

**Avertissement:** Notes prises au vol, erreurs possibles...prudence...

Mardi 22 mai 2018  
Hôpital cantonal de Genève

## Que retenir des interactions médicamenteuses avec les anticoagulants oraux directs ?

Dre C. Saner

L'avantage des nouveaux anticoagulants oraux directs (NACOD) c'est...

- Des doses fixes
- Un début d'action rapide
- Une courte demi-vie
- Peu d'interactions médicamenteuses
- L'absence de monitoring requis
- 

Les désavantages c'est...

- Pas de monitoring
- Pas d'antidote (xabans=inhibiteurs du facteur Xa))
- Coûts élevés
- Recul insuffisant
- Situation à risques de certains sous-groupes
- Interactions sous estimées
- 

Il y a le rivaroxaban (Xarelto®), l'apixaban (Eliquis®), le dabigtran (Pradaxa®) et l'edoxaban (Lixiana®)...

Leur prescription augmente d'année en année, et a dépassé celle des anti-vitamines K (AVK) en 2016...

Leur coût est aussi nettement plus cher que ceux de AVK...pour les HUGs les NACOD coûtent 12'000 frs/mois aux HUG, contre 500frs/mois pour le Sintron...soit 24 fois plus élevé...

2ct/jour pour le Sintron, et 4.30frs /j

L'article c'est « Association between use of non-vitamin K oral anticoagulants with and without concurrent medications and risk of major bleeding in nonvalvular atrial fibrillation, [Chang SH](#), [JAMA](#). 2017 Oct 3;318(13):1250-1259. »

Les patients avec une fibrillation auriculaire (FA) sont polymédiqués...66% reçoivent >1 inhibiteur CYP/Pgp. (CYP= cytochrome= métabolisation ; Pgp = Pglycoprotéine= transporteur)

La plupart des co-médications consistaient en amiodarone, digoxine, diltiazem, dronédarone, vérapamil, fluconazole, kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, ciclosporine, clarithromycine, rifampicine, et phénytoïne.

Les 4 NACODs sont transportés via la Pgp...le rivaroxaban et l'apixaban sont métabolisés par le CYP3A, le dabigatran et l'edoxaban ne le sont pas...

L'étude est une étude cohorte rétrospective à partir d'un registre taiwanais de plus de 23 millions de patients.

Etaient inclus tout patient enregistré avec une FA non valvulaire et un NACOD ...

On regarde les saignements majeurs ayant nécessité une hospitalisation ...

Il y a eu 4770 saignements majeurs pour 447037 patients sous NACOD...1177 saignements intra-craniaux , 3341 saignements gastro-intestinaux et 182 autres saignements...

Il y a surtout eu plus de saignements lors que la co-médication comprenait l'amiodarone, le fluconazole, la rifampicine, et la phénytoin.

Ce qui manque (les biais) cependant sont les données de labo (fonction rénale, hépatique, thrombopénie), la dose des NACODs, l'observance thérapeutique...et ce que l'on ne sait pas c'est la qualité des codages dans les dossiers, l'analyse des interactions médicamenteuses n'a été analysée que par paires, et certains médicaments ont été classifiés par erreurs comme inducteur/inhibiteur...et finalement une astuce statistique a permis de transformer une étude observationnelle en essai randomisé....ça s'appelle les scores de propension...et ça permet de créer 2 groupes comparables comme s'ils avaient reçu le traitement par randomisation...

La conclusion est que nous devons être prudent lorsque nous prescrivons un NACOD en même temps que l'amiodarone, le fluconazole, la rifampicine, et la phénytoin.

On retiendra qu'il y a des médicaments à risque...les antiarythmiques, les antifongiques, les macrolides, les antiviraux qui sont des inhibiteurs des CYP, les antiépileptiques et les antituberculeux qui sont des inducteurs des CYP...et qu'il y a des patients à risque...avec une atteinte rénale, hépatique, un âge avancé, une obésité ou une cachexie, une polymédication, des co-morbidités, et un profil pharmacogénétique particulier...

On retiendra aussi que le Dabigatran et l'Edoxaban ne sont pas métabolisés par les CYP, alors que le Rivaroxaban et l'Apixaban le sont...donc plutôt les 2 derniers que les 2 premiers chez les patients à risque...

Ce sera tout pour aujourd'hui,,allez...je vous remets un lièvre de Barry Flanagan...je les aime bien...



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan  
[ericbdh@bluewin.ch](mailto:ericbdh@bluewin.ch)

transmis par le laboratoire MGD  
[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)