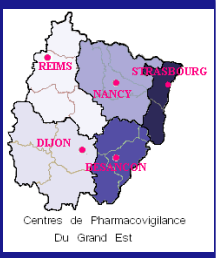
Echos de Pharmacovigilance

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance du Grand-Est vous informent...



N° 12

JUILLET 2015

DANS CE NUMÉRO :

Alertes des autorités de Santé P1-3

Attention, il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite P 2

Pense pas bête [...] sur les interactions médicamenteuses des AOD P 3

Vous nous avez rapporté ... P 4

Annexe 1 P 5-6

Annexe 2 P 7-8

COMITÉ DE RÉDACTION :

Médecins et pharmaciens des Centres Régionaux de Pharmacovigilance d'Alsace, de Bourgogne, de Champagne-Ardenne, de Franche-Comté et de Lorraine.

EDITO

L'été est arrivé, les grosses chaleurs sont au rendez-vous, l'alerte canicule a déjà été lancée dans notre inter-région Grand Est durant quelques jours… Pensez aux médicaments qui augmentent le risque de déshydratation (AINS, IEC, ARA II, sulfamides, indinavir, aliskirène, gliptines, agonistes de la GLP-1 et les médicaments néphrotoxiques) ou dont le métabolisme peut être influencé par la déshydratation (sels de lithium, anti-arythmiques, digoxine, anti-épiletiques, biguanides et sulfamides hypoglycémiants, statines et fibrates). Sans oublier les médicaments pouvant entraîner une hyperthermie (neuroleptiques, agonistes sérotoninergiques, hormones thyroïdiennes), aggraver les effets de la chaleur (antihypertenseurs et anti-angineux) ou pouvant empêcher la vasodilatation cutanée et/ou la sudation (médicaments sérotoninergiques, triptans, tramadol, antidépresseurs, antiparkinsoniens, atropiniques, bêta-bloquants).

CRPV d'Alsace

Alertes des Autorités de Santé

Hydroxyzine (Atarax® et génériques) : nouvelles restrictions d'utilisation pour minimiser le risque d'allongement de l'intervalle QT.

Le risque d'allongement de l'intervalle QT est bien connu avec l'hydroxyzine, déjà contre-indiquée chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT. Des résultats de nouvelles études précliniques et l'analyse des données recueillies depuis la commercialisation ont conduit l'EMA (European Medicines Agency) a émettre des nouvelles restrictions : contre-indication de l'hydroxyzine chez les patients présentant un facteur de risque connu d'allongement de l'intervalle QT, dont les associations à des traitements connus pour allonger l'intervalle QT et/ou susceptible d'induire des torsades de pointes; non recommandation chez les sujets âgés ; dose maximale journalière de 100 mg/j chez l'adulte et chez l'enfant de + de 40 kg et de 2 mg/kg/jour chez l'enfant jusqu'à 40 kg.

Renforcement des conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de Valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse.

Le valproate de sodium et ses dérivés présentent des effets tératogènes connus, mentionnés dans l'information mise à disposition depuis 1986 et reprécisés à plusieurs reprises depuis. **Ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses.**

Chez les patientes pour qui ces spécialités sont indispensables, la prescription initiale annuelle est désormais réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie, selon l'indication et requiert le recueil d'un accord de soins après information complète de la patiente. Le renouvellement peut être effectué par tout médecin, dans la limite d'un an, au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise.

Pour toute délivrance du médicament par le pharmacien, la prescription initiale annuelle par un spécialiste et la présentation d'un accord de soins signé, sont obligatoires, dès à présent pour toutes les initiations de traitement ou dès que possible, et au plus tard le 31 décembre 2015, pour les patientes en cours de traitement.

Alertes suites…

Restriction de la prescription initiale de l'isotrétinoïne orale aux dermatologues.

Compte tenu du caractère tératogène de l'isotrétinoïne, un Programme de Prévention des Grossesses est en place depuis 1997 en France et une surveillance spécifique est assurée depuis sa commercialisation. Deux études récentes réalisées à partir des données de l'Assurance Maladie mettent en évidence un respect insuffisant des conditions de prescription et de délivrance. En conséquence, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a décidé de restreindre désormais la prescription initiale de l'isotrétinoïne orale aux dermatologues. Les renouvellements de prescription peuvent toutefois être effectués par tout médecin. De nouvelles mesures de minimisation des risques seront très prochainement mises en place (guide médecin, fiche pharmacien, brochure spécifique pour les patientes).

Mycophénolate (Cellcept® et génériques et Myfortic®) : risque d'avortements spontanés et de malformations en cas d'exposition pendant la grossesse.

Dans l'attente de l'actualisation de l'information sur ce risque dans le résumé des caractéristiques du produit de Cellcept®,

Attention, il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite…

Les médicaments à marge thérapeutique étroite (MMTE) sont connus pour être particulièrement pourvoyeurs d'effets indésirables, d'intoxications et même de décès. Il est important de savoir reconnaître les MMTE afin d'être attentif lors de leur prescription/délivrance/administration et limiterait ainsi fortement l'iatrogénie médicamenteuse.

Qu'est-ce qu'une marge thérapeutique étroite ?

La marge thérapeutique est un paramètre qui mesure l'écart entre les concentrations plasmatiques auxquelles un médicament produit un effet thérapeutique et celles auxquelles il cause la mort (chez l'animal) ou une toxicité (chez l'Homme).

Chez l'animal, on l'obtient en calculant le rapport entre la dose létale pour 50% des animaux (DL50) et la dose efficace chez 50% des animaux (DE50). Chez l'Homme, la dose létale ne pouvant être déterminée, la marge thérapeutique est égale au rapport entre la concentration toxique minimale et la concentration efficace minimale.

Une marge thérapeutique est étroite quand un de ces deux rapports est inférieur à 2[1].

Quels sont les médicaments à marge thérapeutique étroite ?

Bien qu'aucune autorité sanitaire n'ait jusqu'à présent dressé de liste officielle des MMTE, les données de la littérature permettent d'en établir une, certes non officielle ni exhaustive mais utile (cf Tableau des MMTE p 5-6)[1,2,3].

Les facteurs influant sur la concentration plasmatique d'un MMTE

En raison de la faible différence entre concentration plasmatique efficace et toxique, toute modification de la concentration plasmatique, même modeste, peut avoir des conséquences cliniques significatives : ainsi une augmentation peut conduire à un surdosage alors que la diminution peut provoquer une inefficacité. La variabilité des concentration plasmatiques dépend[2] :

- du patient (âge, poids, taux de protéines plasmatiques, comorbidités, fonction rénale ou hépatique, interactions avec d'autres médicaments ou avec l'alimentation, compliance) ;
- du médicament (biodisponibilité, bioéquivalence, formulation galénique) ;
- du processus de soin (modalités d'administration, suivi thérapeutique pharmacologique, éducation du patient).

De façon générale, une fois en situation de surdosage, en raison de leur demi-vie longue, ces médicaments vont être éliminés lentement. Ceci est d'autant plus préjudiciable pour le patient intoxiqué qu'il n'existe pas d'antidote pour de nombreux MMTE et que la prise en charge est alors symptomatique et/ou basée sur la dialyse.

Afin de vérifier l'efficacité et l'innocuité du traitement chez un patient donné, des dosages ont été développés pour certains des MMTE, ce qui permet d'adapter leur posologie à chaque individu.

L'exemple le plus connu de MMTE est la classe des anti-vitamine K : l'INR permet d'évaluer, de façon individuelle, la réponse du patient au médicament. Tous les soignants savent que l'observance, le régime alimentaire, la prescription d'un nouveau traitement, tel qu'un antibiotique, peut moduler fortement l'INR (voir article en page 3).

Il convient d'être attentif avec tous les MMTE et d'être encore plus vigilant lors de leur prescription à un patient à risque (personne âgée, enfant, sujet dénutri, obèse…). Il est nécessaire de surveiller les fonctions rénale et hépatique avant, mais aussi en cours de traitement.

L'absence d'interaction médicamenteuse doit également être vérifiée à l'initiation du traitement par MMTE et dès l'introduction, ou l'arrêt, d'autres traitements.

L'efficacité et l'innocuité seront évaluées par des dosages sanguins dès que possible. Il convient de prendre contact avec le laboratoire de pharmacologie afin d'obtenir des informations quant aux modalités de prélèvement (temps, type de tube). Le patient doit être éduqué sur l'importance de l'observance et la prise à heure fixe afin d'éviter tout risque de sous-dosage et d'inefficacité thérapeutique. Il doit également être sensibilisé aux effets indésirables, signes d'alerte d'un éventuel surdosage qui permettront au prescripteur de réévaluer le rapport bénéfice/risque.

CRPV de Lorraine

1 .Tamargo J. et al. Narrow therapeutic index drugs: a clinical pharmacological consideration to flecainide. Eur J Clin Pharmacol 2015;71:549-67.
2. Burns M. Management of Narrow Therapeutic Index Drugs. Journal Of Thrombosis and Thrombolysis 1999;7:137-43.
3. Finkelstein Y. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. Clinical Toxicology 2010;48:407-14.

Alertes suites...

l'ANSM souhaite attirer l'attention des professionnels de santé et des patients sur les risques liés à l'exposition au mycophénolate pendant la grossesse. En effet, les données disponibles confirment l'importance du risque d'avortements spontanés et de malformations majeures chez l'enfant à naître, notamment des anomalies des oreilles.

Statines et myopathie nécrosante immuno-médiée : renforcement des informations de sécurité
En janvier 2015, sur la base des nouvelles publications, l'EMA a recommandé d'ajouter les myopathies nécrosantes dans les résumés des caractéristiques des produits et les notices d'information destinées aux patients de l'ensemble des produits contenant une statine. Les professionnels de santé doivent être attentifs à l'apparition de symptômes évoquant une myopathie nécrosante chez leurs patients (élévation des CPK, atteinte musculaire proximale, aggravation progressive malgré l'arrêt de la statine, signes de myopathie nécrosante à la biopsie musculaire, taux significatif d'anticorps anti-HMGCoA réductase, amélioration sous immunosuppresseur après l'arrêt de la statine).

Toutes les infos sur : http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite.

CRPV de Bourgogne

Pense pas bête issu du Thesaurus de l'ANSM sur les interactions médicamenteuses des anticoagulants oraux directs.

Il existe 4 niveaux de contrainte pour les interactions médicamenteuses. Les différents termes utilisés sont clairement définis :

- La contre-indication revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée.
- L'association déconseillée doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque, et impose une surveillance étroite du patient.
- La précaution d'emploi est le cas le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction.
- L'interaction est "à prendre en compte" quand le risque d'interaction médicamenteuse existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables.

D'une manière générale, pour tous les anticoagulants oraux : seule l'aspirine à dose anti-inflammatoire est contre-indiquée. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'aspirine à dose antalgique ou antipyrétique, le défibrotide sont déconseillés. Les glucocorticoïdes, l'aspirine à dose antiagrégante (<375 mg/j), les héparines de bas poids moléculaire et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine nécessitent des précautions d'emploi.

En ce qui concerne les AVK : presque toutes les classes pharmacologiques sont concernées par une interaction. L'existence d'un test biologique (INR) adapté pour contrôler l'activité des AVK rend l'interaction plus facilement évaluable et la disponibilité d'un antidote permet une meilleure maitrise de l'interaction surtout en cas de surdosage.

Concernant les AOD, ils sont actuellement 3 sur le marché français : le dabigatran PRADAXA® qui est un inhibiteur direct du facteur IIa, le rivaroxaban XARELTO® et l'apixaban ELIQUIS® qui sont tous les deux inhibiteur direct du facteur Xa. Pour ces 3 médicaments, il n'existe aucun test biologique de surveillance et encore aucun antidote en cas de surdosage. Il est donc primordial de connaître les principales interactions afin de pouvoir anticiper un éventuel sur ou sous dosage.

Plusieurs mécanismes interviennent pour expliquer les interactions médicamenteuses avec les AOD : une interaction avec un transporteur d'efflux des AOD des cellules de l'organisme, (principalement la P Glycoprotéine ou PgP), et/ou une interaction avec les cytochromes P450, qui participent au métabolisme donc à la transformation du médicament en métabolites actifs ou non.
La différence des mécanismes pharmacocinétiques des AOD explique qu'ils aient des interactions différentes :

- Dabigatran : est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). L'utilisation du dabigatran avec des inducteurs ou des inhibiteurs de la P-gp peut entraîner une diminution ou à l'inverse une augmentation de la concentration plasmatique de dabigatran et par voie de conséquence respectivement soit une inefficacité soit un surdosage. Son élimination est à 80% rénale ce qui explique la contre-indication chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance <30mL/min).
- Rivaroxaban : contrairement à l'autre anti-Xa direct, l'absorption du rivaroxaban est augmentée par la prise d'aliment. Il est ainsi recommandé de prendre le médicament pendant le repas. Le rivaroxaban est un substrat des P-gp (mais à moindre mesure par rapport au dabigatran) et des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Environ 2/3 du rivaroxaban est métabolisé en métabolites inactifs au niveau hépatique par le CYP3A4, CYP3A5 et le CYP2J2. L'administration concomitante d'inhibiteurs/inducteurs puissants des cytochromes sera donc à surveiller. L'élimination est rénale et fécale.
- Apixaban : présente une élimination rénale plus limitée. C'est également un substrat des P-gp. Il est faiblement métabolisé via le cytochrome CYP3A4/5 mais il faut être prudent lors de l'administration avec de puissants inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp.

Vous trouverez en page 7-8 un tableau récapitulatif des principales interactions (tableau non exhaustif). Vous pouvez retrouver toutes les informations dont vous avez besoin sur le thesaurus des interactions de l'ANSM. C'est un outil régulièrement mis à jour est disponible en ligne sur le site de l'ANSM. A télécharger et à utiliser sans modération!

CRPV de Champagne-Ardenne

Vous nous avez rapporté…

Péliose hépatique, à reconnaître !

La péliose hépatique est une affection rare qui correspond à une dilatation lacunaire des sinusoïdes hépatiques pouvant aboutir à de véritables "lacs sanguins". Souvent de découverte fortuite, la péliose est le plus souvent d'évolution bénigne. La gravité de cette affection est liée au risque de rupture de ces "lacs vasculaires". [1,2]
En l'absence de signe radiologique spécifique, le diagnostic est anatomopathologique. La clinique et la biologie sont également peu évocatrices. [1,2]
Cette pathologie, quelque fois idiopathique, est retrouvée dans de nombreuses situations telles que l'insuffisance cardiaque droite, lors de pathologies infectieuses (pyélonéphrite, tuberculose, VIH,…), dans certaines néoplasies ou encore lors de pathologie inflammatoire chronique de l'intestin. Des médicaments sont incriminés également tels que la vitamine A, l'azathioprine, les stéroïdes et les contraceptifs oestroprogestatifs.[1,2,3]

Nous rapportons ici le cas d'une patiente qui a présenté une atteinte vasculaire hépatique pouvant évoquer une péliose et ne présentant aucun facteur de risque hormis la prise d'un contraceptif oestroprogestatif.
Il s'agit d'une femme âgée de 25 ans sans antécédent notable. En février 2014, elle présente des douleurs de l'hypocondre droit réfractaires aux traitements symptomatiques. Le bilan biologique est normal.
A l'examen clinique, une hépatomégalie est découverte. Le scanner injecté met en évidence une "hépatomégalie avec rehaussement du foie droit en mosaïque", sans autre anomalie. La contraception orale par Jasmine®, qu'elle prenait depuis décembre 2012, est interrompue. Le bilan effectué ne met pas en évidence d'anomalie cardiaque, pas d'hypertension portale et le bilan de thrombophilie est négatif. L'échographie abdominale est sans particularité. Elle bénéficie d'une IRM hépatique le 10/09/2014. Celle-ci est en faveur d'une "hépatomégalie droite avec une flèche à 18 cm associée à des troubles vasculaires relativement importants du foie droit, évocateurs en premier lieu d'une péliose en l'absence d'insuffisance cardiaque droite."
Une biopsie hépatique est réalisée le 25/11/2014 et confirme l'existence de lésions non systématisées de dilatation sinusoïdale avec fibrose périsinusoïdale sans hyperplasie nodulaire régénérative associée.
En mars 2015, l'état clinique de la patiente est stable. Une surveillance annuelle est programmée pour rechercher l'apparition d'une éventuelle hypertension portale et apprécier l'évolution des lésions vasculaires hépatiques.

Souvent méconnue, la péliose hépatique est une affection à laquelle il faut penser lors de l'association d'une contraception hormonale et de signes cliniques et/ou biologiques ou radiologiques d'atteinte hépatique. Il est important de noter que les Résumés des Caractéristiques du Produit des contraceptifs oestroprogestatifs font tous mention d'atteintes hépato cellulaires mais aucun ne fait mention de ce type de lésions vasculaires hépatiques.

CRPV de Franche-Comté

1. R. Maréchal, et al. Hémorragie intrahépatique spontanée révélant une péliose hépatique. Rev Med Brux - 2005.
2. S Nougaret, et al. Péliose hépatique : une entité à ne pas méconnaître. J Radiol 2009;90:1745-9
3. D. Launay, et al. Une association rare : péliose hépatique et maladie de Crohn. Rev Méd Interne 2002 ; 23 : 198-202.

Le Centre de Pharmacovigilance de votre région :

- **répond à vos questions sur le médicament** (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- **recueille et expertise** les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout **effet indésirable** suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de **surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse** ainsi que les effets indésirables liés à une **exposition professionnelle** doivent être notifiés au CRPV de votre région.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.

Coordonnées

Pour nous contacter en fonction de votre région

Alsace 03-88-11-64-80
fax : 03-88-11-67-26
pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

Bourgogne 03-80-29-37-42
fax : 03-80-29-37-23
pharmacovigilance@chu-dijon.fr

Champagne-Ardenne 03-26-78-77-80
fax : 03-26-83-23-79
pharmacovigilance@chu-reims.fr
https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/

Franche-Comté 03-81-21-83-99
fax : 03-81-21-83-98
pharmacovigilance@chu-besancon.fr
http://www.pharmacovigilance-fcomte.fr

Lorraine 03-83-85-27-60
fax : 03-83-32-33-44
crpv@chu-nancy.fr
http://crpv.chu-nancy.fr

Annexe 1

Médicament	Risque majeur	Surveillance (Cible)	Associations contre-indiquées (CI) **	T1/2	1ers signes de surdosage	Existence d'un antidote
AVK (warfarine, fluindione, acénocoumarol)	Surdosage ou sous-dosage	INR (2 à 3 ou 3 à 4, selon l'indication)	Millerpertuis Miconazole AINS pyrazolés (phénylbutazone) Acide acétylsalicylique (dose > 500 mg)	35 à 45h (warf.) 31 h (fluindione) 8 à 11h (acéno.)	Hémorragie	Oui(vitamine K, facteurs de la coagulation : KANOKAD®, OCTAPLEX®)
Lévothyroxine	Surdosage ou sous-dosage	TSH / T3-T4 (Taux physiologiques)	Absence de CI	6 à 7 j	Symptômes d'une hyperthyroïdie (trouble du rythme cardiaque, agitation, faiblesse musculaire, hyperthermie, perte de poids….)	Non
Colchicine	Surdosage	Colchicinémie* (0, 3 à 2,5 µg/L) Bien que possible, le dosage plasmatique de la colchicine n'est quasiment jamais réalisé en pratique (peu de laboratoires effectuent cette analyse)	Macrolides (sauf spiramycine) – pristinamycine	20 à 40 h	**Diarrhée**, nausée, vomissement avant l'apparition de troubles graves (hématologiques avec leucopénie, hypoplaquetose, coagulopathie de consommation – toxicité rénale aiguë – décès en lien avec des troubles hydro-électrolytiques, choc septique, arrêt respiratoire ou collapsus cardiovasculaire) → ne pas prescrire d'anti -diarrhéique concomitamment car ils masquent les 1er signes de surdosage	Non et inefficacité de l'hémodialyse
Digoxine	Surdosage ou sous-dosage	Digoxinémie* (0,6 à 1,2 ng/mL)	Millepertuis, calcium	40 h	Digestifs (nausée, vomissement, diarrhée) Troubles neurosensoriels : diplopie, anomalie de la vision des couleurs, confusion, délire) Hypotension Anomalie de l'ECG	Oui (Ac anti-digitaliques spécifiques)
Carbamazépine	Sous-dosage (problèmes d'observance)	Carbamazépine plasmatique* (4 à 12 mg/L, à évaluer selon la réponse clinique)	Anti-infectieux : voriconazole – télaprévir – daclatasvir – cobicistat -	5 à 26 h	Ataxie, nystagmus, mydriase, mouvements anormaux et syndrome anticholinergique	Non
Phénytoïne	Sous-dosage (problèmes d'observance)	Phénytoïne plasmatique* (10 à 20 mg/L, à évaluer selon la réponse clinique)	Millepertuis – télaprévir	6 à 60 h	neurologiques (nystagmus, diplopie, ataxie, troubles de l'élocution, mouvements anormaux, léthargie, confusion, coma), nausée, vomissement	Non
Valproate de sodium	Sous-dosage (problèmes d'observance)	Acide valproïque plasmatique* (50 à 100 mg/L)	Millepertuis - méfloquine	8 à 20 h	Neurologiques (coma calme plus ou moins profond), digestifs (anorexie, nausée, vomissement, pancréatite, hépatite), hypotonie musculaire, myosis, acidose métabolique, hypotension et choc cardiovasculaire	Non

Théophylline	Surdosage	Théophyllinémie* (10 à 20 mg/L)	Millepertuis - enoxacine	3 à 12 h	Troubles digestifs, neuropsychiatriques (excitation, désorientation, délire, convulsions, coma), cardiaques (tachycardie, arythmie)	Non
Lithium	Surdosage ou sous-dosage	Lithiémie (0,5 à 1,2 mEq/L, à évaluer selon la forme galénique	Absence de CI	18 à 36 h	Digestifs et neurologiques	Non
Ciclosporine	Surdosage ou sous-dosage	Ciclosporinémie* (Très variable selonl'indication : entre 75 et 250 ng/mL)	Millepertuis – vaccins vivants atténués – stiripentol	5 à 27 h	Hypertension, **néphrotoxicité,** neurotoxicité	Non
Sirolimus	Surdosage ou sous-dosage	Sirolémie* (10 à 20 ng/mL)	Millepertuis – vaccins vivants atténués – stiripentol	60 h	Peu de données, similaire au profil d'effets indésirable	Non
Tacrolimus	Surdosage ou sous-dosage	Tacrolémie* (5 à 15 ng/mL)	Millepertuis – vaccins vivants atténués – stiripentol	15 h	Insuffisance rénale, neuropathie, cardiomyopathie, intolérance au glucose, hypertension, hyperkaliémie	Non
Flécaïnide	Surdosage et sous-dosage	Flécaïnémie (0,3 à 0,8 mg/L)	Absence de CI	14 à 20 h	Neurologiques (vertiges, tremblements, ataxie, crise convulsive, vison floue, photophobie,), pulmonaires (œdème, ralentissement respiratoire), cardiovasculaires (hypotension, bradycardie, syncope, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, arrêt cardiaque)	Non

* = dosage à réaliser à l'équilibre du traitement et en « résiduel » (c'est-à-dire juste avant une nouvelle administration du médicament)

** = les autres types d'interactions médicamenteuses, très nombreuses, ne sont pas répertoriées dans ce tableau (« déconseillées », « à prendre en compte », ou « nécessitant des précautions d'emploi ») **elles doivent donc être vérifiées avant chaque instauration de traitement via les données réglementaires relatives au produit**. De plus, les CI mentionnées sont issues du Résumé des Caractéristiques du Produit, aussi elles ne conduisent pas nécessairement à un sur ou sous-dosage du MMTE concerné, et peuvent être liées à d'autres problèmes (exemple : immunosuppresseurs et vaccins vivants atténués).

Annexe 2 : Principales interactions médicamenteuses des AOD

	Mécanisme d'interaction/conséquence clinique	Dabigatran : PRADAXA	Apixaban : ELIQUIS	Rivaroxaban : XARELTO
Ac. Acétylsalicylique (>=500 mg par prise et/ou <3g par jour)	Interaction pharmacodynamique/majoration du risque hémorragique	CI si atcd d'ulcère ASDEC : Majoration du risque hémorragique		
Ac. Acétylsalicylique 50 mg à 375 mg/j	Interaction pharmacodynamique/majoration du risque hémorragique	ASPEC : Majoration du risque hémorragique		
Ac. Acétylsalicylique (>1g/prise et/ou>=3g/jour)	Interaction pharmacodynamique/majoration du risque hémorragique	CI		
AINS	Interaction pharmacodynamique/majoration du risque hémorragique	ASDEC CAT : surveillance clinique et/ou biologique le cas échéant		
Antiacide (IPP, ranitidine…)	Diminution de l'absorption par action sur le pH gastrique	peu de données, pas de conséquences cliniques pour l'instant	pas de données	
Amiodarone	Inhibiteur de P-gP	PE : augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran et risque de surdosage CAT : adapter les doses de dabigatran	pas d'ajustement posologique	
Anticonvulsivants (Phénobarbital, phénytoine,Fosphénytoine, primidone, carbamazepine)	Inducteur de P-gp	ASDEC : risque d'inefficacité CAT : surveillance clinique étroite		
Antifongiques azolés (itraconazole, ketoconazole, voriconazole)	Inhibiteur P-gP et CYP 3A4	CI : risque de surdosage par augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran	ASDEC : risque de surdosage par inhibition du métabolisme de l'AOD	
Autres antiégrégants plaquettaires (clopidogrel, prasugrel,ticagrelor….	Interaction pharmacodynamique /majoration du risque hémorragique et inhibiteur de P-gp pour le ticagrelor	ASPEC : augmentation du risque hémorragique		
AVK	Interaction pharmacodynamique/majoration du risque hémorragique	CI sauf relai relai AOD>AVK : débuter AOD quand INR <2 relai AVK>AOD : chevauchement AOD et AVK et arrêt AOD quand INR>=2		
Ciclosporine	Inhibiteur P-gp	CI : risque de surdosage, risque de doublement des concentrations plasmatiques de dabigatran	/	/
Clarithromycine, erythromycine	Inhibiteur P-gP et CYP 3A4	ASDEC : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'AOD CAT : surveillance clinique		
Diltiazem	Inhibiteur faible CYP3A4, P-gp	pas de données	légère augmentation des concentrations plasmatiques, pas d'adaptation posologique	pas de données
Dronedarone	Inhibiteur P-gp et CYP3A4	CI : risque de surdosage par augmentation des concentrations plasmatiques de dabigatran	/	/
Glucocorticoides	Interaction pharmacodynamique/impact éventuel sur le métabolisme des facteurs de la coagulation + risque hémorragique propre à la corticothérapie à fortes doses ou en traitement prolongé	PE : surveillance clinique		

	Mécanisme d'interaction/conséquence clinique	Dabigatran : PRADAXA	Apixaban : ELIQUIS	Rivaroxaban : XARELTO
ISRS : inhibiteurs sélectif de recapture de la sérotonine	Interaction pharmacodynamique/majoration du risque hémorragique	PE : surveillance clinique, Adaptation de la posologie de l'anticoagulant pendant la durée de l'association et à son arrêt		
Millepertuis	Inducteur P-gp et CYP3A4	ASDEC : risque d'inefficacité CAT : surveillance clinique étroite		
Rifampicine	Inducteur P-gp et CYP3A4	ASDEC : risque d'inefficacité CAT : surveillance clinique étroite		
Tacrolimus	Inhibiteur P-gp	CI : risque de surdosage par augmentation des concetrations plasmatiques de dabigatran	/	/
Vérapamil	Inhibiteur de P-gP	PE : augmentation des concentrations plasmatique de dabigatran et risque de surdosage CAT : adapter les doses de dabigatran et surveillance clinique étroite	/	/

CI : contre-indication, ASPEC : association à prendre en compte, ASDEC : association déconseillée, PE : précaution d'emploi, CAT : conduite à tenir, ATCD : antécédent