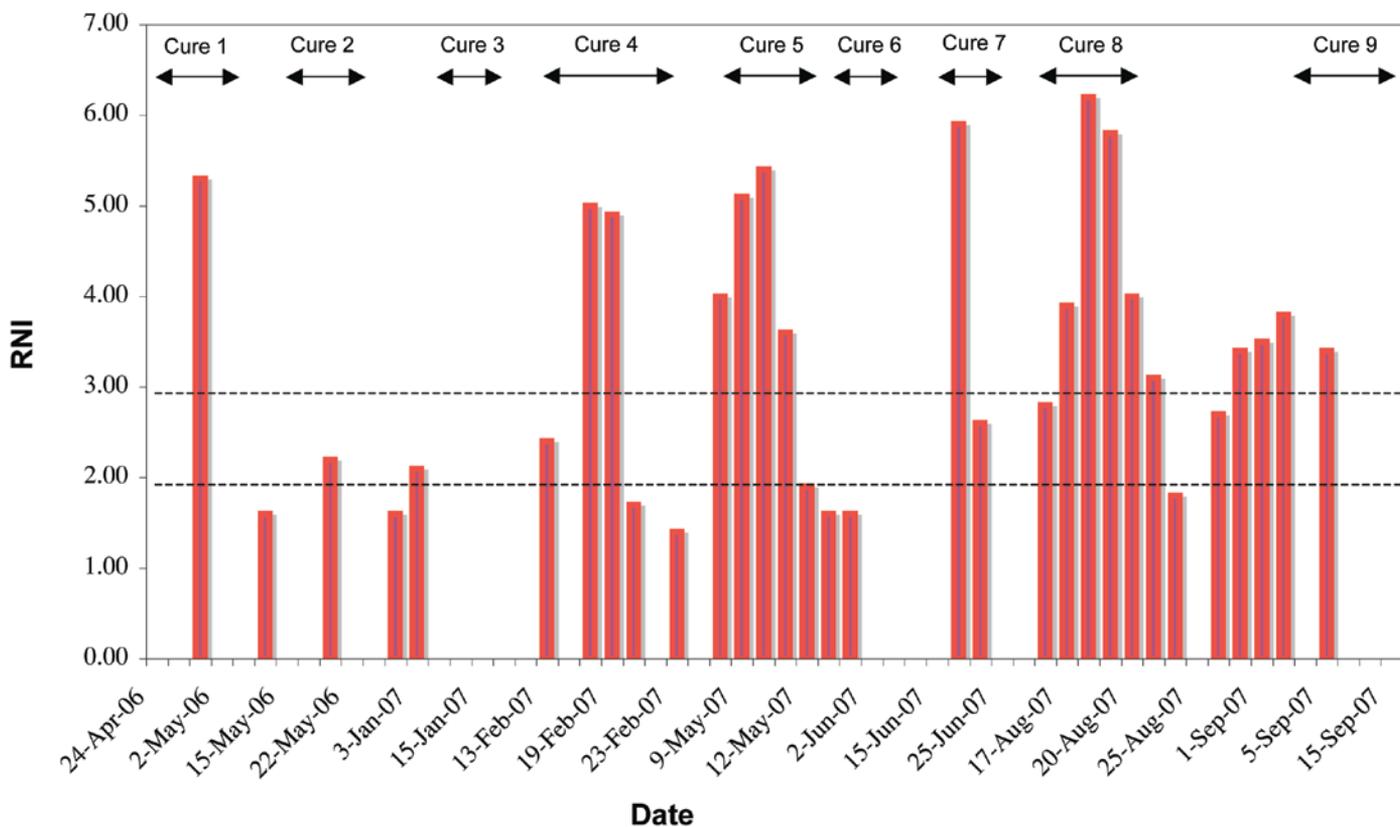
L'historique médicamenteux corrélé à l'historique des résultats des RNI précédents fait ressortir des fluctuations du RNI coïncidant avec les cures de bortezomib. Des adaptations posologiques de la fluindione intervenant soit pendant la cure de chimiothérapie soit quelques jours après la fin de celle-ci ont été également détectées. Les diminutions de posologie de la fluindione étaient de 5 mg en moyenne après chaque cycle de traitement, et les valeurs de RNI variaient de 1,4 à 5,3. La figure 1 ré-

sume l'historique médicamenteux et les résultats biologiques sur une période de 1,5 an.

Analyse

La fluindione est un dérivé fluoré de l'indane-dione de la classe des antivitamines K. Elle est indiquée dans la prévention primaire ou secondaire des maladies artérioveineuses thromboemboliques, des cardiopathies emboligènes et de l'infarctus du myocarde. Sa posologie habituelle est de 20 mg par jour à adapter en fonction des résultats du RNI³. Sa demi-vie, estimée à 31 heures, sa grande constance d'action et sa facilité d'utilisation (prise unquotidienne) sont autant d'éléments en faveur de sa large prescription en France et dans certains pays francophones. Ainsi, la fluindione constitue, en France, 77 % des prescriptions d'AVK, loin devant l'acénocoumarol, qui en représente 20 %, et la warfarine, qui ne représente que 6 % de ces prescriptions⁴. Néanmoins, sur le plan pharmacocinétique, son métabolisme n'a pas été autant étudié que celui des dérivés coumariniques. L'analogie structurale et certaines interactions médicamenteuses identiques laissent penser que cette molécule

Figure 1 : Historique des cures de bortezomib et résultat de RNI



pourrait être métabolisée au moins en partie par le CYP2C9⁵. De nombreux auteurs font désormais des extrapolations des données pharmacocinétiques disponibles sur la warfarine et l'acénocoumarol (métabolisés par les CYP 1A2, 2C9, 2C19 et 3A4) à la fluindione et considèrent que l'ensemble des interactions décrites avec les AVK, qu'elles soient de nature médicamenteuse, alimentaire ou avec des produits de phytothérapie, s'appliquent aussi à la fluindione⁵⁻¹⁰. Mais à notre connaissance, aucune réaction entre AVK et bortezomib n'a été rapportée à ce jour dans la littérature médicale.

Le bortezomib est un agent antinéoplasique qui intervient principalement dans le maintien de l'homéostasie cellulaire par un effet inhibiteur sélectif du protéasome (complexe protéique impliqué, en association avec l'ubiquitine, dans la dégradation des protéines). Disponible sur le marché français depuis 2004, le bortezomib démontre une efficacité ayant fait l'objet d'articles bien documentés en mono ou bithérapie pour la prise en charge du myélome multiple réfractaire aux autres options thérapeutiques ou en cas de non-admissibilité des patients à une greffe de moelle osseuse^{11,12}. Le schéma posologique habituel pour le traitement d'une rechute de myélome multiple comprend plusieurs cycles de traitement intraveineux, dont chacun correspond à quatre doses de bortezomib (jour 1, jour 4, jour 8, jour 11) suivies de 10 jours de repos (jours 12 à 21). Le nombre de cycles est déterminé en fonction de l'efficacité et de la tolérance cliniques. Sur le plan pharmacocinétique, le bortezomib possède une large distribution tissulaire, et son métabolisme hépatique implique la voie oxydative des enzymes du cytochrome P450. Des études montrent que le bortezomib est métabolisé majoritairement par les isoenzymes CYP 1A2, 2C19 et 3A4 et de façon minoritaire par les CYP 2D6 et 2C9. Il semblerait aussi qu'il soit un faible inhibiteur de ces isoenzymes. Néanmoins, peu d'interactions impliquant le bortezomib sont décrites à ce jour dans la littérature médicale. Seules des interactions significatives médiées par le cytochrome P450 avec le kétoconazole, le ritonavir et les antidiabétiques oraux sont retrouvées¹¹⁻¹⁴.

Discussion

La chronologie de l'augmentation du RNI chez ce patient, survenue parallèlement à l'introduction du bortezomib, est fortement évocatrice d'une interaction entre l'agent antinéoplasique et l'anticoagulant oral.

En regardant l'historique médicamenteux, nous constatons que cette interaction est reproductible avec des élévations semblables des valeurs du RNI survenant dans des conditions d'exposition à la fluindione et au bortezomib sensiblement similaires (posologie de bortezomib variant de 1,82 à 1,92 mg et la dose de fluindione située entre 10 à 15 mg) ce qui renforce l'imputabilité de celui-ci.

Si on analyse le mécanisme pharmacologique de cette interaction, comme dans toute interaction médicamenteuse, deux hypothèses sous-jacentes peuvent être discutées : pharmacocinétique et pharmacodynamique. Du point de vue pharmacocinétique, les données indiquent que le bortezomib est un faible inhibiteur du CYP 2C9. Or, la warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione sont des substrats majeurs de cet isoenzyme. Il est alors probable qu'une interaction pharmacocinétique entre l'anticoagulant et le bortezomib ait lieu à ce niveau. Pour ce qui est de l'interaction par déplacement de l'AVK de ses sites de liaison à l'albumine, compte tenu de la forte fixation de la fluindione aux protéines plasmatiques (97 %) face à un taux de fixation protéique plus faible décrit pour le bortezomib (83 %), celle-ci s'avère peu probable^{3,11-14}.

Analysons aussi l'hypothèse d'une interaction entre la kétamine et l'AVK. La kétamine est un agent anesthésique, antagoniste du glutamate au niveau des récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate). On l'utilise aussi comme analgésique à dose inférieure aux doses habituellement utilisées en anesthésie pour pallier les douleurs aiguës. Le métabolisme de la kétamine repose essentiellement sur le CYP 3A4 avec une faible contribution des CYP 2B6 et 2C9¹⁵. Cette molécule n'est pas connue pour être inhibiteur enzymatique et on ne retrouve, à ce jour, aucune interaction entre la kétamine et la fluindione, ni entre la kétamine et les autres AVK, que ce soit dans la littérature médicale ou dans la base de données française de pharmacovigilance. Ainsi, l'absence d'éléments bibliographiques et notamment pharmacologiques arguant la responsabilité de la kétamine a conduit à considérer l'imputabilité de celle-ci comme étant peu probable et à privilégier davantage son rôle comme facteur confondant. Néanmoins, sa participation dans la majoration de l'effet anticoagulant ne peut être complètement écartée. La kétamine et la fluindione sont tous deux substrats du CYP 2C9. On peut imaginer que la kétamine empêche, par un effet de compétition, le métabolisme de l'anticoagulant, et ce, sous réserve qu'elle présente une affinité supérieure pour cet isoenzyme. Il est important de noter également que la kétamine était absente lors de la survenue d'augmentations des RNI aux précédents cycles de bortezomib. Au vu de ces éléments pris dans leur ensemble, nous privilégions la responsabilité du bortezomib dans la répétition des épisodes de majoration de l'effet anticoagulant de la fluindione. Les scores attribués selon l'algorithme de Naranjo sont respectivement de 6 (probable) et 3 (possible) pour le bortezomib et la kétamine¹⁶. Nous avons aussi appliqué l'échelle de probabilité des interactions médicamenteuses (EPIM) pour nous guider dans l'évaluation de causalité liée à l'interaction¹⁷. Cet outil a pour objectif d'assister les cliniciens dans l'évaluation des interactions entre médicaments. L'EPIM consiste en une série de questions spécifiques à une interaction médicamenteuse potentielle menant à

l'estimation d'un pointage de probabilité. Comparativement à l'algorithme de Naranjo, l'EPIM fait appel à nos connaissances sur la pharmacologie des deux médicaments impliqués. Dans ce cas-ci, nous obtenons des scores de 5 et 1, respectivement pour le bortezomib et la kétamine ce qui correspond à une interaction probable entre le bortezomib et la fluindione et douteuse entre la kétamine et l'anticoagulant oral.

Conclusion

Il s'agit ici, à notre connaissance, du premier cas décrit dans la littérature médicale d'interaction entre le bortezomib et un anticoagulant oral. La répétition des épisodes de surdosage de fluindione à la suite de la majorité des cycles de bortezomib survenus dans des conditions d'exposition sensiblement similaires renforce l'imputabilité de celui-ci. Le mécanisme le plus probable est une inhibition du métabolisme de l'AVK au niveau du CYP 2C9, comme pour la warfarine et l'acenocoumarol. Un traitement concomitant par AVK et bortezomib nécessite une grande rigueur de surveillance biologique et clinique. Les professionnels de la santé doivent être informés du potentiel de cette interaction afin de la gérer de façon optimale. Compte tenu des diminutions de posologies observées dans notre cas, une diminution systématique de 25 à 50 % de la dose initiale de l'AVK nous semble nécessaire au cours du traitement par bortezomib (mais ces recommandations ne reposant que sur l'observation d'un seul individu, elles seront à affiner par la suite). Une surveillance du RNI tous les deux jours pendant la cure doit être également envisagée. Il est important de penser à réadapter la dose de l'AVK après l'arrêt de l'administration du bortezomib et d'effectuer une surveillance jusqu'à l'obtention de deux RNI satisfaisants après la cure. On peut concevoir que cette prise en charge puisse être lourde. Si elle n'est pas réalisable dans de bonnes conditions, une solution par héparinothérapie est souhaitable.

Pour toute correspondance :

Benoit Allenet

CHU de Grenoble

BP217, 38043 Grenoble cedex 09

France

Téléphone : 04 76 76 54 97

Télécopieur : 04 76 76 52 61

Courriel : BAllenet@chu-grenoble.fr

Références

1. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:433-51.
2. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. American College of chest physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;(suppl 6):844-86.
3. Procter Gamble pharmaceuticals. Monographie française de la fluindione (Previscan), France. Octobre 2003.
4. Gentic A, Estivin S. L'utilisation des anticoagulants chez le sujet âgé. *Rev Prat Médecine Interne* 2006;27:458-64.
5. Bodin L, Lorient MA. La pharmacogénétique : application aux anticoagulants oraux. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2003;15:357-63.

6. Verstuyft C, Robert A, Morin S, Lorient MA, Flahault A, Beaune P et coll. Genetic and environmental risk factors for oral anticoagulant overdose. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58:739-45.
7. Gras-Champel V, Ohlmann P, Polard E, Wiesel ML, Imbs JL, Andréjak M. Can colchicine potentiate the anticoagulant effect of fluindione? *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:555-6.
8. Desmard M, Hellmann R, Plantefève P, Mentec H. Surdosage grave en antivitamine K secondaire à l'absorption de jus de pamplemousse. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 2009;28:897-9.
9. Baudrant M, Allenet B, Mariotte AM, Calop J. Effet d'un traitement par extraits de soja concentrés en isoflavones (Phytosoya®) sur l'efficacité d'un traitement par fluindione. *Pharmactuel* 2004;37:256-60.
10. Wilquin F, Baune B, Lidove O, Papo T, Farinotti R. Fluindione-acetaminophen interaction: a case report. *Thérapie* 2006;61:75-7.
11. Janssen-Ortho Inc. Monographie du bortezomib (Velcade), Toronto, Canada. Novembre 2008.
12. Curran MP, McKeage K. Bortezomib: a review of its use in patients with multiple myeloma. *Drugs* 2009;69:859-88.
13. Pekol T, Daniels JS, Labutti J, Parsons I, Nix D, Baronas E et coll. Human metabolism of the proteasome inhibitor bortezomib: identification of circulating metabolites. *Drug Metab Dispos* 2005;33:771-7.
14. Quinn DI, Nemunaitis J, Fuloria J, Britten CD, Gabrail N, Yee L et coll. A effect of the cytochrome P450 2C19 inhibitor omeprazole on the pharmacokinetics and safety profile of bortezomib in patients with advanced solid tumours, non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:199-209.
15. Hijazi Y, Bouliou R. Contribution of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 isoforms to N-demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2002;30:853-8.
16. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
17. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother* 2007;41:674-80.

Abstract

Objective: To discuss a case of presumed drug interaction between the oral anticoagulant fluindione and bortezomib, and to analyze the pharmacological mechanism.

Case summary: A 47 year old patient treated with fluindione for stroke prevention secondary to atrial fibrillation, with bortezomib for multiple myeloma, and with ketamine for metastatic bone pain, presents with an abnormal international normalized ratio of 5.4, 6 days after the introduction of ketamine and start of chemotherapy. A therapeutic INR was observed following a dose reduction of fluindione. A medication history revealed that similar elevations in INR were observed following bortezomib doses.

Discussion: To our knowledge, no cases of an interaction between fluindione and bortezomib have been reported in the literature. The most probable pharmacological mechanism for this interaction is through inhibition of the metabolism of fluindione via cytochrome 2C9 by bortezomib. The analysis of the imputability of ketamine in this interaction focuses more on its role as a confounding factor.

Conclusion: The international normalized ratio should be monitored during treatment with an anticoagulant and bortezomib. It is necessary to inform physicians, pharmacists, and patients of this potential interaction to ensure optimal management.

Key words: fluindione, bortezomib, drug interaction, cytochrome P 450, vitamin K antagonist, anticoagulation, oral anticoagulant, international normalized ratio