



HAL
open science

Les interactions médicamenteuses contre-indiquées : détection, analyse et gestion à l'officine

Muriel Fraisse

► **To cite this version:**

Muriel Fraisse. Les interactions médicamenteuses contre-indiquées : détection, analyse et gestion à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2006. dumas-01165703

HAL Id: dumas-01165703

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01165703v1>

Submitted on 19 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2006

N° : 7052

**LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES CONTRE-INDIQUEES :
DETECTION, ANALYSE ET GESTION A L'OFFICINE.**

THESE

**Présentée pour l'obtention du Doctorat en pharmacie
Diplôme d'état**

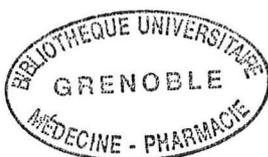
FRAISSE Muriel

née le 02 avril 1980 à Saint-Marcellin (38)

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble
le 17 novembre 2006

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Monsieur le Professeur **CALOP Jean**
Membres du jury : Madame **VILLIER Céline**
Monsieur **BORIES Alain**



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P. DEMENGE**
Vice -Doyenne : Mme **A. VILLET**

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique
DANEL	Vincent	Toxicologie
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique
DEMENGE	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie - Pharmacologie
GOULON	Chantal	Physique
GRILLOT	Renée	Parasitologie
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique
RIBUOT	Christophe	Physiologie / Pharmacologie
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacie Galénique

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique
----------------	---------	--------------------

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
 FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
 Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur P. DEMENGE
 Vice -Doyenne : Mme A. VILLET

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT		Delphine	Parasitologie
ALLENET		Benoit	Pharmacie Clinique
BARTOLI		Marie-Hélène	Pharmacie Clinique
BATANDIER		Cécile	Nutrition et Physiologie
BOUMENDJEL		Ahcène	Pharmacognosie
BRETON		Jean	Parasitologie
BUDAYOVA SPANO		Monika	Biophysique Structurale
BURMEISTER		Wilhelm	Physique
CHOISNARD		Luc	Pharmacotechnie
COLLE		Pierre Emmanuel	Anglais
DELETRAZ		Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
DEMEILLIERS		Christine	Biochimie
DESIRE		Jérôme	Chimie Bio- organique
DIJOUX-FRANCA	PAST	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
DURMORT-MEUNIER		Claire	Virologie
ESNAULT		Danielle	Chimie Analytique
FAURE		Patrice	Biochimie
FAURE-JOYEUX		Marie	Physiologie -Pharmacologie
FITE		Andrée	Anglais
FOUCAUD-GAMEN	PAST	Jacqueline	Immunologie
GEZE		Annabelle	Pharmacotechnie
GERMI		Raphaële	Microbiologie
GILLY		Catherine	Chimie Thérapeutique
GOUBIER		Laurence	Anglais
GROSSET		Catherine	Chimie Analytique
GUIRAUD		Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
HININGER-FAVIER		Isabelle	Biochimie
KRIVOBOK		Serge	Botanique – Cryptogamie
MORAND		Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE		Edwige	Chimie Organique
PINEL		Claudine	Parasitologie
RACHID		Walid	Biochimie
RAVEL		Anne	Chimie Analytique
RAVELET		Corinne	Chimie Analytique
RIONDEL	PAST	Jacqueline	Physiologie - Pharmacologie
SEVE		Michel	Physique
TARBOURIECH		Nicolas	Biophysique
VILLEMAIN		Danielle	Mathématiques
VILLET		Annick	Chimie Analytique

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

ROUTABOUL

Christel

Chimie Générale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean CALOP,

Professeur de pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Grenoble

Président du jury et directeur de thèse,

Mes plus sincères remerciements pour m'avoir proposé le sujet de cette thèse et en avoir assuré le suivi ; toute ma reconnaissance pour la confiance accordée et les conseils donnés. Avec toute mon estime et mon profond respect.

A Madame Céline VILLIER,

Praticien hospitalier dans le service de pharmacovigilance du CHU de Grenoble,

Membre du jury,

pour avoir eu la gentillesse d'accepter de juger ce travail.

A Monsieur Alain BORIES,

Pharmacien à Chatte (38),,

Membre du jury,

qui a bien voulu lire cette thèse et qui a accepté de faire partie de ce jury, toutes mes amitiés.

A l'équipe de la pharmacie BORIES,

J'exprime toute ma gratitude à Monsieur Alain BORIES et à ses collaboratrice - ma mère, Estelle et à Isabelle - qui m'ont chaleureusement accueillie au sein de leur équipe lors de mes différents stages accomplis dans cette officine.

Je suis très heureuse aujourd'hui de travailler à leurs côtés et j'espère pouvoir leur faire partager mes connaissances, acquises lors de l'élaboration de cette thèse.

A mes parents,

pour m'avoir donné le goût du travail et donné la possibilité de faire ces études. Je les remercie pour le soutien et les encouragements qu'ils m'ont toujours apportés.

A Wilfried,

pour tout ce qu'il m'apporte chaque jour, pour sa patience et son soutien.

A mes sœurs, à mon frère et enfin à tous mes amis.

TABLES DES MATIERES

REMERCIEMENTS :	3
ABREVIATIONS :	7
INTRODUCTION :	8
1. RAPPEL HISTORIQUE ET BIBLIOGRAPHIE :	9
1.1. Interaction médicamenteuse contre-indiquée : définition.....	9
1.2. La tâche pharmaceutique	10
1.2.1. Le devoir d'analyser	10
1.2.2. La validation de l'ordonnance	11
1.2.3. Le pouvoir de décider	11
1.3. Détection des interactions médicamenteuses à l'officine	12
1.3.1. Etudes menées par les URCAM au niveau régional.....	12
1.3.2. Etudes menées par la CNAMTS au niveau national	13
1.4. Conséquences du non-respect des contre-indications.....	13
1.4.1. L'iatrogénie médicamenteuse.....	13
1.4.2. Les risques médico-légaux	15
1.5. Ouvrages traitant des interactions médicamenteuses.....	16
1.6. Principes généraux des mécanismes d'interactions	19
1.6.1. Les interactions pharmacocinétiques.....	19
1.6.1.1. Modification de l'absorption.....	20
1.6.1.2. Modification de la distribution.....	20
1.6.1.3. Modification de la métabolisation.....	22
1.6.1.3.1. Modification par induction enzymatique.....	25
1.6.1.3.2. Modification par inhibition enzymatique	26
1.6.1.4. Modification de l'élimination.....	27
1.6.1.5. Rôle de la glycoprotéine P, des UGT et des OATP	27
1.6.2. Les interactions pharmacodynamiques.....	29
1.6.2.1. Les interactions par synergie.....	30
1.6.2.2. Les interactions par antagonisme	31
1.6.2.3. Les interactions par un autre mécanisme	31

2. MATERIEL ET METHODES :	32
2.1. Objectifs	32
2.2. Référentiel	32
2.3. Constitution des fiches	33
2.4. Classification	37
2.4.1. Par mécanisme d'action	37
2.4.2. Par risque encouru	38
3. FICHES « INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES CONTRE-INDIQUEES » :	39
4. DISCUSSION :	109
4.1. Analyse critique des fiches	109
4.1.1. Le référentiel	109
4.1.2. La classification	110
4.1.3. Le choix des interactions	111
4.1.4. Le contenu des fiches	112
4.1.5. La mise en page des fiches	113
4.1.6. La diffusion des fiches	114
4.2. Les informations sur le patient	114
4.2.1. Le dossier patient : ses limites	115
4.2.2. Le dossier pharmaceutique	115
4.3. Les logiciels d'aide à la prescription	116
4.4. L'opinion pharmaceutique	116
4.5. La convention nationale pharmaceutique	117
CONCLUSION	119
BIBLIOGRAPHIE	121
SERMENT DES APOTHICAIRES	136

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau n°1 : Nombre d'ordonnances, contenant une AFCI et délivrées par le pharmacien d'officine ; synthèse des résultats de plusieurs études.

Figure n°1 : Classification des cytochromes

Figure n°2 : Proportion relative des isoenzymes du cytochrome P450 hépatique

Figure n°3 : Proportions relatives des médicaments utilisés en clinique et métabolisés par chacune des principales isoenzymes P450.

Figure n° 4 : Schéma représentant les conséquences des interactions médicamenteuses sur l'effet pharmacologique suite à l'administration concomitante de médicaments pouvant affecter l'activité catalytique de la même isoenzyme.

Figure n° 5 : Interaction entre transporteur membranaire (glycoprotéine P) et cytochrome P450 dans l'absorption et le devenir des médicaments.

ABREVIATIONS

ABC	: ATP binding cassette
AFCI	: Association Formellement Contre-Indiquée
AFSSaPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ASC	: Aire Sous la Courbe
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CI	: Contre-Indication
Cmax	: Concentration plasmatique maximale
CNAMTS	: Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNHIM	: Centre National Hospitalier d'Informations sur le Médicament
CYP	: Cytochrome
DCI	: Dénomination Commune Internationale
DMP	: Dossier Médical Personnalisé
DP	: Dossier Pharmaceutique
GTIAM	: Groupe Technique Interactions Médicamenteuses
IAM	: Interaction Médicamenteuse
IAM CI	: Interaction Médicamenteuse Contre-Indiquée
IMAO	: Inhibiteur des Monoamines Oxydases
IPP	: Inhibiteur de la Pompe à Protons
PA	: Principe Actif
PGP	: Glycoprotéine P
PRAM	: Programme Régional d'Assurance Maladie
RCP	: Résumé des Caractéristiques du Produit
RH	: Réserve Hospitalière
UGT	: Uridines diphosphonates Glucuronosyl-Transférases
UNCAM	: Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
URCAM	: Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie

INTRODUCTION

“Réduire l’incidence des affections iatrogènes médicamenteuses” tel est le programme régional de l’Assurance Maladie (PRAM 2004/2007) [168]. Prolongeant celui de 2003, ce programme répond à une priorité de santé publique relative aux affections iatrogènes définies en 2000 par la Conférence Nationale de Santé [153].

Dans cette optique, les Caisses Régionales et Nationales d’Assurance Maladie ont analysé la présence d’associations médicamenteuses formellement contre-indiquées (AFCI) figurant sur les ordonnances. Les résultats sont à la fois rassurants et inquiétants car, même si le pourcentage d’ordonnances contenant une APCI est faible, il reste néanmoins élevé : de nombreuses contre-indications ont été relevées dans les médicaments prescrits par le médecin puis délivrés par le pharmacien.

La réduction du risque iatrogène engendré par la prescription et la délivrance des médicaments doit être la préoccupation du médecin et du pharmacien. Si la responsabilité collective des acteurs du système de soins est engagée, la responsabilité individuelle est toujours présente d’autant que le risque médico-légal ne doit jamais être sous-estimé.

Détecter, analyser et gérer les interactions médicamenteuses représentent pour le pharmacien d’officine un souci majeur. Cette démarche fait partie de la “tâche pharmaceutique”.

A l’heure actuelle, la généralisation des logiciels d’aide à la prescription et à la dispensation devrait permettre de mieux détecter les interactions. Mais le meilleur moyen de ne pas “passer à côté” d’une contre-indication médicamenteuse, n’est-il pas encore de les connaître ? Outre l’outil informatique, le support papier – nous en sommes convaincue – reste un support efficace dans la formation ; en effet la mémorisation, permettant la détection de ces interactions, passe par une meilleure compréhension des mécanismes et des risques encourus. De plus le pharmacien doit être aussi en mesure de proposer une alternative au prescripteur.

Quels documents peut-il consulter pour se former sur les interactions médicamenteuses contre-indiquées ? Existe-t-il des ouvrages, des banques de données pouvant répondre à ses exigences ? Si tel n’est pas le cas, sommes-nous en mesure de lui proposer une aide, et sous quelle forme ?

L’objet de cette thèse est de proposer au pharmacien un outil concret et complet, lui permettant de se former afin de mieux détecter, analyser et gérer les associations médicamenteuses contre-indiquées, et de contribuer ainsi à réduire le risque iatrogénique.

1. RAPPEL HISTORIQUE ET BIBLIOGRAPHIQUE

1.1. INTERACTION MÉDICAMENTEUSE CONTRE- INDIQUÉE : DÉFINITION

Une interaction médicamenteuse (IAM) est définie par la survenue *in vivo* d'une modification des effets attendus d'un médicament en cas de pré- ou co-administration avec un autre médicament [127]. Si certaines interactions peuvent être bénéfiques ou recherchées, d'autres peuvent s'avérer néfastes.

Les interactions médicamenteuses sont officiellement répertoriées par "l'Agence du Médicament" au vu des résultats des travaux de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance. Pour être retenue, une interaction doit avoir une traduction clinique significative, décrite ou potentiellement grave, c'est-à-dire susceptible de provoquer ou de majorer des effets indésirables, ou d'entraîner, par réduction de leur activité, une moindre efficacité des traitements.

Le risque d'interaction a été hiérarchisé en fonction de la gravité des conséquences cliniques. Il existe, selon l'AFSSaPS [137], quatre niveaux d'interaction correspondant chacun à une conduite à tenir différente:

- **Contre-indication** : l'association constitue une contre indication absolue, elle ne doit pas être transgressée.
- **Association déconseillée** : l'association constitue une contre-indication relative, devant être de préférence évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque, et impose une surveillance étroite du patient.
- **Précaution d'emploi** : l'association est possible dès lors que sont respectées les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction.
- **A prendre en compte** : ce libellé est destiné à attirer l'attention sur le risque de l'IAM. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables.

La "précaution d'emploi" et le niveau "à prendre en compte" peuvent être gérés à l'officine par des conseils appropriés (optimisation thérapeutique).

La "contre-indication" et "l'association déconseillée", potentiellement dangereuses, nécessitent une intervention auprès du médecin.

Attention, il ne faut pas confondre les IAM contre-indiquées (IAM CI), avec les contre-indications (CI) d'un médicament par rapport à l'état physiopathologique du patient.

Plusieurs situations peuvent justifier le classement d'un couple de médicaments dans le niveau de gravité le plus élevé :

- risque potentiel grave ou imprévisible
- alternative possible
- place du médicament dans l'indication
- association inutile voire dangereuse selon l'indication

1.2. LA TÂCHE PHARMACEUTIQUE

Le rôle du pharmacien n'est pas limité à la délivrance des médicaments. La dispensation - nom donné à la tâche pharmaceutique- est fondée sur le devoir d'analyser et le pouvoir de décider.

1.2.1. Le devoir d'analyser :

Sous le terme " analyse pharmaceutique " l'article R.4235-48 du Code de la Santé Publique [170] demande au pharmacien de se livrer à l'analyse du contenu de l'ordonnance:

- analyse réglementaire
- **analyse pharmacologique**, dont l'un des buts est la détection d'éventuelles interactions médicamenteuses
- analyse économique.

Mais dans "l'intérêt " du patient mentionné dans l'article R4235-61 le pharmacien se doit aussi, dans la mesure du possible, d'analyser le contexte de l'ordonnance. En effet, concrètement, l'intérêt du patient ne peut être déduit que [67] :

- de l'appréciation du contexte physiopathologique ;
- de **l'analyse du contexte médicamenteux** qui recouvre la détection des risques d'interactions avec d'autres traitements, chroniques ou pas, prescrits ou non ;
- de l'appréciation du contexte psychologique de la demande.

➤ Ces analyses ont pour objet de participer à la protection de la santé publique qui est au cœur de la mission de la pharmacie d'officine.

1.2.2. La validation de l'ordonnance :

Une méthode de validation de l'ordonnance a été établie par Monsieur COLOP, pharmacien au CHU de Grenoble [129].

Avant de s'intéresser aux médicaments, il convient de s'intéresser au patient et plus précisément à son âge, à ses antécédents et à son état physiopathologique.

Après l'observation du patient, le pharmacien s'intéresse aux médicaments de l'ordonnance et fait le lien entre les médicaments prescrits et l'état physiopathologique du patient.

Tout d'abord, il est important de hiérarchiser les médicaments en fonction des objectifs thérapeutiques principaux et secondaires. La présence de médicaments à marge thérapeutique étroite doit être rapidement repérée, dès la première lecture de l'ordonnance.

Ensuite, il faut analyser les trois points critiques de l'ordonnance, c'est-à-dire :

- les CI par rapport à l'état physiopathologique du patient ou à ses antécédents ;
- les posologies ;
- **les IAM CI** ou déconseillées (détection, analyse et gestion).

Pour finir, il reste encore toute une série de vérifications qui vont permettre d'optimiser le traitement et pour finir, il faut expliquer l'ordonnance au patient.

- Ainsi, la détection, l'analyse et la gestion des IAM CI ont une part non négligeable dans la validation de l'ordonnance.

1.2.3. Le pouvoir de décider :

A la suite de ces analyses, le Code de Santé Publique institue un véritable pouvoir de décision au pharmacien. Plusieurs possibilités s'offrent à lui :

- la **délivrance** : elle suppose que les analyses évoquées sont concluantes, et que les doutes éventuels ont été levés.

- le **sursis à délivrer** : suspension du processus dans l'attente d'une information déterminante.

- la **modification concertée** : proposition au prescripteur d'une alternative médicamenteuse

- la **modification d'office** : elle est motivée par l'intérêt de la santé du patient, l'urgence et l'impossibilité de contacter le prescripteur. (Article L.5125-23) [170]

- le **refus de délivrance** : face à la délivrance « dangereuse », c'est l'expression radicale des devoirs du pharmacien à l'égard tant du patient que du prescripteur. (Article R.4235-61).

- Ainsi, toute dispensation ne se conclut pas par une délivrance. Une fois sa décision prise, le pharmacien accomplit le reste de ses devoirs.

1.3. DETECTION DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES A L'OFFICINE

Depuis 1999, les Caisses Régionales et Nationales d'Assurance Maladie ont conduit différentes études dont l'objectif était d'évaluer l'importance du risque évitable d'iatrogénie médicamenteuse liée à certaines Associations Formellement Contre-Indiquées (AFCI).

1.3.1. Etudes menées par les URCAM au niveau régional :

Le tableau ci-dessous résume le nombre d'AFCI délivré au cours des différentes études. Les critères utilisés sont variables d'une étude à l'autre (durée de l'étude, nombre d'ordonnances analysées, type d'AFCI prises en compte,...).

Toutefois le but de ce tableau n'est pas de faire une comparaison entre les études mais de montrer que finalement la détection des AFCI à l'officine n'atteint pas les 100 % car en effet, de nombreuses ordonnances échappent à cette détection.

Tableau 1: Nombre d'ordonnances, contenant une AFCI et délivrées par le pharmacien d'officine ; synthèse des résultats de plusieurs études.

URCAM	Période	Nombre de délivrance d'AFCI	Référence de l'étude
Rhône Alpes	mai 1998-avril 1999	1350	[167]
Nord Pas-de Calais	1 ^{er} trimestre 1999	3145	[165]
Limousin	février et juin 2000	3604	[164]
Bretagne	novembre 2001	505	[163]
Auvergne	2001	2216	[162]
Alsace	février-mars 2004	547	[161]

Ces études ne prennent pas en compte les interactions occasionnées par les coprescriptions de plusieurs médecins dans la même période et les risques liés à l'automédication. Mais elles ont le mérite de souligner que la délivrance d'une ordonnance contenant une AFCI n'est pas exceptionnelle.

1.3.2. Etude menée par la CNAMTS au niveau national

Cette étude [143], menée en France au cours de l'année 2000, a porté sur onze AFCI et a analysé près de 300 millions de délivrances.

La fréquence des délivrances comportant au moins l'une des onze AFCI est faible : 1,9 délivrance pour 10 000 ; toutefois elle correspond, en valeur absolue, à 38 402 patients qui ont reçu 58 823 fois une AFCI au cours de l'année 2000.

Une délivrance de l'une des onze AFCI a été identifiée pour plus de 70 % des pharmacies d'officine.

1.4. CONSEQUENCES DU NON-RESPECT DES CONTRE-INDICATIONS

1.4.1. L'iatrogénie médicamenteuse :

On appelle "iatrogénie médicamenteuse" [157], tous les effets indésirables provoqués par les médicaments.

Cette iatrogénie est dite **inévitable**, lorsque les effets indésirables sont liés de manière inéluctable à un médicament ou lorsqu'un incident ou accident complètement inattendu est imputé à l'administration d'un médicament.

La iatrogénie médicamenteuse est au contraire **évitable**, lorsqu'elle découle du non-respect des règles de bon usage du médicament, et notamment des recommandations formulées sous la responsabilité de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS).

Le non-respect d'une contre indication absolue entre deux médicaments peut conduire à un accident thérapeutique médicamenteux évitable. Dans ce cas la responsabilité du pharmacien d'officine est engagée car il se doit, lors de l'analyse de l'ordonnance, de détecter ce type d'erreur de prescription.

- La réduction du risque iatrogène engendré par la prescription et la délivrance des médicaments doit donc être une préoccupation constante du médecin et du pharmacien.

Il existe, au niveau national et régional un service de pharmacovigilance. Celui-ci repose notamment sur la notification des effets indésirables graves par les professionnels de santé.

Dans deux études menées par le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, le taux de prévalence des effets indésirables médicamenteux chez les malades hospitalisés a été estimé à 10,3 % [47] et le taux d'incidence des hospitalisations pour accident iatrogénique grave à 3,2 % [84].

La projection des données recueillies, compte tenu des 4 000 000 d'admissions annuelles dans les services de spécialités médicales en France métropolitaine, permet d'estimer le nombre des hospitalisations motivées par un effet indésirable médicamenteux à environ 128 000 par an en France. [152]

Actuellement nous ne possédons que peu de données sur l'iatrogénie médicamenteuse induite par la délivrance d'une ordonnance comportant une interaction médicamenteuse.

Une enquête réalisée en Poitou-Charentes [166] par le Centre Régional de Pharmacovigilance et l'Assurance Maladie montre que 12,5 % des patients de plus de 70 ans, admis dans les services d'accueil des urgences des hôpitaux publics de la région, avaient présenté un effet indésirable médicamenteux grave. Dans 20 % de ces cas, le motif de l'hospitalisation pouvait être imputé directement à une prise médicamenteuse comportant une contre indication ou une association déconseillée.

Une autre étude [31] a analysé pendant une année les prises médicamenteuses des malades admis pour une pathologie aiguë dans le service de gériatrie d'un hôpital universitaire : sur les 894 malades (89,4 %) qui prenaient au moins deux médicaments, 538 (60,2 %) étaient exposés à 1087 interactions potentielles (1 à 10 interactions par malade). Des effets cliniques ou biologiques avaient été observés chez 130 patients (14,5 % des patients prenant deux médicaments ou plus).

Une autre étude française [30] prospective, effectuée à partir de 2814 admissions de sujets âgés de 70 ans et plus, retrouve 500 effets indésirables liés aux médicaments présents à l'admission. Une interaction médicamenteuse était impliquée dans 60,6% des accidents.

Dans les différentes études menées par les Caisses d'Assurances Maladie, l'iatrogénie potentielle des contre-indications absolues rencontrées n'a pas été explorée. On peut se demander si les risques définis dans les libellés des contre-indications absolues se sont manifestés et, si c'est le cas, quels en ont été les retentissements en termes de Santé Publique.

1.4.2. Les risques médico-légaux

Sur le plan juridique, le pharmacien est réputé l'auteur des actes réalisés dans l'officine, au titre du devoir d'exercice personnel : la délivrance d'une ordonnance comportant une AFCI peut engager à la fois sa responsabilité civile, pénale et disciplinaire [131]. De ce fait, il encourt des sanctions.

Responsabilité civile :

La responsabilité civile régit les rapports de l'auteur d'un acte avec une autre personne à laquelle cet acte a causé un dommage : l'auteur de l'acte est tenu civilement de réparer le préjudice causé généralement sous forme de dommages et intérêts.

Responsabilité pénale :

La responsabilité pénale régit les rapports de l'individu avec la société. Le fait générateur de responsabilité est une infraction à un texte répressif. Elle peut être mise en jeu en l'absence de tout dommage.

Parmi les textes [171] pouvant servir de fondement à des poursuites pénales à l'encontre d'un pharmacien d'officine, on notera ceux relatifs au délit d'homicide involontaire (art.221-6) et à l'atteinte à l'intégrité de la personne (art.222-19). Ainsi « *le fait de causer, par maladresse, imprudence, inattention, négligence ou manquement à une obligation de sécurité ou de prudence, ..., la mort d'autrui* » (art.221-6, alinéa 1^{er}) ou « *une incapacité totale de travail pendant plus de trois mois* » (art.222-19, alinéa 1^{er}) est réprimé.

Responsabilité disciplinaire :

Le pharmacien engage par ses actes professionnels une responsabilité de type disciplinaire, c'est-à-dire la violation d'une règle de déontologie pharmaceutique (art R.4235-1 à R 4235-77 du code de la Santé Publique) [170]. Parmi ces règles, on trouve l'article R.4235-61, au terme duquel « *lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament* »

Sanctions civiles :

Le plus souvent le dommage sera qualifié de matériel. Il s'agira, d'une part de réparer les pertes subies et d'autre part les gains.

Sanctions pénales :

L'auteur de l'acte répréhensible sera frappé d'une peine qui peut correspondre à une privation de biens (amende), à une privation de liberté (emprisonnement) ou à une privation de droits.

Sanctions disciplinaires :

Il peut s'agir de sanctions morales, telles que l'avertissement et le blâme, ou de sanctions frappant le pharmacien dans son exercice : interdiction temporaire ou définitive de fournitures, interdiction temporaire ou définitive d'exercer la pharmacie.

- La prescription ou la délivrance de deux médicaments dont l'association est contre-indiquée peut donc avoir des conséquences médico-légales auxquelles il paraît bien difficile d'échapper.

1.5. OUVRAGES TRAITANT DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- ***DOROZ : Guide pratiques des interactions médicamenteuses*** [118] :

La dernière édition date de 1995. Les médicaments sont regroupés en huit chapitres correspondant aux grands secteurs de la pathologie. A l'intérieur de chaque chapitre, les dénominations communes internationales (DCI) ou les classes pharmacothérapeutiques sont classées par ordre alphabétique.

Pour chaque DCI ou classe pharmacothérapeutique, on retrouve :

- le nom des molécules concernées avec les spécialités,
- les médicaments interagissants,
- le niveau de gravité (4 niveaux),
- le risque et le mécanisme succinct quand il est connu.

- ***Incompatex : guide des interactions médicamenteuses et des contre-indications*** [115] :

L'«*Incompatex*» un ouvrage d'alerte et de formation continue dans le domaine des interactions entre les médicaments et dans le domaine des contre-indications des médicaments avec 27 états physiopathologiques (insuffisance cardiaque, rénale, hépatique, etc.).

Les médicaments sont regroupés en 341 classes. Chaque interaction est présente deux fois.

Pour chaque classe, sont fournis les renseignements suivants :

- nom, code, définition de la classe et liste des médicaments de la classe,
- contre-indications et précautions d'emploi physiopathologiques (4 niveaux de gravité),
- interactions médicamenteuses classées selon 4 niveaux de gravité.

Pour chaque interaction, sont donnés une analyse ainsi que des conseils au prescripteur et au dispensateur.

L'«*Incompatex*» mentionne aussi les diverses présentations d'un même produit. Il permet la vérification immédiate et sûre de la possibilité de délivrer, à un patient donné, un médicament, et de la cohérence, en termes d'association médicamenteuse, d'une prescription.

A noter que la dixième édition est proposée avec un logiciel Windows qui permet la recherche et la détection des interactions et des contre-indications de tous les médicaments référencés.

Mais la dernière version de cet ouvrage date de 2003.

- Fascicule des interactions médicamenteuses du dictionnaire des spécialités VIDAL [126]

Jusqu'en 2003, le dictionnaire VIDAL était livré avec un fascicule consacré aux interactions à risques entre médicaments, dont la mise à jour était assurée par un groupe de travail spécifique de l'Agence française du médicament. Il s'agissait de l'information la plus fiable qui existait en France sur les interactions médicamenteuses.

Seules étaient retenues les interactions pertinentes pour lesquelles avait été observé un retentissement clinique à partir d'un nombre suffisant de cas documentés. Dans ce livret, les interactions sont regroupées par classe pharmacothérapeutique et, pour chaque couple, sont précisés les symptômes observés, le mécanisme d'action, s'il est connu, et le niveau de contrainte : «contre-indication», «association déconseillée», «précaution d'emploi», «à prendre en compte».

- Référentiel national des interactions médicamenteuses émanant de l'AFSSaPS [137]

Sur son site web, l'AFSSaPS met à la disposition des professionnels de santé (accès gratuit) l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le Groupe de Travail ad hoc et regroupées dans un «*Thésaurus*» : il remplace le fascicule «*Interactions médicamenteuses du VIDAL*»

L'objet de ce «*Thésaurus*» est d'apporter aux professionnels de santé une information de référence, à la fois fiable et pragmatique, avec des libellés volontairement simples utilisant des mots-clés. Il peut être utilisé comme un guide pharmaco-thérapeutique d'aide à la prescription.

Le libellé d'une interaction se décline de la façon suivante :

- nature du risque et mécanisme d'interaction succinct, lorsqu'il est connu,
- niveau de contrainte (4 niveaux de gravité),
- conduite à tenir (celle-ci se résume au seul niveau de contrainte dans le cas d'une contre-indication).

L'interaction est définie par un couple de protagonistes « a + b » qui peuvent être une substance active, désignée par sa DCI, ou une classe thérapeutique elle-même faisant l'objet d'interaction de classe.

Lorsque l'interaction concerne une classe thérapeutique, les diverses substances qui composent cette classe sont citées.

Lorsque l'interaction concerne une seule substance, les diverses classes thérapeutiques incluant cette substance et faisant, par ailleurs, l'objet d'interaction de classe sont citées.

Ces couples apparaissent « en miroir », chaque interaction étant mentionnée deux fois. Toutes les substances ou classes thérapeutiques figurant dans le “*Thésaurus*” apparaissent par ordre alphabétique.

- Interaction médicamenteuse – comprendre et décider de la revue Prescrire [86]

Depuis 2005, la revue “*Prescrire*” publie son supplément annuel “*Interactions médicamenteuses : comprendre et décider*” un nouveau dispositif documentaire, pour une prévention réfléchie des effets indésirables liés à des interactions médicamenteuses.

La liste des interactions médicamenteuses retenues dans ce Supplément a été volontairement limitée aux interactions qui ont un impact clinique tangible, avéré ou vraisemblable, compte tenu des données disponibles et des incertitudes qui les entourent. Les diverses interactions médicamenteuses à conséquence purement pharmacocinétique, sans impact clinique prévisible, n'ont pas été retenues.

Ce petit guide commence par 2 brefs chapitres présentant les concepts et les principes de base pour une bonne pratique face aux risques d'interactions médicamenteuses. Suivent ensuite les chapitres principaux, abordant les interactions par type de patients atteints par telle ou telle affection. Chacun de ces chapitres est structuré de la même façon, pour faciliter la démarche.

L'introduction de chaque chapitre présente schématiquement les problèmes qui se posent : le type de patients concernés, le retentissement de l'affection, les médicaments habituellement utilisés dans le traitement. Sont ensuite exposés les médicaments qui interagissent avec l'affection elle-même, et influencent le traitement, même en l'absence d'interaction avec un autre médicament.

Remarque : nous n'avons cité ici que les références de langue française mais il ne faut pas en oublier les références de langue anglaise - telles que le Stockley, Drug Interaction Facts ou le PDR Guide to drug interactions- également consultables en officine.

1.6. PRINCIPES GENERAUX DES MECANISMES D'INTERACTION [12]

1.6.1. Les interactions pharmacocinétiques

Définition :

La pharmacocinétique est la science qui étudie le devenir d'un médicament dans l'organisme. Elle comprend quatre étapes principales:

- l'absorption,
- la distribution,
- les biotransformations (ou métabolisme),
- l'élimination.

Les interactions pharmacocinétiques se produisent lorsqu'un médicament altère la pharmacocinétique d'un autre médicament.

Classification :

L'interaction peut se situer à toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme.

On les classera donc en fonction de l'étape où survient la modification :

- modification de l'absorption
- modification de la distribution
- modification de la métabolisation
- modification de l'élimination

Les interactions portent rarement sur un seul paramètre pharmacocinétique. Un certain nombre de sites d'interactions pharmacocinétiques peuvent être décrits pour un même principe actif.

Conséquences :

Les conséquences des interactions pharmacocinétiques sont d'autant plus importantes :

- que le médicament a une marge thérapeutique étroite,
- que sa biodisponibilité est faible.

Principes actifs concernés:

Ces interactions sont peu prévisibles (même si elles peuvent être suggérées par la connaissance de la pharmacocinétique des médicaments) et peu extrapolables d'une molécule à l'autre à l'intérieur d'une même classe pharmacologique.

1.6.1.1. Modification de l'absorption :

Définition :

L'absorption est le processus par lequel le médicament passe de son site d'administration à la circulation générale.

Mécanisme d'interaction :

Parmi les mécanismes d'interaction conduisant à une modification de l'absorption, un seul est à l'origine d'une interaction médicamenteuse contre indiquée. Il s'agit d'une interaction par **modification du pH digestif.**

En effet, la résorption stomacale ou duodénale est sous la dépendance des caractéristiques du principe actif, notamment ses propriétés physico-chimiques et en particulier son pKa. La forme non ionisée d'un médicament est absorbée plus facilement.

L'absorption peut donc être influencée par le pH digestif, lui-même pouvant varier sous l'action de certains médicaments.

Conséquences :

En cas de diminution de l'absorption du médicament, on observe une diminution des concentrations plasmatiques du principe actif.

Principes actifs concernés:

Les inhibiteurs de la sécrétion gastrique acide favorisent l'ionisation des médicaments acides faibles et de ce fait peuvent diminuer leur résorption digestive.

1.6.1.2. Modification de la distribution :

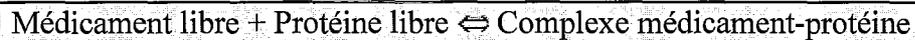
Définition :

La distribution est le déplacement du médicament dans l'organisme et sa répartition dans les différents tissus incluant les organes cibles.

Mécanisme de l'interaction :

L'interaction la plus habituelle, se situant à ce niveau, s'explique par un déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques.

Dans la circulation générale, le médicament peut se lier aux protéines plasmatiques, présentes en grande quantité, pour former des complexes. Il s'agit le plus souvent d'une liaison, réversible et en équilibre, schématisée ainsi :



Seul le médicament libre est actif.

En cas d'association de deux médicaments, par compétition, celui qui a la plus forte affinité se fixe prioritairement, d'où une augmentation des concentrations plasmatiques de la forme libre du médicament à la plus faible affinité.

Conséquences :

L'importance clinique de ce type d'interaction a été longtemps surestimée. L'augmentation des concentrations plasmatiques, quand elle existe, n'est souvent que transitoire et mène rarement à des conséquences cliniques significatives.

En effet, il existe un équilibre entre le plasma, les tissus et les voies d'élimination. Ceci s'explique par le fait que l'augmentation transitoire est ensuite autolimitée par des mécanismes compensatoires :

- redistribution tissulaire,
- accélération du métabolisme hépatique et de la filtration glomérulaire de la substance défixée.

Principes actifs concernés:

La probabilité de ce type d'interaction n'est à considérer que si le médicament présente les caractéristiques suivantes :

- fraction liée aux protéines plasmatiques supérieure à 90%
- faible marge (ou index) thérapeutique
- coefficient d'extraction hépatique élevé
- faible volume de distribution

En pratique, les médicaments pour lesquels une modification de la liaison aux protéines plasmatiques entraîne un effet clinique tangible sont peu nombreux. Parmi les médicaments « défixateurs » on trouve :

- la phénylbutazone
- les salicylés
- les sulfamides antibactériens

1.6.1.3. Modification de la métabolisation [69-70] :

Définition :

Le terme de métabolisme fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique, d'un médicament en un ou plusieurs composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique. De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (peau, poumons, reins, intestins...). Néanmoins le principal site de biotransformation est situé au niveau hépatique.

Le métabolisme a deux buts essentiels :

- rendre le médicament le plus hydrosoluble possible et favoriser ainsi sa filtration par les reins et son élimination dans l'urine.
- rendre le médicament moins toxique (détoxication).

De nombreuses interactions pharmacocinétiques existent à ce stade..

Mécanisme :

Rôle du cytochrome P450 :

En pratique, ce sont les enzymes qui réalisent la plupart des réactions de biotransformation. Il s'agit de protéines de l'organisme qui catalysent de manière spécifique une réaction chimique. Le foie joue un rôle primordial car il possède une concentration importante d'enzymes.

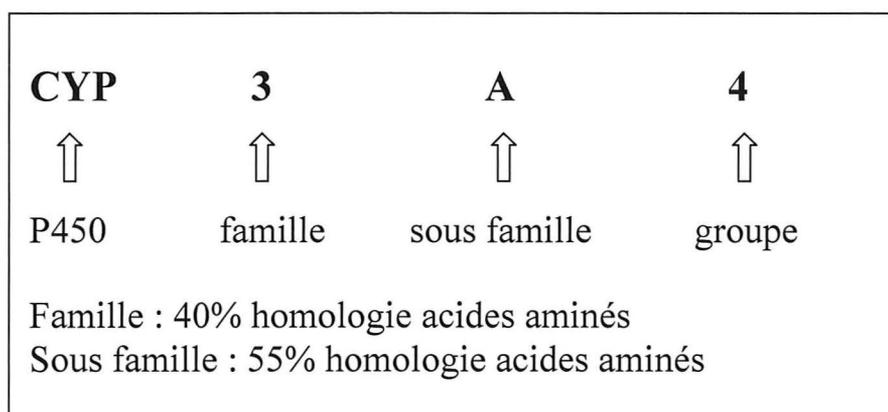
Diverses études ont permis d'identifier dans le foie un pigment rouge capable de métaboliser les substances qui se rendent à cet organe. Ce pigment contient une protéine semblable à certaines protéines retrouvées dans les mitochondries appelées "cytochromes". De plus, en présence de monoxyde de carbone ce pigment absorbe la lumière à une longueur d'onde de 450 nanomètres : il est donc appelé "cytochrome pigment 450" ou plus simplement "cytochrome P450".

Au cours des dernières années, ce cytochrome P450 s'est révélé être une superfamille d'enzymes comprenant une variété de sous-unités appelées "isoenzymes".

En fonction de la structure de la protéine, la superfamille des cytochromes P450 est divisée (figure 1) ; on distingue :

- 4 familles numérotées de 1 à 4,
- 6 sous-familles indexées de A à F,
- 20 groupes numérotés de 1 à 20.

Figure n°1 : Classification des cytochromes



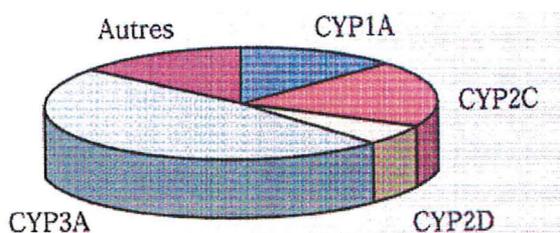
Les principaux cytochromes sont les suivants :

- CYP 1A2,
- CYP 2C2, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1,
- CYP 3A4, CYP 3A5.

Plus de 90% des médicaments sont métabolisés par ces sept isoformes du cytochrome P450.

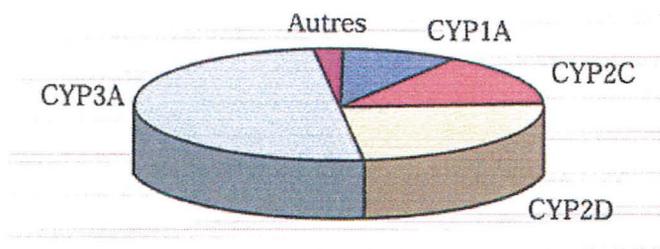
C'est le CYP 3A4 qui est, chez l'homme, quantitativement le plus important. Il représente en moyenne 30% (avec une variabilité individuelle importante) du contenu hépatique en cytochromes et est également présent au niveau intestinal. (Figure 2)

Figure n°2 : Proportion relative des isoenzymes du cytochrome P450 hépatique



Le CYP 3A4 est impliqué dans le métabolisme de plus de 50% des médicaments commercialisés, de façon plus ou moins importante. (Figure 3)

Figure n°3 : Proportions relatives des médicaments utilisés en clinique et métabolisés par chacune des principales isoenzymes P450.



La plupart des médicaments sont métabolisés par plusieurs CYP. D'autres sont métabolisés par un seul CYP ; c'est dans ces circonstances que le risque d'observer des interactions médicamenteuses cliniquement significatives est le plus élevé.

L'induction et l'inhibition enzymatique :

On distingue :

- les interactions par induction enzymatique : augmentation de l'activité de l'enzyme par des substances inductrices
- les interactions par inhibition enzymatique : diminution de l'activité de l'enzyme par des substances inhibitrices

Conséquences :

L'activité des CYP peut être modifiée sous l'action de substances exogènes et notamment de médicaments. Toute variation de l'activité des CYP peut conduire à une modification des concentrations, et donc des effets, d'un médicament (substance-mère).

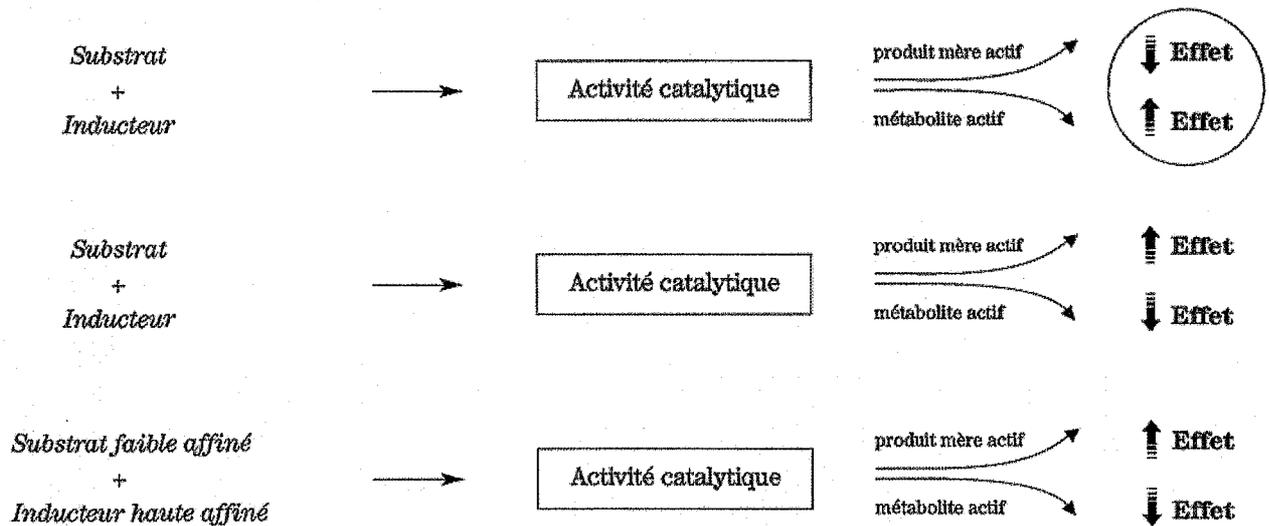
Ainsi une diminution de l'activité d'un ou des CYP aboutit à une augmentation des concentrations plasmatiques de la substance-mère, par ralentissement de son métabolisme, ainsi qu'à une diminution de la concentration de son (ses) métabolite(s).

A l'inverse, une augmentation de l'activité d'un ou des CYP conduira à une diminution des concentrations plasmatiques de la substance-mère et à une augmentation de son (ses) métabolite(s).

Dans les deux cas, l'expression clinique de l'interaction sera variable en fonction de la nature de la substance-mère active ou inactive (pro-médicament) et celle(s) du (des) métabolite(s): actif(s) ou inactif(s), toxique(s) ou non.

La figure 4 présente les différents scénarios possibles.

Figure n° 4 : Schéma représentant les conséquences des interactions médicamenteuses sur l'effet pharmacologique suite à l'administration concomitante de médicaments pouvant affecter l'activité catalytique de la même isoenzyme.



Les conséquences cliniques sont variables en fonction de la marge thérapeutique de la substance-mère et de l'efficacité, ou non, du métabolisme formé.

Principes actifs concernés:

Beaucoup de principes actifs peuvent provoquer l'induction ou la répression de ces enzymes, et être à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses.

Selon les caractéristiques, un médicament peut se comporter comme un substrat, un inducteur ou un inhibiteur enzymatique.

1.6.1.3.1 Modification par induction enzymatique :

Mécanisme :

Certain médicaments ont la propriété d'activer considérablement certaines voies métaboliques hépatiques par induction enzymatique : ils déclenchent un accroissement de la synthèse d'un ou plusieurs sous-types de cytochromes. Les inducteurs enzymatiques augmentent donc l'activité catalytique d'une enzyme en favorisant sa synthèse.

Caractéristiques de l'induction :

L'induction n'est pas spécifique d'un seul CYP, mais elle concerne principalement les CYP 2A et 3A.

Puisqu'elle nécessite une synthèse de protéines, l'induction est progressive et atteint son maximum après 6 à 10 jours de traitement. De la même façon, cet effet disparaît progressivement à l'arrêt de l'inducteur.

Conséquences :

En accélérant le métabolisme de certains médicaments, les inducteurs peuvent, par diminution de leur concentration plasmatique, entraîner une réduction notable d'efficacité aux conséquences graves ou inattendues dans le cas des AFCl.

Si l'inducteur est arrêté brutalement, on peut observer en quelques jours un surdosage du médicament qui lui était associé.

1.6.1.3.2. Modification par inhibition enzymatique :

Mécanisme :

L'inhibition enzymatique se produit lorsqu'une substance inhibitrice empêche le substrat d'accéder à son site catalytique pour y être métabolisé.

L'inhibition des enzymes du cytochrome P450 (CYP) répond schématiquement à deux mécanismes :

- une réelle inactivation du CYP par l'inhibiteur : inhibition non compétitive
- une compétition au niveau du même CYP entre deux médicaments administrés simultanément et métabolisés par le même CYP.

Ce deuxième mécanisme, plus fréquemment impliqué, résulte d'une affinité de la substance inhibitrice pour le CYP considéré, supérieure à celle de la substance inhibée.

Caractéristiques de l'inhibition :

- l'inhibition s'exerce plus sélectivement au niveau d'un ou, plus rarement, de deux CYP.
- l'effet inhibiteur est immédiat
- l'effet inhibiteur disparaît à l'arrêt du traitement inhibiteur (sauf dans le cas d'une inhibition non compétitive)

Conséquences :

En ralentissant le métabolisme de certains médicaments, les inhibiteurs peuvent, par augmentation de leur concentration plasmatique, majorer le risque d'effets indésirables avec des conséquences graves dans le cas des AFCl.

1.6.1.4. Modification de l'élimination :

Définition :

L'élimination -ou excrétion des médicaments- est principalement assurée par le foie et les reins. Le foie participe à l'excrétion des médicaments hors de l'organisme par le biais du système biliaire, mais c'est au niveau rénal que la plupart des principes actifs sont éliminés dans les urines.

Mécanisme d'interaction :

Des interactions médicamenteuses peuvent modifier l'élimination rénale du médicament. Plusieurs mécanismes d'interaction sont possibles ; mais nous ne développerons ici que le mécanisme principal impliqué, en partie, dans une interaction médicamenteuse contre-indiquée.

Lorsque deux médicaments utilisant le même transporteur de sécrétion tubulaire sont administrés, il y a compétition entre ces deux médicaments. Le médicament présentant la plus grande affinité pour le transporteur est éliminé et il y a une diminution de l'élimination rénale de l'autre médicament.

Conséquences :

On observe alors une augmentation des concentrations de la substance moins bien éliminée.

1.6.1.5. Rôle de la glycoprotéine P , des UGT et des OATP

Rôle de la glycoprotéine P [22] :

La glycoprotéine P (PGP) est une protéine transmembranaire, appartenant à la superfamille des transporteurs ABC (ATP-binding cassette). Elle est codée par le gène MDR1 ou ABCB1. Elle est impliquée dans le transport d'une grande variété de substrats.

Cette protéine est exprimée majoritairement au niveau [75]

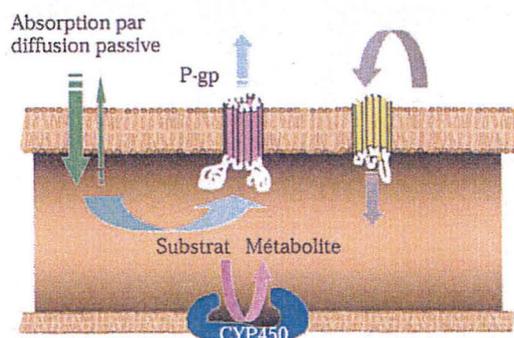
- des cellules épithéliales des intestins,
- de la surface des hépatocytes orientés vers le canal biliaire,
- de la surface apicale de cellules du foie et du pancréas,

- de la bordure en brosse des tubules proximaux du rein,
- des cellules endothéliales des capillaires du cerveau et du placenta.

En raison de ses localisations, la glycoprotéine P assure une fonction de détoxification :

- elle limite l'absorption des xénobiotiques en favorisant leur passage dans la lumière de l'intestin (figure 5) ;
- elle favorise leur élimination en favorisant leur transport dans la lumière des canaux biliaires et tubulaires ;
- elle diminue leur distribution en s'opposant à leur pénétration dans le système nerveux central et dans le fœtus.

Figure n° 5 : Interaction entre transporteur membranaire (glycoprotéine P) et cytochrome P450 dans l'absorption et le devenir des médicaments.



La PGP possède un large spectre de substrats. Certains médicaments peuvent se comporter comme des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs de la PGP. Des changements dans l'activité de cette protéine peuvent entraîner des interactions pharmacocinétiques significatives.

L'inhibition de la PGP facilite l'absorption et la distribution des médicaments et réduit leur élimination, contribuant à une élévation de leurs concentrations plasmatiques.

A l'inverse, une activation de la PGP conduit à une diminution des concentrations plasmatiques.

La PGP et certaines isoenzymes du P450 -dont les CYP 3A4/5- sont parfois exprimées au même endroit (foie, intestin grêle...).Elles travaillent de concert afin de prévenir l'entrée dans la circulation systémique des xénobiotiques. (Figure 5)

Certains médicaments inducteurs ou inhibiteurs du CYP 3A 4/5 agissent de manière similaire sur la PGP. Mais cette corrélation n'est pas absolue.

Dans la même famille que la PGP, on retrouve les protéines ABC (ATP binding cassette). Ce sont des protéines de transport qui permettent l'élimination des métabolites conjugués hors de la cellule.

Rôle des OATP

Les OATP (Organic Anion Transporting Polypeptide) sont des protéines de transport. Ils se trouvent surtout dans la membrane plasmique sinusoidale des hépatocytes, où ils assurent le transport de médicaments du sang porte dans les hépatocytes et ainsi la première étape de l'élimination hépatique des médicaments.

Certains médicaments peuvent se comporter comme des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs des OATP.

Rôle des UGT

Les Uridines diphosphonates Glucuronosyltransférases (UGT) sont des enzymes qui facilitent les réactions de "glucuroconjugaison". La glucuroconjugaison est un processus majeur de détoxication qui permet aux médicaments ou à ses métabolites de s'associer à l'acide glucuronique pour former un nouveau composé plus soluble dans l'eau et donc plus facilement éliminé par les reins.

Les principales UGT impliquées dans le métabolisme des médicaments chez l'être humain appartiennent aux sous-familles UGT1 et UGT2.

Certains médicaments peuvent se comporter comme des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs des UGT. Ces enzymes peuvent agir simultanément avec le système CYP 450.

1.6.2. Les interactions pharmacodynamiques

Définition :

Une interaction pharmacodynamique est définie « *par une modification de la réponse pharmacologique : potentialisation ou antagonisme survenant à la suite d'une action directe ou indirecte au niveau d'un récepteur, d'un système de transduction et/ou au niveau des systèmes effecteurs eux-mêmes, sans modification concomitante des concentrations plasmatiques des produits en cause* » [12]

Classification :

Ce type d'interaction, qui intervient au niveau du site d'action du médicament et implique l'interférence avec les mécanismes physiologiques, est moins facilement classifiable que les interactions pharmacocinétiques.

On distinguera :

- Les interactions par synergie.
- Les interactions par antagonisme.
- Les interactions par un autre mécanisme d'interaction.

Principes actifs concernés:

Ils sont le plus souvent communs à tous les dérivés d'une même classe médicamenteuse.

Les interactions se produisent entre principes actifs ayant des propriétés pharmacodynamiques (effets recherchés ou effets indésirables) communs, complémentaires ou antagonistes vis à vis d'un système physiologique.

Deux caractéristiques sont à prendre en compte :

- l'affinité extrinsèque : facilité avec laquelle le principe actif se fixe sur le récepteur
- l'affinité intrinsèque : nombre de récepteurs à occuper pour avoir une activité pharmacologique (stimulation)

Ces deux paramètres sont des variables indépendantes.

Conséquences :

L'effet final de ce type d'interactions est soit l'antagonisme, soit la potentialisation des effets pharmacologiques ou toxiques.

Une bonne connaissance des effets des médicaments et de leur mécanisme d'action permettra d'éviter ce type d'interactions.

6.1.2.1. Les interactions par synergie :

Il existe deux types de synergie :

- La synergie **additive** :

L'effet total E est égal à la somme des effets de chaque médicament pris isolément

$$E = A + B$$

- La synergie renforçatrice ou **potentialisation** :

L'effet total E est supérieur à la somme des effets de chaque médicament pris isolément

$$E > A + B$$

La synergie peut porter sur les effets pharmacologiques recherchés mais aussi sur les effets indésirables : potentialisation d'un effet adverse par deux molécules ayant la même cible de toxicité.

6.1.2.2. Les interactions par antagonisme :

Il y a antagonisme entre deux médicaments quand les propriétés de l'un atténuent ou suppriment les effets de l'autre. L'effet E est inférieur à la somme des effets des 2 médicaments utilisés séparément.

$$E < A + B$$

L'antagonisme peut être réversible : dans ce cas l'antagoniste se fixe de manière transitoire et réversible sur les récepteurs.

Il peut être irréversible : l'antagoniste se fixe fermement ou de manière permanente aux récepteurs et parfois les dénature, de sorte qu'il est difficile de l'en séparer.

L'antagonisme compétitif

L'antagoniste (substance inhibitrice) bloque les mêmes récepteurs que l'agoniste (substance stimulatrice) ce qui empêche l'agoniste de se fixer sur ces récepteurs et d'exercer ses effets.

Il y a donc compétition entre deux médicaments au niveau du même récepteur : les pourcentages respectifs de liaison dépendent de leurs affinités et de leurs concentrations relatives au niveau de ce récepteur.

L'antagonisme non-compétitif :

L'antagoniste agit à un endroit différent de l'agoniste pour provoquer des effets contraires.

6.1.2.3. Les interactions par un autre mécanisme :

Elles sont liées à une modification métabolique ou physiologique induite par une molécule et susceptible d'altérer l'action d'un autre médicament

Cas particuliers :

Dans la liste des interactions contre-indiquées retenues par l'AFFaSP, on retrouve également une interaction particulière d'ordre physico-chimique entre les préservatifs en latex et les huiles minérales.

Nous venons de rappeler les différents mécanismes d'interactions des médicaments. A ce sujet, il faut préciser que la glycoprotéine P et des UGT sont des éléments plus récents ; dorénavant leur rôle devra être pris en compte.

Ce rappel étant fait, nous allons pouvoir passer à la réalisation des fiches.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. OBJECTIF

L'objectif de ce travail est de référencer, classer et analyser les interactions médicamenteuses actuellement retenues comme contre-indications. En effet, il nous semble que la **DETECTION**, l'**ANALYSE** et la **GESTION** de ces interactions, au cours de la tâche pharmaceutique, reposent sur une meilleure connaissance de ces interactions.

Quels sont les principes actifs concernés et à quelles spécialités correspondent-ils ? Quel est le risque encouru en cas d'association ? Quel est le mécanisme à l'origine de l'interaction ? Existe-t-il des données pharmacocinétiques ou des cas de pharmacovigilance qui justifient cette contre-indication ? De quelle alternative peut-on discuter avec le prescripteur ?

La lecture de ces fiches devrait permettre d'apporter une réponse à toutes ces questions.

DETECTION : posséder un outil facile à consulter

ANALYSE : intégrer la connaissance du mécanisme des interactions

GESTION : prendre une décision face à un risque identifié

2.2. REFERENTIEL

Deux instances, au sein de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) gèrent les risques liés aux associations médicamenteuses:

- **Le Groupe Technique Interactions Médicamenteuses** (GTIAM) :

Celui-ci établit la liste des associations présentant un risque, puis les classe en quatre niveaux, selon la nature et la gravité du risque :

- à prendre en compte,
- précaution d'emploi,
- déconseillée,
- contre indiquée.

Il actualise en permanence la liste et le classement en fonction des données de pharmacovigilance. Cette liste reflète l'état actuel des connaissances ; celui-ci étant de nature évolutive, les interactions médicamenteuses sont périodiquement revues et complétées.

○ **La commission d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :**

Elle intègre les données produites par le GTIAM aux annexes de l'AMM qui se composent d'un Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) destiné à l'information des professionnels de santé et d'une notice destinée au patient.

Jusqu'en 2003, ces informations étaient présentées sous forme d'un cahier complémentaire remis avec « *le Dictionnaire VIDAL* ». [125]

Depuis avril 2005, l'AFSSAPS met directement ces données à la disposition des professionnels de santé par l'intermédiaire de son site internet sous la rubrique « *Thésaurus des interactions médicamenteuses* ». [137]

Seules les interactions présentant le degré de gravité le plus élevé, c'est-à-dire contre indiquées ont été retenues dans cette thèse.

Par contre, ce travail se veut exhaustif ; c'est pourquoi, malgré leur nombre limité-mais important- toutes les interactions contre-indiquées ont été traitées, à l'exception des Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO) non-sélectifs parce qu'ils ne sont pratiquement plus prescrits étant donné qu'ils présentent, entre autres, de nombreuses contre-indications.

- Le référentiel utilisé est donc la liste des interactions médicamenteuses contre-indiquées établie par l'AFSSaPS et mise à jour en avril 2006.

2..3. CONSTITUTION DES FICHES

Ce travail veut être un outil concret, destiné à la formation ou à la remise à jour des connaissances en matière d'interactions médicamenteuses contre-indiquées. Aussi avons choisi de le présenter sous forme de fiches.

Modèle type de fiche :

X. Interaction A / B	
Il est contre indiqué d'associer : - A à B	Substance ou groupe de substances B :
PRINCIPES ACTIFS :	<u>Classification :</u>
Substance ou groupe de substances A :	<u>Spécialités :</u> Liste I, Liste II, Stupéfiants ou non listé
<u>Classification :</u>	molécule B : SPECIALITES®
<u>Spécialités :</u> Liste I, Liste II, Stupéfiants ou non listé	<u>Indications :</u>
molécule A : SPECIALITES® molécule A' : SPECIALITES®	RISQUE :
<u>Indications :</u>	MECANISME D'INTERACTION:
	ETUDES PHARMACOCINETIQUES :
	CAS DE PHARMACOVIGILANCE :
	CONSEILS:

Explication de la fiche :

Dans le cadre jaune on trouve le numéro de la fiche (X), suivi de l'intitulé de l'interaction. On a ensuite le détail de la contre-indication en fonction des principes actifs et parfois des posologies, de la voie d'administration, de l'indication ...telles qu'elles figurent dans « *le Thésaurus des interactions médicamenteuses* »[137].

LES PRINCIPES ACTIFS :

Substance ou groupe de substance A ou B :

Classification :

Il s'agit de la classification pharmacodynamique du (ou des) principe(s) actif (s) (PA).

Spécialités :

Sous forme, d'un tableau, on retrouve en vert le nom du PA concerné et en dessous les spécialités commercialisées (nom de marque). Les formes et les posologies ne sont pas indiquées. Généralement les spécialités génériques n'y figurent pas.

La liste des spécialités commercialisées est extraite du site de l'AFSSaPS « *Répertoire des spécialités pharmaceutiques* » [138]. Cette liste n'est pas exhaustive, notamment en ce qui concerne pour les molécules pour lesquelles il existe un grand nombre de spécialités. Dans ce cas la dernière spécialité répertoriée est suivie de « ... ».

Lorsque ce symbole * suit la spécialité, cela signifie que le PA concernée par l'interaction est en association avec un autre PA dans la spécialité.

Lorsque le nom de la spécialité est suivi de « (RH) », cela signifie que le médicament est réservé à l'usage hospitalier : il est disponible à la dispensation pharmaceutique hospitalière externe.

A côté de « Spécialités », on précise si les PA sont librement accessibles sans ordonnance (médicaments non-listés) ou soumis à une réglementation de prescription, de dispensation, de détention : Liste I, Liste II ou Liste des stupéfiants.

Ce classement figure dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M).

Indications :

Seules figurent les principales indications des PA. Elles sont généralement extraites des monographies présentes dans le « *Dictionnaire des spécialités VIDAL* » [125] qui reprennent le libellé officiel du RCP que rédige l'AFSSaPS lors de l'octroi des AMM et de tous ses rectificatifs successifs.

RISQUE:

Il s'agit du risque encouru en cas d'association des deux médicaments. Il est extrait du « *Thésaurus* » [137].

MECANISME D'INTERACTION :

Là sont décrits avec précision, du moins lorsqu'ils sont connus, le ou les mécanismes à l'origine de l'interaction.

ETUDES PHARMACOCINETIQUES / CAS DE PHARMACOVIGILANCE :

Ces rubriques, lorsqu'elles sont présentes, permettent de justifier l'interaction. Elle s'appuie, la plupart du temps, soit sur des études de pharmacocinétiques soit sur des cas de pharmacovigilance.

CONSEILS :

Chaque fiche se termine par une partie « conseils » présentant :

- Soit les alternatives thérapeutiques possibles
- Soit le délai conseillé entre l'administration des deux principes actifs

Modèle de fiches dans le cas particulier des interactions par inhibition du CYP 3A4 :

Compte tenu du nombre relativement important de couples “inhibiteur – molécule inhibée” au niveau de l’isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP 3A4), les fiches sur ces interactions se présentent différemment.

X. Interaction avec A : inhibiteurs enzymatique du CYP 3A4										
<p>PRINCIPES ACTIFS :</p> <p align="center">Substance ou groupe de substances A :</p> <p><u>Classification :</u></p> <p><u>Spécialités :</u> Liste I, Liste II, Stupéfiants ou non listé</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px auto; width: fit-content;"> molécule A : SPECIALITES® molécule A' : SPECIALITES® </div> <p><u>Indications :</u></p> <p>INTERACTIONS :</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 35%;">molécule A</th> <th style="width: 35%;">molécule A'</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>molécules B</td> <td></td> <td align="center">+</td> </tr> <tr> <td>molécules C</td> <td align="center">+</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		molécule A	molécule A'	molécules B		+	molécules C	+		<p>RISQUE :</p> <p>MECANISME D'INTERACTION:</p> <p>ETUDES PHARMACOCINETIQUES :</p> <p>CAS DE PHARMACOVIGILANCE :</p> <p>CONSEILS:</p>
	molécule A	molécule A'								
molécules B		+								
molécules C	+									

X. Interaction avec B par inhibition enzymatique										
<p>PRINCIPES ACTIFS :</p> <p align="center">Substance ou groupe de substances B :</p> <p><u>Classification :</u></p> <p><u>Spécialités :</u> Liste I, Liste II, Stupéfiants ou non listé</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px auto; width: fit-content;"> molécule B : SPECIALITES® molécule B' : SPECIALITES® </div> <p><u>Indications :</u></p> <p>INTERACTIONS :</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 35%;">molécule B</th> <th style="width: 35%;">molécule B'</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>molécules A'</td> <td></td> <td align="center">+</td> </tr> <tr> <td>molécules D</td> <td align="center">+</td> <td align="center">+</td> </tr> </tbody> </table>		molécule B	molécule B'	molécules A'		+	molécules D	+	+	<p>RISQUE :</p> <p>MECANISME D'INTERACTION:</p> <p>ETUDES PHARMACOCINETIQUES :</p> <p>CAS DE PHARMACOVIGILANCE :</p> <p>CONSEILS:</p>
	molécule B	molécule B'								
molécules A'		+								
molécules D	+	+								

Explication des fiches :

Le premier modèle de fiche, dont l’intitulé est encadré en vert, concerne les inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4. Le second, encadrement bleu, concerne les molécules dont le métabolisme, au niveau de ce CYP, peut être inhibé.

La rubrique “Interactions” présente un tableau de synthèse. La présence d’une croix à la jonction entre une ligne et une colonne signifie qu’il existe une contre-indication entre les 2 molécules.

2.4. CLASSIFICATION

2.4.1. Par mécanisme d’interaction

Dans la partie intitulée «Rappel historique et bibliographique », un chapitre a été consacré aux principes généraux des mécanismes d’interaction médicamenteuse rencontrés lors d’association contre-indiquée.

Les fiches réalisées seront classées par rapport à ces mécanismes, de manière à faciliter leur mémorisation.

Le sommaire des fiches se présentera sous la forme ludique de différents tableaux : chaque tableau présente les IAM CI concernées par un mécanisme, le risque encouru et le numéro de la fiche où l’interaction est décrite.

Exemple de tableau :

Substance A	Substance B	Risque	Fiche
- allopurinol	- azathioprine	- insuffisance médullaire	28

Explication du tableau :

Une substance ou un groupe de substances (A) interagissant avec une substance ou un groupe de substances (B) forme un couple. Le couple ainsi formé entraîne un risque.

Dans les deux premières colonnes, on peut donc trouver indifféremment le nom du PA ou la classe médicamenteuse concernée par l’interaction.

Précisons que les intitulés des médicaments sont simplifiés : dans certains cas, la contre-indication ne concerne pas toutes les molécules de la classe, ou elle ne s’applique qu’à certaines posologies. Pour plus de détails, il faut se reporter à la fiche correspondante.

Extrait du tableau dans le cas des interactions au niveau du CYP 3A4:

“Inhibiteur”	Fiche
- macrolides	10
- inhibiteurs de la protéase	11

“molécule inhibée”	Risque :	Fiche
- atorvastatine - simvastatine	- rhabdomyolyse	18
- ergotamine - dihydroergotamine	- ergotisme	19

Le tableau récapitulatif se présentera ainsi : les molécules inhibitrices ou la classe pharmacologique à laquelle elles appartiennent sont regroupées dans la colonne de droite : “Inhibiteur”. Un numéro de fiche propre y est rattaché. Elles peuvent agir avec un ou plusieurs des représentants de la colonne «molécule inhibée».

2.4.1. Par risque encouru

Suite au classement par mécanisme d’interaction, nous avons établi une classification des interactions médicamenteuses contre-indiquées en fonction du risque encouru. Nous obtenons ainsi un aperçu global des risques potentiels lors d’une délivrance d’une telle contre-indication.

Dans un souci de synthèse, les risques concernant un même système sont regroupés.

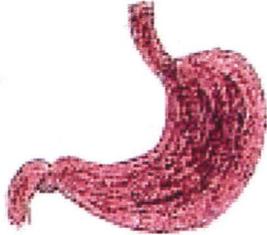
3. FICHES
“INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES
CONTRE-INDIQUEES”

CLASSIFICATION PAR MECANISME D'INTERACTION

INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES

Par modification de l'absorption :

Diminution de l'absorption stomacale



Médicament diminuant l'absorption	Médicament moins bien absorbé	Risque	Fiche
- antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	- atazanavir	- sous dosage en atazanavir	1

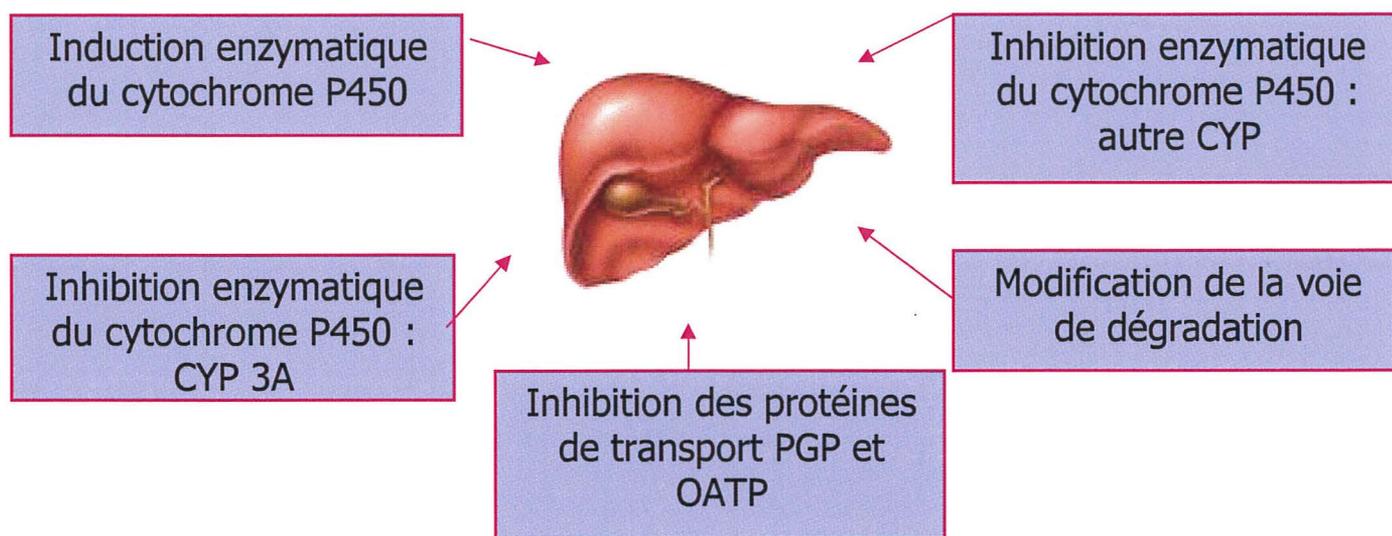
Par modification de la distribution :

Défixation aux protéines plasmatiques



Substance « défixée »	Substance « défixatrice »	Risque	Fiche
- anticoagulants oraux	- acide acétylsalicylique - phénylbutazone - miconazole	- hémorragie	2

Par modification du métabolisme :



Induction enzymatique du cytochrome P450

« inducteur»	« induit»	Risque	Fiches
- millepertuis	- anticoagulants oraux - anticonvulsivants métabolisés - inhibiteurs de la protéase - oestroprogestatifs contraceptifs - progestatifs contraceptifs - digoxine, théophylline - irinotécan	- Diminution des concentrations de la substance « induite » avec risque de diminution de l'efficacité dont les conséquences sont variables	3
- rifampicine	- inhibiteurs de la protéase - midazolam - voriconazole		4
- carbamazépine - phénobarbital - primidone	- voriconazole		5
- névirapine	- kétoconazole		6
- bosantan	- ciclosporine		7
- méfloquine	- acide valproïque - valpromide		8



Inhibition enzymatique du cytochrome P450 : CYP 3A4

“Inhibiteur”	Fiche
- macrolides	9
- inhibiteurs de la protéase	10
- antifongiques azolés	11
- dalfopristine - quinipristine	12
- diltiazem	13
- éfavirens	16

“molécule inhibée”	Risque :	Fiche
- atorvastatine - simvastatine	- rhabdomyolyse	17
- ergotamine - dihydroergotamine	- ergotisme	18
- immunosuppresseurs	- surdosage	19
- médicaments donnant des torsades de pointes	- torsades de pointe	20
- vardénafil	- hypotension sévère	21



Inhibition enzymatique du cytochrome P450 : autres CYP

CYP	Inhibiteur	« inhibé »	Risque	Fiche
1A2	- énoxacine	- théophylline	- surdosage	22
2C8	- gemfibrozil	- répaglinide	- hypoglycémie sévère	23
		- rosuvastatine	- rhabdomyolyse	
2C9	- miconazole	- anticoagulants oraux	- hémorragie	24
		- sulfamides hypoglycémiantes	- hypoglycémie sévère	
2D6	- fluoxétine - paroxétine	- métoprolol	- bradycardie excessive	25
2D6	- cimétidine	- carvedilol	- surdosage	26



Inhibition des transporteurs protéiques : PGP et OATP

Inhibiteur	« inhibé »	Risque	Fiche
ciclosporine	rosuvastatine	- rhabdomyolyse	27

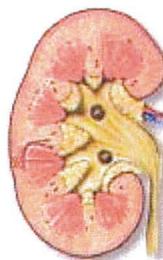


Modification de la voie de dégradation

Substance A	Substance B	Risque	Fiche
- allopurinol	- azathioprine	- insuffisance médullaire	28

Par modification de l'élimination :

Modification de la réabsorption tubulaire



Médicament diminuant l'élimination	Médicament moins bien éliminé	Risque	Fiche
- acide acétylsalicylique - phénylbutazone - probénécide - triméthoprim	- méthotrexate	- toxicité hématologique	29

Par un autre mécanisme :

Substance A	Substance B	Risque	Fiche
- sertraline	- pimozide	- torsades de pointe	30

INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

Par addition des effets :

Substance A	Substance B	Risque	Fiche
- aminosides	- aminosides	- néphrotoxicité - ototoxicité	31
- cyclines	- rétinoïdes	- hypertension intracrânienne	32
- fibrates	- fibrates - roxostatine	- rhabdomyolyse	33
- busulfan	- thioguanine	- toxicité hépatique - toxicité pulmonaire	34
- dérivés nitrés et apparentés	- inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V	- hypotension importante	35
- méthylergométrine	- sulprostone	- vasoconstriction coronaire	36

- dérivé de l'ergot de seigle	- triptans	- hypertension artérielle	37
- IMAO sélectif - linézolide	- triptans métabolisés par la MAO	- vasoconstriction artérielle coronaire	38
	- IMAO sélectif - linézolide	- poussée hypertensive	39
	- bupropione		40
	- certains morphinomimétiques	- syndrome sérotoninergique	41
- sympathomimétiques indirects	- sympathomimétiques alpha	- vasoconstriction et/ou crises hypertensives	42
- diurétiques épargneurs de potassium	- diurétiques épargneurs de potassium - sels de potassium	- hyperkaliémie	43
- médicaments torsadogènes	- médicaments torsadogènes	- torsades de pointe	44
- sultopride	- antidépresseurs imipraminiques - bêta-bloquants dans l'IC - bradycardisants - médicaments torsadogènes	- torsades de pointe	45
- antiarythmiques de classe I	- bêta-bloquants dans l'IC	- décompensation cardiaque	46

Par antagonisme :

Antagonisme compétitif :

Médicament A	Médicament B	Risque	Fiche
- morphiniques agonistes-antagonistes	- analgésiques morphiniques de pallier III	- diminution de l'effet antalgique	47
	- méthadone	- diminution de l'effet de la méthadone	
- dopaminergiques - lévodopa	- neuroleptiques	- antagonisme réciproque	48

Antagonisme non-compétitif :

Substance A	Substance B	Risque	Fiche
- lévodopa	- réserpine	- diminution de l'effet de la lévodopa	49

Par un autre mécanisme :

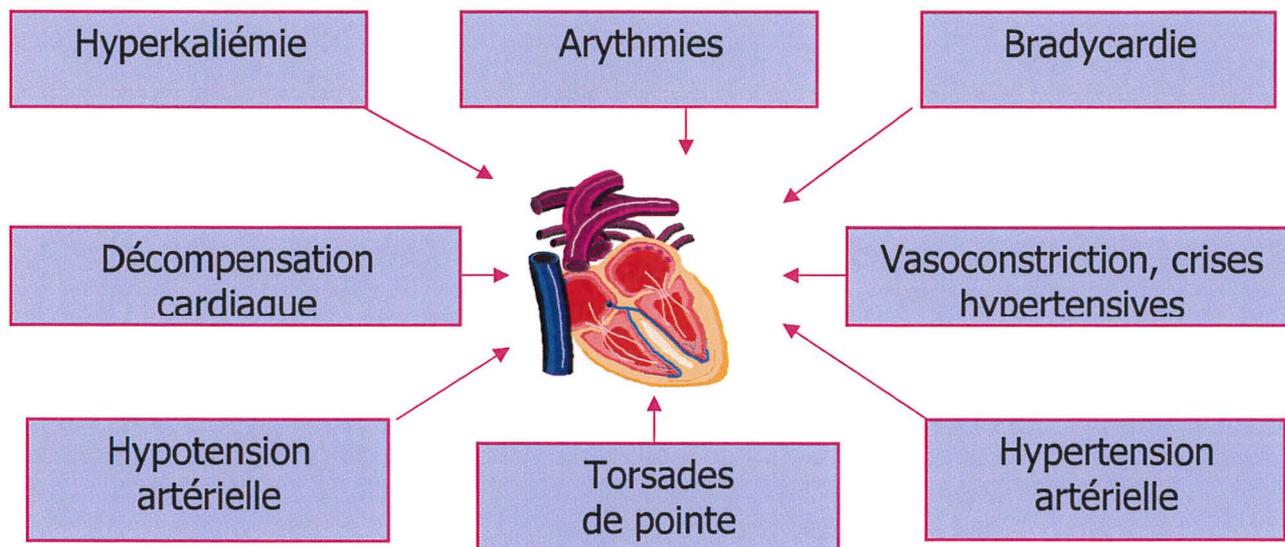
Substance A	Substance B	Risque	Fiche
- dandrolène IV	- bépridil - diltiazem - vérapamil	- risque de collapsus et de fibrillation ventriculaire	50
- digitaliques	- sels de calcium IV	- arythmies graves	51
- floctafénine	- bêtabloquants	- réduction des réactions cardiovasculaires de compensation en cas de choc ou d'hypotension	52
- vaccin antimalarile	- cytotoxiques	- maladie vaccinale généralisée mortelle	53

Cas particulier :

Substance A	Substance B	Risque	Fiche
- préservatif en latex	-huiles minérales	- rupture du préservatif	54

CLASSIFICATION PAR RISQUE ENCOURU

Risque de troubles cardio-vasculaires



Torsades de pointe

- certains médicaments torsadogènes + certains inhibiteurs enzymatiques → 20
- pimozide + sertraline → 30
- médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe entre eux → 44
- sultopride + antidépresseurs imipraminiques → 45
 - + bêtabloquants dans l'IC
 - + bradycardisants
 - + médicaments torsadogènes



Bradycardie excessive

- métoprolol dans l'IC + fluoxétine, paroxétine → 25
- carvedilol dans l'IC+ cimétidine → 26



Arythmies cardiaques, fibrillation ventriculaire

- dandrolène + bépridil, diltiazem, vérapamil → 50
- digitaliques + sel de calcium IV → 51



Décompensation cardiaque

- digoxine + millepertuis → 3
- antiarythmiques de classe I + bêta-bloquants dans l'IC → 46



Hypotension artérielle

- vardénafil + certains inhibiteurs enzymatiques → 21
- dérivés nitrés et apparentés + inhibiteurs de la phosphodièstérase de type V → 35



Poussée hypertensive

- IMAO sélectifs, linézolide entre eux → 39
- IMAO sélectifs, linézolide + bupropion → 40



Vasoconstriction/crises hypertensives

- méthylergométrine + sulprostone → 36
- dérivés de l'ergot de seigle + triptans → 37
- IMAO sélectifs, linézolide + triptans métabolisés par la MAO → 38
- sympathomimétiques indirects + sympathomimétiques alpha → 42



Hyperkaliémie

- diurétiques épargneurs de potassium entre eux → 43
- diurétiques épargneurs de potassium + sels de potassium → 43
- dantrolène IV + bépridil, diltiazem, vérapamil → 50

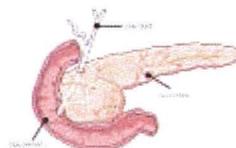


Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation

- bêtabloquants + floctafénine → 52

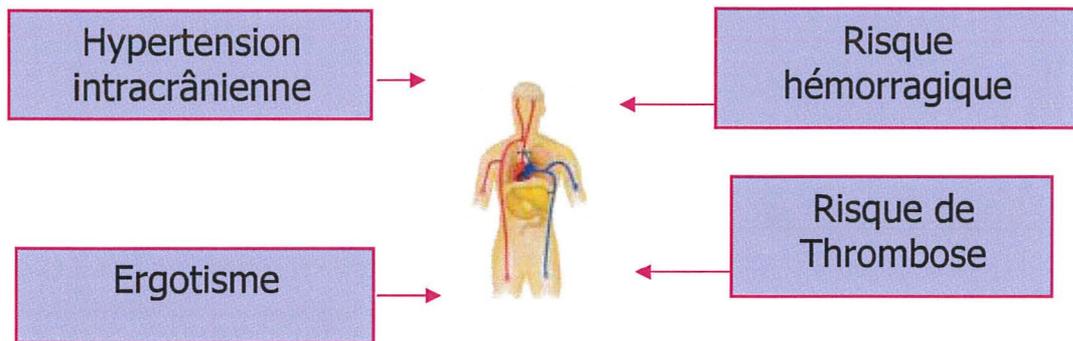
Risque de troubles métaboliques

Hypoglycémie



- sulfamides hypoglycémiantes + miconazole → 24
- gemfibrozil + répaglinide → 23

Risque de troubles circulatoires



Ergotisme

- ergotamine, dihydroergotamine + inhibiteurs enzymatiques → 18



Risque hémorragique

- anticoagulants oraux + acide acétylsalicylique, phénylbutazone → 2
+ miconazole → 24



Risque de thrombose

- anticoagulants oraux + millepertuis → 3

Risque de troubles musculaires

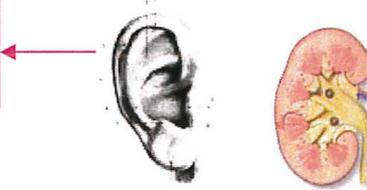
Rhabdomyolyse



- fibrates + fibrates → 33
- rosuvastatine + fibrates → 33
- + ciclosporine → 27
- + gemfibrozil → 23
- atorvastatine, simvastatine + inhibiteurs enzymatiques → 17

Risque de toxicité

Ototoxicité,
Néphrotoxicité



- aminoside + aminoside

→ 31

Hépatotoxicité,
Effets indésirables
pulmonaires



- busulfan + thioguanine

→ 34

Hématotoxicité



- azathioprine + allopurinol

→ 28

- méthotrexate + acide acétylsalicylique, phénylbutazone, probénécide,
triméthoprime

→ 29

Risque d'échec thérapeutique par sous-dosage

Baisse de l'efficacité
antirétroviral

Baisse de l'efficacité
antifongique

Baisse de l'efficacité du
midazolam

Baisse de l'efficacité
cytotoxique



Baisse de l'efficacité antirétrovirale

- atazanavir + antisécrétoires de la pompe à protons

→ 1

- inhibiteurs de la protéase :

+ millepertuis

→ 3

+ rifampicine

→ 4



Baisse de l'efficacité antifongique

- voriconazole + rifampicine → 4
- + carbamazépine, phénobarbital, primidone → 5
- kétoconazole + névirapine → 6



Baisse de l'efficacité cytotoxique

- irinotécan + millepertuis → 3



Baisse de l'efficacité du midazolam

- midazolam + rifampicine → 4

Autres risques

Rejet de greffe

- immunosuppresseurs + millepertuis → 3
- ciclosporine + bosantan → 7

Surdosage en immunosuppresseur

- immunosuppresseurs + inhibiteurs enzymatiques → 19

Métrorragie, grossesse

- oestroprogestatifs ou progestatifs contraceptifs + millepertuis → 3

Troubles ventilatoires obstructif

- théophylline, aminophylline + millepertuis → 3
- théophylline + énoxacine → 22

Maladie vaccinale généralisée mortelle

- vaccin anti-malarielle + cytotoxiques → 53

Rupture du préservatif :

- préservatifs en latex + huiles minérales → 54

Il est contre-indiqué d'associer les antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons à l'atazanavir.

PRINCIPES ACTIFS :

Les antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :

Classification : Inhibiteur de la pompe à protons

Spécialités : Liste I

ésoméprazole : INEXIUM®	oméprazole : MOPRAL® ZOLTUM®	pantoprazole : EUPANTOL® INIPOMP®
lansoprazole : LANZOR® OGAST®		rabéprazole : PARIET®

Indications :

Ils sont utilisés en particulier dans le traitement :

- de l'ulcère gastrique et duodéal
- du reflux gastro-oesophagien
- du syndrome de Zollinger-Ellison

Ils sont également utilisés dans le traitement et la prévention des atteintes gastro-duodénales provoquées par la prise d'AINS.

L'atazanavir :

Classification : antirétroviraux : inhibiteur des protéases

Spécialités : Liste I

atazanavir : REYATAZ®

Indications :

L'atazanavir est indiqué en association avec d'autres médicaments antiviraux dans le traitement des patients adultes atteint par le VIH, ayant déjà reçu auparavant d'autres antirétroviraux.

RISQUE :

Diminution importante des concentrations plasmatiques d'atazanavir → risque d'échec thérapeutique

MECANISME D'INTERACTION:

Le mécanisme exact est actuellement inconnu.

- Une diminution de l'absorption digestive de l'atazanavir, du fait de l'augmentation du pH gastrique liée à l'IPP (effet antiacide), est évoquée.
- Mais d'autres mécanismes, notamment ceux liés aux cytochromes ne peuvent pas être exclus.

ETUDE PHARMACOCINETIQUE :

Au cours d'une étude de pharmacocinétique chez des volontaires sains il est apparu sous oméprazole une diminution de la biodisponibilité de l'atazanavir d'environ 75% d'après l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations en fonction du temps. [150]

CONSEILS :

En cas d'instauration d'un traitement antacide chez un patient traité par antiprotéase et plus particulièrement par atazanavir utilisé un antihistaminique H2 (association à prendre en compte) et non un IPP.
--

L'European Medicines Agency (EMA) s'est fondée sur les résultats de l'étude pharmacocinétique pour publier les renseignements suivants à l'intention des médecins [45] :

- Il ne faut pas utiliser la combinaison atazanavir-ritonavir en association avec l'oméprazole, quelles que soient les doses;
- L'augmentation de la dose d'atazanavir jusqu'à 400 mg par jour ne constitue pas une stratégie alternative efficace pour les patients sous oméprazole;
- Jusqu'à ce que d'autres études soient menées, il vaut mieux éviter de prescrire l'atazanavir en association avec n'importe quel IPP.

Peut-on utiliser un anti-histaminique H2 ?

Les études récentes [133] ont montré que la co-administration famotidine-atazanavir entraîne également une diminution des concentrations plasmatiques en atazanavir.

Cette diminution est atténuée dans plusieurs circonstances :

- administration de l'atazanavir 10 heures après la dose du matin de famotidine et 2 heures avant la dose du soir
- co-administration atazanavir et ritonavir

Interaction avec d'autres antiprotéases ?

Selon Shelton *et al* [135], l'ésoméprazole administré quotidiennement avec le fosamprénavir ou l'association fosamprénavir-ritonavir n'a eu aucun impact sur les concentrations d'amprénavir (métabolite actif du fosamprénavir).

En revanche, des données précédentes montraient que l'administration de fosamprénavir avec des antiacides ou de la ranitidine avait entraîné une diminution de l'ASC respectivement de 18% et 30%.

Cette différence de résultats peut s'expliquer par le fait que la ranitidine a été administrée une heure avant la prise de fosamprénavir, alors que l'ésoméprazole a été pris simultanément : le fosamprénavir a eu le temps d'être absorbé avant que le PH gastrique ne remonte.

Il est contre-indiqué d'associer les anticoagulants oraux avec :

- des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique*
- des doses antalgiques ou antipyrétiques d'acide acétylsalicylique** en cas d'ulcère gastro-duodéal.
- la phénylbutazone, quelle que soit la dose ou la forme

* (> =1g par prise et/ou > =3g par jour)

** (> =500 mg par prise et/ou 3g par jour)

PRINCIPES ACTIFS :

Les anticoagulants oraux :

Classification : antivitamines K (AVK)

Spécialités : Liste I

acénocoumarol: SINTRON® MINI-SINTRON®	fluindione: PREVISCAN®	warfarine: COUMADINE®
---	---------------------------	--------------------------

Phénindione et thiocloमारol non commercialisés

Indications :

Ils ont pour indications principales :

- la prévention des complications thromboemboliques en cardiologie
- la prévention des récurrences d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine
- le traitement de la maladie veineuse thromboembolique

RISQUE :

Majoration du risque hémorragique notamment en cas d'ulcère gastro-duodéal.

MECANISME D'INTERACTION:

Deux mécanismes concourent à favoriser les saignements lors de l'association de l'aspirine ou de la phénylbutazone à un AVK :

1. Interaction pharmacocinétique au niveau de la distribution :

Les AVK, médicaments à MTE, sont fortement liés aux protéines plasmatiques (90-97%).

La phénylbutazone et l'aspirine possèdent une plus grande affinité que les AVK pour ces protéines (98-99%)

Par conséquent, ces molécules augmentent par défixation protéique la fraction libre active de l'anticoagulant, et donc les risques hémorragiques.

Toutefois ce mécanisme isolé ne peut être responsable d'interactions cliniquement importantes du fait que l'augmentation de la fraction libre des AVK n'est que transitoire et est très vite compensée par une augmentation de leur élimination.

2. Interaction pharmacodynamique par addition d'effet :

- Effet antiagrégant ou anticoagulant

- les AVK :

Les AVK sont des anticoagulants indirects. Ils agissent, par l'intermédiaire de la vitamine K.

L'acide acétylsalicylique ou aspirine :

Classification : antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire

Spécialités : non listées

aspirine :

ACTRON®	ALKA-SELTAR®	ASPEGIC®
ASPRO®	CEPHALGAN®	SOLUPSAN® ...

De nombreuses spécialités contiennent de l'aspirine.

Indications :

- affections rhumatismales. (Aspirine à forte dose : max 6g/j)
- traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et (ou) d'état fébrile. (Aspirine à 3 g/j)

La phénylbutazone :

Classification : AINS pyrazolé (seul représentant)

Spécialités :

phénylbutazone :

BUTAZOLIDINE®	(Liste I)
DEXTRARINE PHENYLBUTAZONE pommade	(Liste II)

Indications :

C'est un anti-inflammatoire dont les indications sont limitées au traitement symptomatique :

- de courte durée des poussées aiguës de rhumatisme abarticulaires, d'arthrites microcristallines, de radiculalgies sévères ;
- au long cours de certains rhumatismes inflammatoires chroniques.

La vitamine K agit sous forme réduite comme cofacteur lors de l'activation des facteurs de coagulation II, VII, IX, X ou fraction PPSB. Du fait de leur parenté structurale avec la vitamine K, les AVK inhibent l'époxyde réductase et bloquent ainsi la régénération de la forme réduite de la vitamine K. Ils induisent un état d'hypocoagulabilité.

- l'aspirine :

L'aspirine à une action anti-agrégante qui dépend essentiellement de l'inhibition de la synthèse du thromboxane, pro-agrégant, dans les plaquettes. Cette inhibition est irréversible et dose-dépendante [87].

- la phénylbutazone :

La phénylbutazone, comme les autres AINS, inhibe l'agrégation plaquettaire.

En cas d'administration conjointe avec un AVK, le temps de coagulation peut être excessivement allongé et entraîner un risque hémorragique [87].

- Aggression de la muqueuse gastroduodénale :

L'aspirine et la phénylbutazone favorise les hémorragies digestives en créant des ulcérations aiguës ou des gastrites, ou en faisant saigner des lésions préexistantes. Ces lésions sont susceptibles de saigner plus longtemps sous AVK [87].

CONSEILS :

Si l'utilisation d'un anti-inflammatoire ne peut être évitée, utiliser un autre AINS à l'aspirine ou la phénylbutazone et associer une surveillance clinique et biologique étroite. (Association déconseillée)

Il est contre indiqué d'associer le millepertuis :

- aux anticoagulants oraux
- aux anticonvulsivants métabolisés
- aux immunosuppresseurs
- aux inhibiteurs des protéases
- aux oestroprogestatifs ou progestatifs contraceptifs
- à la digoxine à la théophylline ou à l'aminophylline
- à l'irinocétan

PRINCIPES ACTIFS :

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*):

Spécialités :

En France, trois spécialités pharmaceutiques à base d'extrait hydro-alcoolique de millepertuis officinal bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché :

- ARKOGELULES MILLEPERTUIS®
- MILDAC®
- PROCALMIL®

Divers produits, sans AMM, à base de millepertuis - dont les teintures mères- sont également en vente en officine.

Ce sont des spécialités en vente libre.

Indications :

Plante traditionnellement utilisée en phytothérapie dans les manifestations dépressives légères et transitoires.

Les médicaments interagissants :

Spécialités :

- **anticoagulants oraux** : Liste I

acénocoumarol : SINTRON® MINI-SINTRON®	fluindione: PREVISCAN®	warfarine: COUMADINE®
--	---------------------------	--------------------------

Rem : phéniindione et tiocloamarol : arrêt de commercialisation 02/04

- **anticonvulsivants métabolisés** : Liste I

acide valproïque : DEPAKINE® MICROPAKINE®	lamotrigine : LAMICTAL®	phénytoïne : DI-HYDAN®
éthosuximide : ZARONTIN®	oxcarbazépine : TRILEPTAL®	primidone : MYSOLINE®
felbamate : TALOXIA®	phénobarbital : ALEPSAL®	tiagabine : GABITRIL®
fosphénytoïne : PRODILANTIN®	GARDENAL® KANEURON®	topiramate : EPITOMAX®
		valpromide : DEPAMIDE®

Rem : Deux anticonvulsivants ne sont pas concernés par cette contre-indication avec le millepertuis : il s'agit de la gabapentine et du vigabatrin, puisque ils ne sont pas métabolisés et ne risquent donc pas de subir l'effet inducteur du millepertuis.

- **immunosuppresseurs** : Liste I

ciclosporine : NEORAL® SANDIMMUM®	sirolimus : RAPAMUNE®	tacrolimus: PROGRAF®
---	--------------------------	-------------------------

- **inhibiteurs de protéases** : Liste I

amprénavir : AGENERASE®	fosamprénavir : TELZIR®	ritonavir : NORVIR®
atazanavir : REYATAZ®	lopinavir +ritonavir: KALETRA®	saquinavir : FORTOVASE®
indinavir : CRIVAN®	nelfinavir : VIRACEPT®	INVIRASE®
		tipranavir : APTIVUS®

- **oestroprogestatifs ou progestatifs contraceptifs** :

Liste Progestatifs seuls ou associés à l'éthinyl-estradiol (*)

désogestrel : CERAZETTE® CYCLEANE®* MERCILLON®* VARNOLINE®*	lévonorgestrel: ADEPAL®* DAILY®* LUDEAL®* MICROVAL® MINIDRIL®* TRINORDIOL®*	norgestrel: STEDIRIL® norgestriène: OGYLINE noréthistérone MILLIGYNON® MINIPHASE®* ORTHO- NOVUM®* TRIELLA®* étonogestrel : IMPLANON®* NUVARING®*
gestodène: AVADENE®* HARMONET®* MELIANE®* MINESSE®* MINULET®* MONEVA®* PHAEVA®*	norgestimate CILEST®* EFFIPREV®* TRIAFEMI®* TRICILEST®*	

- **digoxine et théophylline et par extrapolation : aminophylline** : Liste I

digoxine: DIGOXINE NATIVELLE® HEMIGOXINE NAVITELLE®	théophylline DILATRANE® EUPHYLLINE® PNEUMOGÈINE® TEDRALAN® THEOSTAT® XANTHIUM®
aminophylline : AMINOPHYLLINE RENAUDIN®	

- **irinotecan**: Liste I

(Cytotoxique inhibiteur de la topoisomérase I)

Irinotecan : CAMPTO®

RISQUE :

Ces interactions conduisent à une diminution des concentrations plasmatiques du médicament associé au millepertuis avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves :

- anticoagulants oraux : événement thrombotique
- anticonvulsivants : convulsions
- contraceptifs oraux : métrorragies, grossesse sous contraceptifs oraux
- immunosuppresseurs : rejet de greffe
- inhibiteurs de protéases : baisse de l'efficacité antirétrovirale
- digoxine : décompensation d'une insuffisance cardiaque.
- théophylline : survenue d'un trouble ventilatoire obstructif
- irinotecan : échec du traitement cytotoxique

A l'inverse, une interruption brutale de la prise de millepertuis peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, en raison de la suppression de l'effet inducteur du millepertuis.

Cette augmentation peut être dangereuse dans le cas de médicament à faible marge thérapeutique.

Remarque :

L'utilisation concomitante de millepertuis et d'antiprotéases est contre indiquée compte tenu du risque d'abaissement des concentrations d'antirétroviral à des niveaux sous-optimaux susceptibles de faire échouer le traitement et de favoriser le développement de souches virales résistantes à ces médicaments ou à des médicaments de la même classe thérapeutique.

MECANISME D'INTERACTION: [33,34]

La plupart des interactions médicamenteuses connues entre le millepertuis et des médicaments résultent d'une induction, par des composants de la plante, de certaines isoenzymes des cytochromes P 450, notamment l'isoenzyme CYP 3A4.

Cette induction se manifeste au niveau du foie mais également au niveau des cytochromes de la paroi du tube digestif. Cet effet inducteur, augmente le métabolisme des substances utilisant la même voie métabolique.

A cette induction enzymatique, s'associe une augmentation de l'expression de la MDR1-P glycoprotéine dans les entérocytes. Il s'en suit une majoration de l'efflux des xénobiotiques utilisant ce transporteur vers la lumière du tube digestif.

Les substrats de ces enzymes ou de ces transporteurs se trouveront donc à la fois moins absorbés et plus métabolisés d'où une diminution de leur concentration plasmatique.

L'interaction avec les antiprotéases du VIH, autres que l'indinavir, est donc une interaction théorique basée sur l'interaction indinavir-millepertuis.

Contraceptifs oraux : [44,46]

Le millepertuis augmente le métabolisme de l'éthinylestradiol et pourrait réduire l'efficacité des pilules contraceptives. Des métrorragies ont été signalées chez certaines femmes prenant à la fois le millepertuis et les contraceptifs oraux et des cas de grossesses non prévues ont été rapportés.

Digoxine – Théophylline : [49,76]

Un essai clinique a démontré que les concentrations de digoxine diminuées en présence de millepertuis. Un autre rapport de cas soulève des doutes quant à l'interaction entre le millepertuis et la théophylline

Irinotécan : [66]

L'irinotécan (CAMPTO®), dérivé de la camptothécine, est indiqué dans le cancer colorectal.

Il est converti dans l'organisme par la carboxylestérase en son métabolite actif le SN-38, un inhibiteur de la topo-isomérase I. L'irinotécan et son métabolite actif sont oxydés en métabolites inactifs par l'isoforme 3A4 du CYP P450.

Une étude randomisée a mis en évidence une diminution de 42% des concentrations plasmatiques de SN-38 mesuré chez des patients cancéreux traités par millepertuis 2 semaines avant la 1^{ère} ou la 2^{ème} dose d'irinotécan.

Ces résultats sont confortés par une diminution de la toxicité médullaire de l'irinotécan en présence de

La contre-indication, avec les médicaments précédents se justifie au regard de leur fourchette thérapeutique souvent étroite.

La ou les substances à l'origine de cette interaction ne sont pas identifiées.

ETUDES PHARMACOCINETIQUES, CAS DE PHARMACOVIGILANCE :**Anticoagulant oraux :** [15]

L'utilisation concomitante de millepertuis et de warfarine a été associée à une diminution de l'effet de l'AVK et à la nécessité d'en augmenter les concentrations.

Ciclosporine- Tacrolimus- Sirolimus: [92]

La diminution des concentrations en ciclosporine a entraîné le rejet chez 2 malades transplantés cardiaques. Les épisodes de rejet sont survenus 3 semaines après le début du traitement par millepertuis.

Antiprotéases : [85]

Dans le cadre d'une étude menée par le National Institute of Health dont les résultats ont été publiés dans le Lancet du 12 février 2000, il est apparu que l'administration concomitante de millepertuis et d'indinavir a entraîné une diminution considérable des concentrations plasmatiques du médicament (l'ASC diminue en moyenne de 57% et la concentration résiduelle de 49 à 99%)

Bien qu'il n'y ait pas d'études sur les interactions entre le millepertuis et d'autres agents antirétroviraux, il faut envisager l'éventualité d'une diminution marquée des concentrations sanguines des tous les inhibiteurs de la protéase du VIH.

millepertuis et pourrait se traduire par une moindre efficacité anticancéreuse.

CONSEILS :

Attention à l'automédication, car les spécialités à base de millepertuis ne sont pas soumises à prescription. En cas de demande spontanée, s'assurer que le patient n'ait pas de traitement contre indiquant la prise de millepertuis.

En cas de contre-indication au millepertuis, il faudrait réévaluer l'état dépressif, et voir si celui-ci nécessite l'utilisation d'antidépresseur classique.

En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'efficacité du médicament associé avant puis après l'arrêt du millepertuis.

Par exemple :

- anticoagulants oraux : contrôle de l'INR
- digoxine : digoxinémie
- inhibiteur de protéase : contrôle des concentrations plasmatiques ou de l'efficacité
- théophylline : théophyllinémie ou de l'efficacité

Il est contre-indiqué d'associer la rifampicine :

- aux inhibiteurs des protéases,
- au midazolam,
- au voriconazole.

PRINCIPES ACTIFS :

La rifampicine :

Classification : antituberculeux

Spécialités : Liste I

rifampicine :	
RIFADINE®	RIFATER®*
RIFINAH®*	RIMACTAN®

Indications :

Traitement de la tuberculose et de certaines infections Gram +.

Les médicaments interagissants :

Spécialités :

- **Les inhibiteurs de la protéase du VIH** : Liste I

amprénavir : AGENERASE®	fosamprénavir : TELZIR®	ritonavir : NORVIR®
atazanavir : REYATAZ®	lopinavir +ritonavir : KALETRA®	saquinavir : FORTOVASE®
indinavir : CRIVAN®	nelfinavir : VIRACEPT®	INVIRASE®

Le mécanisme moléculaire de l'induction est lié à l'activation du récepteur nucléaire SXR (Steroid and Xenobiotic Receptor) qui régule conjointement l'augmentation de l'expression des gènes codant pour la PGP et les cytochromes 3A4 et 2C8 [63].

Son effet inducteur s'observe dès la posologie de 600mg/j, il se développe en quelques jours et atteint son maximum en 3 semaines environ et se maintient 1 à 4 semaines après l'arrêt de la rifampicine.

Les antiprotéases, le midazolam et le voriconazole sont essentiellement métabolisés par cette voie enzymatique.

ETUDES PHARMACOCINETIQUES, CAS DE PHARMACOVIGILANCE:

Antiprotéases :

Ritonavir + saquinavir + rifampicine [158]

Lors d'un essai clinique de pharmacologie mené chez des volontaires sains, 11 sujets sur 28 (39,3%) exposés à 600 mg par jour de rifampicine en association avec 100 mg de ritonavir et 1000 mg de saquinavir deux fois par jour (saquinavir boosté par le ritonavir), ont développé une réaction toxique hépatocellulaire significative. Un des volontaires a été hospitalisé pour une insuffisance hépatique modérée. L'administration des traitements ainsi que l'essai clinique ont été arrêtés immédiatement.

Midazolam :

Backman et al. [6] ont démontré que l'utilisation de rifampicine diminuait l'aire sous la courbe et la concentration maximale du midazolam de 96 %.

- **Le midazolam** : sédatif et hypnotique à action rapide

midazolam :	Liste I
HYPNOVEL®	
VERSED®	

- **Le voriconazole** : antifongique

voriconazole :	Liste I
VFEND®	

RISQUE :

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'effet du médicament associé à la rifampicine.

Pour l'association saquinavir-ritonavir : risque de toxicité hépatocellulaire sévère.

Association aux antiprotéases :

risque d'abaissement des concentrations d'antirétroviral à des niveaux sous-optimaux susceptibles de faire échouer le traitement et de favoriser le développement de souches virales résistantes à ces médicaments ou à des médicaments de la même classe thérapeutique.

MECANISME D'INTERACTION:

Augmentation du métabolisme par l'inducteur.

La rifampicine est un inducteur puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 hépatocytaire et entérocytaire. C'est également un inducteur de la PGP intestinale.

In vivo, la rifampicine induit également les CYP 1A2, 2C19, 2C9, 2D6 [17]

Voriconazole :

La rifampicine (600mg une fois par jour) a réduit la C_{max} (concentration plasmatique maximale) et l'ASC du voriconazole de 93% et 96% respectivement.

CONSEILS :

Prise en charge thérapeutique de la tuberculose chez le sujet VIH+ traité par antiprotéases [147] :

Le premier choix est toujours l'isoniazide pendant 9 mois. Un traitement à base de rifampicine et de pyrazinamide pendant 2 mois peut être prescrit en deuxième choix. Chez le sujet prenant simultanément des antiprotéases, la rifampicine doit être remplacée par la rifabutine qui est moins inductrice. Son spectre d'action est voisin de celui de la rifampicine.

Traitement antifongique chez un patient traité par rifampicine:

→ utiliser un autre antifongique que le voriconazole : fluconazole par exemple.

Alternative au midazolam chez l'adulte ou l'enfant de plus de 6 ans traité par rifampicine :

→ choisir un autre hypnotique sédatif utilisé en anesthésie-réanimation.

5.**Interaction avec la carbamazépine, le phénobarbital et la primidone :
inducteurs enzymatiques**

Il est contre-indiqué d'associer la carbamazépine, le phénobarbital, la primidone au voriconazole.

PRINCIPES ACTIFS :

Les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques :

Spécialités : Liste I

carbamazépine : TEGRETOL®	phénobarbital : APAROXAL® GARDENAL® ALEPSAL®	primidone : MYSOLINE®
------------------------------	---	--------------------------

Indications :

Ces 3 molécules ont pour indication le traitement de certaines épilepsies.
La carbamazépine a également l'AMM dans le traitement :

- de certains types de douleurs
- de certaines maladies psychiatriques.

Le voriconazole :

Classification : antifongique triazolé

Spécialité : Liste I

voriconazole VFEND®

Indications :

Traitement de certaines infections fongiques évolutives pouvant menacer le pronostic vital, notamment chez les patients immunodéprimés.

RISQUE :

Baisse de l'efficacité du voriconazole.

MECANISME D'INTERACTION : [136]

Augmentation du métabolisme hépatique du voriconazole par l'inducteur.

La carbamazépine est un inducteur des isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 3A4 du cytochrome P450 et des UGT.

Le phénobarbital, la primidone sont des inducteurs des isoenzymes 2B, 1A2, 2C8, 2C18, 3A4 et des UGT.

Le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du CYP450.

Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, la carbamazépine, le phénobarbital et la primidone, puissants inducteurs du cytochrome P450, sont susceptibles d'accroître le métabolisme du voriconazole et par conséquent de réduire significativement les concentrations plasmatiques.

CONSEILS :

Utiliser un autre antifongique.

L'association du voriconazole avec la phénytoïne et la phosphénytoïne est déconseillée : si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle des posologies pendant l'association et après l'arrêt du voriconazole.
--

6.**Interaction avec la névirapine : inducteur enzymatique**

Il est contre-indiqué d'associer la névirapine :

- au kétoconazole

PRINCIPES ACTIFS :

La névirapine :

Classification : antirétroviraux, inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Spécialité : Liste I

névirapine : VIRAMUNE®

Indications :

Ce médicament est indiqué, en association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement des patients infectés par le VIH-1 et présentant un déficit immunitaire évolutif ou avancé.

Il peut également être prescrit à la suite d'une contamination accidentelle au VIH.

Le kétoconazole :

Classification : antifongique systémique : dérivé imidazolé

Spécialité : Liste I

kétoconazole : NIZORAL®

Indications :

Elles sont limitées aux infections mycosiques à germes sensibles :

- certaines infections cutaneo-muqueuses
- infections systémiques ou viscérales
- préventions des mycoses chez les déprimés immunitaires.

RISQUE :

Augmentation des concentrations plasmatiques de névirapine.
Diminution des concentrations plasmatiques du kétoconazole.

MECANISME D'INTERACTION :

Le mécanisme de cette interaction associe une induction enzymatique et une inhibition enzymatique :

- induction enzymatique du métabolisme hépatique du kétoconazole par la névirapine, qui est un inducteur des isoenzyme du CYP 3A.

- inhibition enzymatique du métabolisme hépatique de la névirapine (métabolisée par l'isoenzyme CYP 3A4) par le kétoconazole, qui est un inhibiteur enzymatique de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450.

ETUDES PHARMACOCINETIQUES :

Au cours d'une étude, l'administration de névirapine à la dose de 200 mg deux fois par jour et de kétoconazole à la dose de 400 mg une fois par jour, a conduit à une diminution significative des paramètres pharmacocinétiques du kétoconazole (diminution moyenne de 63 % de l'ASC du kétoconazole et de 40 % de la Cmax).

Au cours de la même étude, l'administration de kétoconazole a conduit à une augmentation de 15 à 28 % des taux plasmatiques de névirapine par rapport aux valeurs observées chez les patients témoins.

CONSEILS :

Le kétoconazole et la névirapine ne doivent pas être administrés simultanément. En cas d'infection mycosique chez un patient sous VIRAMUNE®, utiliser un autre antifongique.
--

Il est contre-indiqué d'associer le bosentan
- à la cyclosporine.

PRINCIPES ACTIFS :

Le bosentan :

Classification : Antihypertenseur

Spécialité : Liste I

bosentan : TRACLEER® (RH)

Indications :

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes du patient en phase III.

La cyclosporine :

Classification : Immunosuppresseur

Spécialités : Liste I

cyclosporine : NEORAL® SANDIMMUN®

Indications :

La cyclosporine est indiquée en prévention et en traitement du rejet du greffon lors des transplantations d'organes, des allogreffes de moelle osseuse et des greffes de tissus.

Elle permet aussi de traiter les formes sévères de certaines maladies dysimmunitaires (polyarthrite rhumatoïde, syndrome néphrotique, psoriasis, dermatite atopique de l'adulte, aplasie médullaire acquise, uvéite non infectieuse corticorésistante).

RISQUE :

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de bosentan et d'une importante diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur.

MECANISME D'INTERACTION :

Le mécanisme de cette interaction correspond à une induction enzymatique du métabolisme hépatique de la cyclosporine par le bosentan qui est un inducteur enzymatique.

Le bosentan est à la fois un inducteur et un substrat du CYP 3A4. La cyclosporine est métabolisée par le CYP 3A4.

ETUDES PHARMACOCINETIQUES :

Elles ont conduit à des résultats surprenants :

- une diminution de 50% des concentrations sanguines en cyclosporine
- une augmentation des concentrations résiduelles de bosentan entre 4 et 30 fois leur valeur initiale selon que l'on est à l'équilibre ou après une dose unique.

CONSEILS :

Ne pas instaurer un traitement par bosentan chez un patient traité par cyclosporine.
--

Il est contre-indiqué d'associer la méfloquine :

- à l'acide valproïque
- au valpromide (par extrapolation)

PRINCIPES ACTIFS :

La méfloquine :

Classification : Antiparasitaire, antipaludique de synthèse

Spécialité : Liste I

méfloquine : LARIAM®

Indications :

La méfloquine est indiquée en traitement préventif (pays de zone 3) ou en traitement curatif du paludisme.

L'acide valproïque et le valpromide :

Classification :

Antiépileptique pour l'acide valproïque
Antiépileptique, thymorégulateur pour le divalproate de sodium et le valpromide.

Spécialités : Liste II

acide valproïque : DEPAKINE® MICROPAKINE®	divalproate de sodium : DEPAKOTE® valpromide : DEPAMIDE®
---	---

Indications :

L'acide valproïque est indiqué dans le traitement des épilepsies généralisées ou partielles. Chez l'enfant, il peut dans certains cas, être utilisé en prévention de convulsions fébriles.

Le divalproate de sodium et le valpromide sont indiqués en particulier dans le traitement des troubles bipolaires lorsque le lithium est mal toléré ou contre-indiqué.

RISQUE :

Risque de survenue de crises épileptiques.

MECANISME D'INTERACTION :

Le mécanisme d'interaction est double :

1. Augmentation du métabolisme du valproate de sodium :
Cette interaction passe par le CYP 3A4

2. Effet proconvulsivant de la méfloquine :

La crise convulsive est un effet indésirable certain mais très rare de la méfloquine: elle diminue le seuil de convulsion.

CONSEILS:

<ul style="list-style-type: none"> - <u>cas d'un patient sous anticonvulsivant ayant besoin d'une prophylaxie du paludisme</u> : <p>En cas de contre-indication à la méfloquine, on peut utiliser la doxycycline (QUINIMAX) à 100 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>cas d'un patient ayant convulsé sous méfloquine et ayant besoin d'un traitement antiépileptique</u> : <p>Compte-tenu de la longue demi-vie de la méfloquine (élimination en 3 mois), il faudra utiliser un autre antiépileptique même dans les 3 mois après l'arrêt.</p>
--

PRINCIPES ACTIFS :**Les macrolides (sauf spiramycine) :**

Les contre-indications s'appliquent également à la télithromycine (famille des kétolidés, molécules apparentées aux macrolides).

Classification : antibiotiques antibactériens

Spécialités : Liste I

14 C	15C	16C
érythromycine : ABBOTICINE® EGERY® ERY® ERYTHROCINE® LOGECINE® PEDIAZOLE®* PROPIOCINE® clarithromycine : MONOZECLAR® NAXY® ZECLAR® dirithromycine : DYNABAC® roxithromycine: CLARAMID® RULID®	azithromycine : AZADOSE® ZITHROMAX®	josamycine: JOSACINE® midécamycine: MOSIL®
télithromycine : KETEC®		

Arrêt de commercialisation de la troléandomycine.

Le mécanisme de l'interaction avec le cytochrome est précisément connu ; les macrolides agissent comme des substrats suicides.

Ils sont fortement métabolisés. Ils subissent une oxydation grâce au cytochrome CYP3A4 qui produit une N-déméthylation de l'amine conduisant à la formation d'un métabolite nitroso-alcane (R-N=O). Ce métabolite se fixe sur l'atome de fer (Fe^{3+}) du cytochrome P450 qui, en présence de NADPH, sera réduit en fer ferreux (Fe^{2+}) avec formation d'un complexe stable inactif, en raison de l'absence de régénération de fer ferrique Fe^{3+}

INTERACTIONS :

	Tous ¹	érythro- myccine	clarythro- -mycine	josa- -mycine	télithro- -mycine
dihydro- ergotamine	+				
ergotamine	+				
cisapride	+				
bépridil		++	+		
mizolastine		++	+		+
pimozide		++	+	+	+
atorvastatine					+
simvastatine		+	+		+

¹ tous les macrolides sauf spiramycine

++ double mécanisme d'interaction pour l'érythromycine intraveineuse

RISQUE :

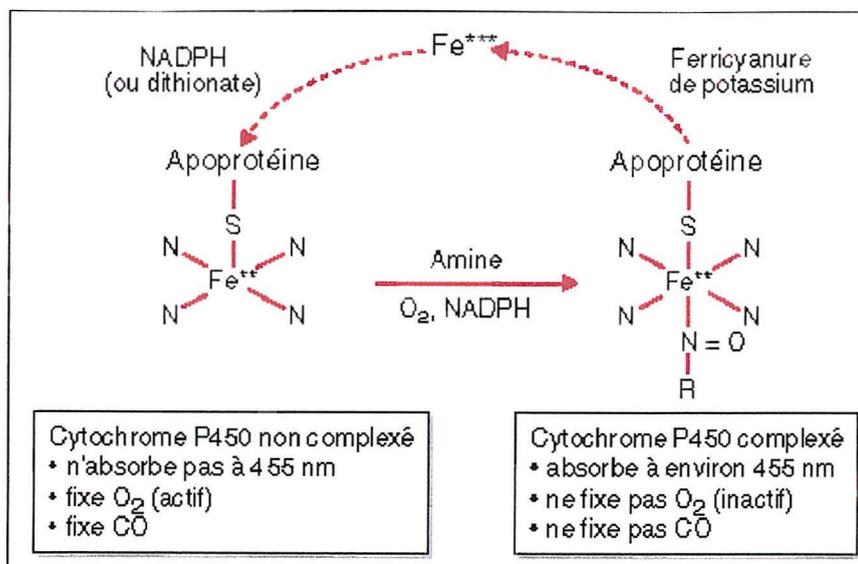
Augmentation des concentrations plasmatiques du médicament associé au macrolide : risque de surdosage dont les conséquences, variables selon la molécule, peuvent être graves.

MECANISME D'INTERACTION : [27,58, 82] :

Le mécanisme de cette interaction correspond à l'inhibition par le macrolide du métabolisme hépatique du médicament associé.

Les macrolides sont des inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A 4 essentiellement.

Les molécules suivant la même voie métabolique ne sont plus biotransformées : une faible augmentation des concentrations plasmatiques d'une molécule à MTE augmente le risque de toxicité.



L'inhibition est variable en fonction du macrolide. Tous les macrolides présentent une structure chimique commune : noyau aglycone sur lequel sont fixés 2 sucres, dont un possède une fonction amine tertiaire, et comprenant un ensemble de 14, 15 ou 16 atomes de carbone (C14, C15, C16).

La spiramycine fait exception puisqu'elle comporte 3 sucres.

Les macrolides se différencient donc par le nombre d'atomes du cycle et aussi par l'insertion des sucres sur le cycle.

Jusqu'à l'avènement des nouvelles molécules, il était d'usage de distinguer les macrolides à 14 atomes des macrolides à 16 atomes, notamment sur le plan des interactions médicamenteuses.

On peut classer les macrolides en trois groupes en fonction du risque d'interactions médicamenteuses :

- le 1^{er} groupe comprend les macrolides n'interagissant pas (spiramycine, azithromycine, dirithromycine) ; il s'agirait d'une contre indication de classe.

- le 2^e groupe comprend les macrolides interagissant peu (midécamycine, roxithromycine) ou moyennement (clarithromycine, josamycine) ;
- le 3^e groupe comprend les macrolides interagissant fréquemment : la troléandomycine étant récemment retirée du marché, il ne reste plus que l'érythromycine.

Le risque d'interaction n'est donc pas uniquement lié au nombre d'atomes constituant le cycle lactonique. La réaction avec le cytochrome, qui implique l'amine tertiaire de la désosamine, serait défavorisée :

- par l'encombrement stérique autour de ce substituant
- par une augmentation de la lipophilie

Cas particulier de l'érythromycine IV :

Dans le cas de l'érythromycine IV, l'interaction pharmacocinétique se double parfois d'une interaction pharmacodynamique : synergie d'effets toxiques cardiaques.

L'érythromycine est susceptible d'allonger l'intervalle QT, pouvant provoquer ainsi des troubles du rythme cardiaque graves : les torsades de pointes.

CONSEILS :

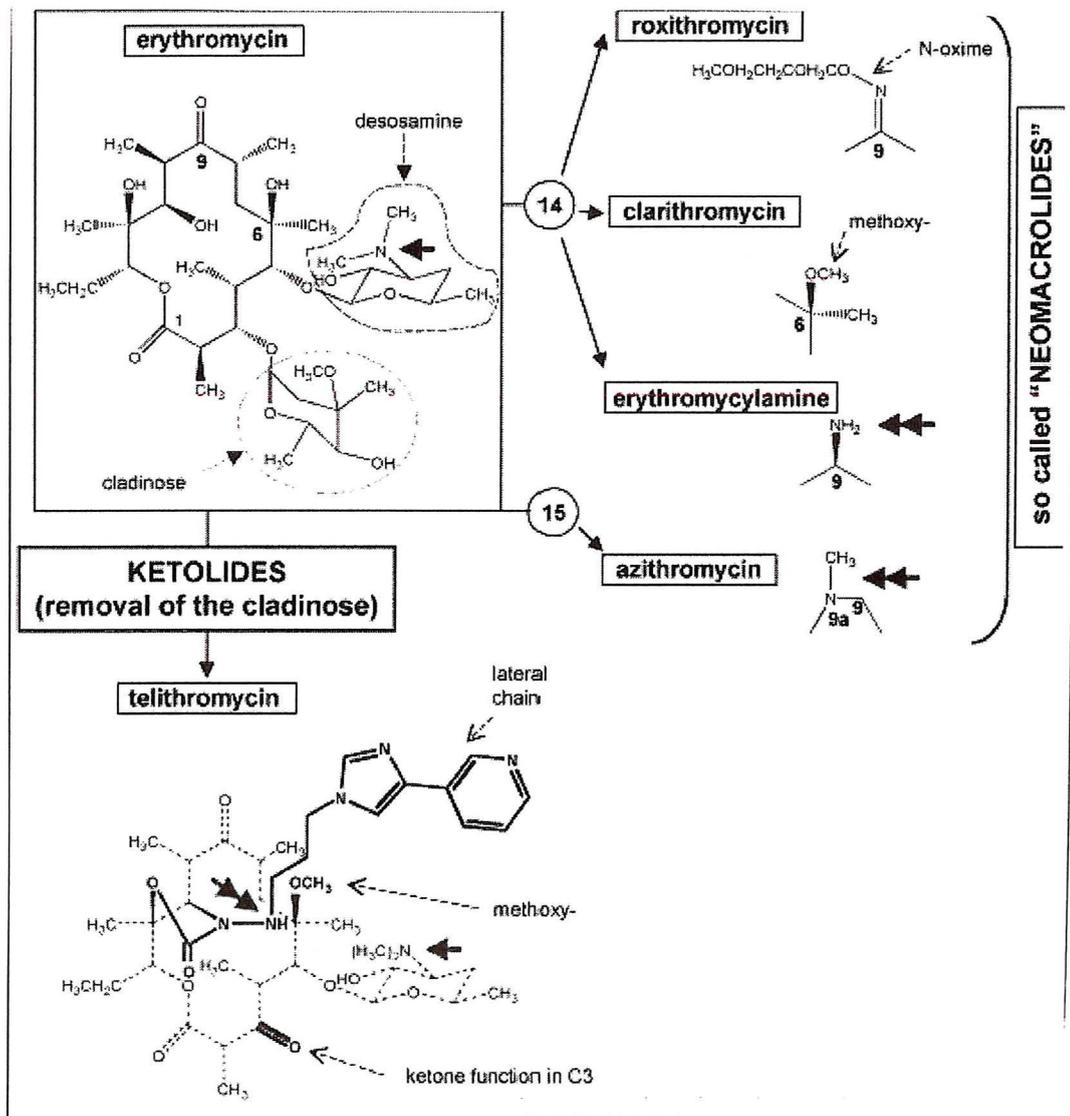
Instauration d'un traitement par macrolide :

- s'assurer que le patient ne prend pas comme traitement une molécule dont l'association est contre-indiquée.

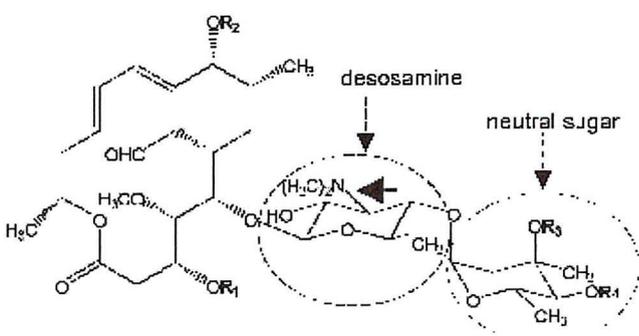
Si c'est le cas :

- préférer une autre classe d'antibiotiques ou un macrolide non contre-indiqué
- si l'antibiothérapie est de courte durée, possibilité d'arrêter la molécule contre-indiquée pendant la durée du traitement à condition que cet arrêt ne soit pas néfaste pour le patient.

4 / 15 ATOMS



16 ATOMS



josamycin

R1 = COCH₃ / R2 = H / R3 = H / R4 = COCH₃

miocamycin

R1 = COCH₂CH₃ / R2 = COCH₃ / R3 = COCH
R4 = COCH₂CH₃

spiramycin

R1 = H / R2 = CO(CH₂)₂CHCHOHCH₂ / R3 = H / R4 = H

PRINCIPES ACTIFS :**Les inhibiteurs des protéases:**

Classification : antirétroviraux

Spécialités : Liste I

amprénavir : AGENERASE®	fosamprénavir : TELZIR®	ritonavir : NORVIR®
atazanavir : REYATAZ®	lopinavir+ritonavir KALETRA®	saquinavir : FORTOVASE®
indinavir : CRIXIVAN®	nelfinavir : VIRACEPT®	INVIRASE®
		tipranavir : APTIVUS®

Indication :

Les antiprotéases sont indiquées, en association avec d'autres antiviraux, dans le traitement des patients infectés par le VIH.

INTERACTIONS :

	inhibiteurs de la protéase
bépridil	+
cisapride	+
mizolastine	+
pimozide	+
quinidine	+
dihydroergotamine	+
ergotamine	
simvastatine	+
vardénafil ¹	+

¹Chez l'homme de plus de 75 ans

RISQUE :

Augmentation des concentrations plasmatiques du médicament associé à l'antiprotéase → risque de surdosage dont les conséquences, variables selon la molécule, peuvent être graves.

MECANISME D'INTERACTION :

Le mécanisme de cette interaction correspond à l'inhibition par l'antiprotéase du métabolisme hépatique du médicament associé.

Les inhibiteurs des protéases sont des inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A. Les molécules suivant la même voie métabolique ne sont plus biotransformées : une faible augmentation des concentrations plasmatiques d'une molécule à MTE augmente le risque de toxicité.

Parmi les antiprotéases, le ritonavir est l'inhibiteur le plus puissant du CYP 3A. L'indinavir, la nelfinavir, l'amprénavir et probablement le lopinavir ont une puissance en général moindre ; le saquinavir est probablement l'inhibiteur le moins puissant [5].

Mais par analogie au ritonavir, pour lesquels les études in vitro retrouvent un puissant effet inhibiteur du CYP 3A4, les contre-indications s'appliquent à l'ensemble des antiprotéases.

Le ritonavir reste un inhibiteur puissant même à faible dose.

CONSEILS :Patient sous antiprotéases :

- ne pas associer un traitement avec une molécule dont l'association est contre indiqué → trouver une alternative thérapeutique.

Patient débutant une thérapie anti-VIH avec des antiprotéases :

- s'assurer que le patient ne prend pas comme traitement une molécule dont l'association est contre indiquée. Si c'est le cas, il faut l'arrêter ou le remplacer.

Pour les alternatives possibles se référer à la fiche de la molécule associée.

PRINCIPES ACTIFS :**Les antifongiques azolés:**

Classification : antimycosique

Spécialités : Liste I

fluconazole: TRIFLUCAN®	miconazole : DAKTARIN®
itraconazole: SPORANOX®(RH)	voriconazole: VFEND®(RH)
kétoconazole: NIZORAL®	

INTERACTIONS :

	itra- conazole	kéto- conazole	mi- conazole	flu- conazole	vori- conazole
cisapride	+	+	+	+	+
pimozide	+	+	+	+	+
bépridil	+	+			
mizolastine	+	+			
quinidine					+
DHE					+
ergotamine					+
atorvastatine	+	+			
simvastatine	+	+			
vardénafil ¹	+	+			
névirapine		++			
tacrolimus		-			
sirolimus					+

¹Chez l'homme de plus de 75 ans

- interaction par un autre mécanisme d'action : inhibition de son métabolisme intestinal
++ mécanisme d'action double

RISQUE :

Augmentation des concentrations plasmatiques du médicament associé à l'antifongique → risque de surdosage dont les conséquences, variables selon la molécule, peuvent être graves.

MECANISME D'INTERACTION : [105]

Le mécanisme de cette interaction correspond à l'inhibition par l'antifongique du métabolisme hépatique et/ou du transport par la glycoprotéine P du médicament associé.

Les antifongiques azolés sont connus pour leur puissant effet inhibiteur du CYP 3A4.

Le kétoconazole et l'itraconazole sont également des inhibiteurs de la PGP. [109]

Les molécules suivant la même voie métabolique ne sont plus biotransformées : une faible augmentation des concentrations plasmatiques d'une molécule à MTE augmente le risque de toxicité.

L'atorvastatine et la simvastatine, substrat de la PGP, sont également moins bien éliminés.

CONSEILS :**Instauration d'un traitement par antifongique azolés :**

- s'assurer que le patient ne prend pas comme traitement une molécule dont l'association est contre-indiquée.

Si c'est le cas :

- préférer un antifongique non contre-indiqué

- si le traitement antifongique est de courte durée, possibilité d'arrêter la molécule contre-indiquée pendant la durée du traitement à condition que cet arrêt ne soit pas néfaste pour le patient.

12.

Interaction avec la dalfopristine et la quinipristine : inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4

PRINCIPES ACTIFS :

La dalfopristine et la quinipristine :

Classification : antibiotiques antibactériens

Spécialité: Liste I.

dalfopristine + quinipristine
SYNERCID® (RH)

Indications :

L'association de dalfopristine et de quinipristine est indiquée dans le traitement des pneumonies nosocomiales, des infections de la peau et des tissus mous.

INTERACTIONS :

	dalfopristine + quinipristine
cisapride	+
dihydroergotamine	+
ergotamine	+

RISQUE :

Augmentation des concentrations plasmatiques du médicament associé au SYNERCID® → risque de surdosage dont les conséquences, selon la molécule, peuvent être graves.

MECANISME D'INTERACTION :

Le mécanisme de cette interaction correspond à l'inhibition par l'antibiotique du métabolisme hépatique du médicament associé.

Les études d'interactions médicamenteuses in vitro ont démontré que SYNERCID inhibe significativement l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450.

Cette activité inhibitrice doit être prise en compte, notamment lorsque le SYNERCID® est associé à des molécules à MTE métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 comme :

- le cisapride
- l'ergotamine ou la dihydroergotamine

Ces molécules suivant la même voie métabolique ne sont plus biotransformées : une faible augmentation des concentrations plasmatiques d'une molécule à MTE augmente le risque de toxicité.

CONSEILS :

En cas d'instauration d'un traitement par SYNERCID®, arrêt du cisapride, de l'ergotamine ou de la dihydroergotamine

13.

Interaction avec le diltiazem : inhibiteur enzymatique du CYP 3A4

PRINCIPES ACTIFS :

Le diltiazem :

Classification : antagoniste calcique

Spécialités : Liste I

diltiazem :
TILDIEM® BI-TILDIEM® DIACOR®
DILRENE® MONO-TILDIEM®
DELTAZEN®

Indications :

Il est prescrit dans le traitement préventif des crises d'angine de poitrine, de l'angor d'effort et de l'angor spontané.

Sous forme injectable, il peut être utilisé pour traiter certaines tachycardies et, sous forme orale à libération prolongée, dans le traitement de l'hypertension artérielle.

INTERACTIONS :

	diltiazem
pimozide	+
cisapride	+
dihydroergotamine	+
ergotamine	+

RISQUE :

Augmentation des concentrations plasmatiques du médicament associé au diltiazem → risque de surdosage dont les conséquences, variables selon la molécule, peuvent être graves.

MECANISME D'INTERACTION :

Le mécanisme de cette interaction correspond à l'inhibition enzymatique par le diltiazem du métabolisme hépatique du médicament associé.

Le diltiazem est un substrat mais aussi un inhibiteur du CYP3A4.

Moins puissant que le ritonavir et le kétoconazole, son activité inhibitrice doit être prise en compte, notamment lorsqu'il est associé à des molécules à MTE métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 comme :

- le cisapride, le pimozide
- l'ergotamine ou la dihydroergotamine

Ces molécules suivant la même voie métabolique ne sont plus biotransformées : une faible augmentation des concentrations plasmatiques d'une molécule à MTE augmente le risque de toxicité.

CONSEILS :

Patient sous diltiazem :

Ne pas instaurer un traitement par pimozide, cisapride, dihydroergotamine ou ergotamine.

Patient traité par par pimozide, cisapride, dihydroergotamine ou ergotamine :

En fonction de l'indication, utiliser une autre molécule que le diltiazem ou arrêt du traitement associé, à condition que cet arrêt ne soit pas néfaste pour le patient.

PRINCIPES ACTIFS :**Le stiripentol:**

Classification : anticonvulsivant

Spécialités : Liste I : disponible avec ATU de cohorte

stiripentol : DIACOMIT® (RH)

Indication :

Il est indiqué dans l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson, en addition à l'association valproate de sodium et clobazam, lorsque celle-ci s'avère insuffisante pour contrôler les crises.

INTERACTIONS :

	stiripentol :
atorvastatine	+
simvastatine	+
bépridil	+
cisapride	+
pimozide	+
quinidine	+
immunosuppresseur	+
dihydroergotamine	+
ergotamine	+

RISQUE :

Augmentation des concentrations plasmatiques du médicament associé au stiripentol → risque de surdosage dont les conséquences, selon la molécule, peuvent être graves.

MECANISME D'INTERACTION :

Le mécanisme de cette interaction correspond à l'inhibition enzymatique par le stiripentol du métabolisme hépatique du médicament associé.

Le stiripentol est un inhibiteur enzymatique : in vitro, il inhibe de nombreux isoenzymes du cytochrome P450 : 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4.

Ce pouvoir inhibiteur a été confirmé in vivo pour le cytochrome 1A2 et 3A4.

Par cette inhibition enzymatique il peut ralentir la métabolisation de certains autres médicaments lorsqu'elle met en jeu ces cytochromes : une faible augmentation des concentrations plasmatiques d'une molécule à MTE augmente le risque de toxicité.

CONSEILS :

Avant l'instauration d'un traitement par DIACOMIT® chez un nourrisson, il faut s'assurer de l'absence de contre-indication.

PRINCIPES ACTIFS :**Le triclabendazole:**

Classification : antiparasitaire, antitrimatode

Spécialité : Liste I

triclabendazole : EGATEN®

Indication :

Ce médicament est préconisé dans le traitement de la distomatose hépatique (également appelée « douve du foie du mouton ») due à l'infestation par l'un des parasites appelé *Fasciola hépatica* ou *Fasciola gigantica*.

INTERACTIONS :

	triclabendazole :
cisapride	+
pimozide	+
quinidine	+
dihydroergotamine	+
ergotamine	+

RISQUE :

Augmentation des concentrations plasmatiques du médicament associé au stiripentol → risque de surdosage dont les conséquences, variables selon la molécule, peuvent être graves

MECANISME D'INTERACTION :

Le mécanisme de cette interaction correspond à l'inhibition enzymatique par le triclabendazole du métabolisme hépatique du médicament associé.

Le triclabendazole est un inhibiteur enzymatique. In vitro, le triclabendazole et son principal métabolite actif le sulfoxide, sont des inhibiteurs des isoenzymes 1A2, 2C9 et/ou 3A4 du cytochrome P450.

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été menée in vivo, et le réel effet inhibiteur du triclabendazole ou de ses métabolites sur ces cytochromes lors d'une administration à l'homme n'est pas établi.

Théoriquement, par cette inhibition enzymatique, il peut ralentir la métabolisation de certains médicaments, lorsqu'elle met en jeu ces cytochromes.

CONSEILS :

Respecter un délai de 24h entre l'arrêt du triclabendazole et la prise du médicament associé et inversement.
--

PRINCIPES ACTIFS :**L'éfavirens :**

Classification : antirétroviraux, inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Spécialité : Liste I

éfavirens : SUSTIVA®

Indication :

Ce médicament est indiqué, en association à d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement des patients adultes et des enfants de trois ans et plus, infectés par le VIH-1.

Il peut également être prescrit à la suite d'une contamination accidentelle au VIH.

INTERACTIONS :

	éfavirens
bépridil	+
cisapride	+
pimozide	+
dihydroergotamine	+
ergotamine	+

RISQUE :

Augmentation des concentrations plasmatiques du médicament associé à l'éfavirens → risque de surdosage dont les conséquences, variables selon la molécule, peuvent être graves.

MECANISME D'INTERACTION :

Le mécanisme de cette interaction correspond à l'inhibition par l'éfavirens du métabolisme hépatique du médicament associé.

Les études in vitro suggèrent que l'éfavirens inhibe les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 du cytochrome P450 [108].

Son activité inhibitrice doit être prise en compte, notamment lorsqu'il est associé à des médicaments à MTE métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 comme :

- le bépridil, le cisapride et le pimozide
- l'ergotamine ou la dihydroergotamine

Ces molécules suivant la même voie métabolique ne sont plus biotransformées : une faible augmentation des concentrations plasmatiques d'une molécule à MTE augmente le risque de toxicité.

Rem : il a été montré que l'éfavirens est également un inducteur enzymatique du cytochrome P450. [74]

CONSEILS :**Patient sous éfavirens :**

- ne pas associer un traitement avec une molécule dont l'association est contre indiqué → trouver une alternative thérapeutique.

Patient débutant une thérapie anti-VIH avec de l'éfavirens :

- s'assurer que le patient ne prend pas comme traitement une molécule dont l'association est contre indiquée. Si c'est le cas, il faut l'arrêter ou la remplacer.

Pour les alternatives possibles se référer à la fiche de la molécule associée.

PRINCIPES ACTIFS :

L'atorvastatine et la simvastatine:

Classification : hypocholestérolémiant et hypotriglycéridémiant, inhibiteur de l'HMG Co-A réductase

Spécialités : Liste I

atorvastatine : TAHOR®	simvastatine : LODALES® ZOCOR®
---------------------------	--------------------------------------

Indications :

Les statines sont indiquées dans les hypercholestérolémies isolées ou associées à une hypertriglycéridémie, en complément d'un régime.

INTERACTIONS :

Inhibiteurs	atorvastatine	simvastatine
kétoconazole	+	+
itraconazole	+	+
antiprotéases		+
clarythromycine		+
érythromycine		+
télithromycine	+	+
stiripentol	+	+

La toxicité musculaire est dose-dépendante et son mécanisme exact n'est pas connu [102]:

- induction d'un blocage des canaux Cl⁻ de la membrane des cellules myoblastiques],
- augmentation de la concentration intracytosolique en ions Ca²⁺ à l'origine d'une diminution de la vitesse de dépolarisation,
- toxicité directe sur le processus de régénération et de croissance des cellules musculaires].

Le risque d'interaction médicamenteuse d'ordre pharmacocinétique n'est pas égal pour toutes les statines :

- la fluvastatine, beaucoup moins lipophile, est surtout métabolisé par l'isoenzyme CYP 2C9
- la pravastatine (molécules hydrophyle) n'est pas métabolisée par le système enzymatique lié au cytochrome P450
- la rosuvastatine semble très peu métabolisée par les différentes isoformes du CYP 450.

Toutes les interactions décrites ne sont pas uniquement expliquées par un effet sur le CYP P450 ; d'autres mécanismes d'interaction notamment l'inhibition de la PGP ou d'autres transporteurs est évoquée.

L'atorvastatine et la simvastatine ont une forte affinité pour la PGP. Les inhibiteurs enzymatiques impliqués dans ces interactions sont parfois des inhibiteurs de la PGP.

RISQUE :

Augmentation des concentrations plasmatiques en statines.

A forte concentration, les statines peuvent entraîner une toxicité musculaire conduisant parfois à des rhabdomyolyses :

"destruction aiguë et fulminante du muscle squelettique engageant le pronostic vital, caractérisée sur le plan biologique par une augmentation des CPK (> 10 N), une myoglobulinémie et une myoglobinurie".

MECANISME D'INTERACTION : [16,35,83,113]

Le mécanisme de cette interaction correspond à l'inhibition enzymatique du métabolisme hépatique de l'atorvastatine ou de la simvastatine par un inhibiteur enzymatique.

La simvastatine et l'atorvastatine (molécules lipophiles) sont principalement métabolisées par les isoenzymes CYP 3A4 du cytochrome P450 du foie et de l'intestin.

L'inhibition enzymatique entraîne une accumulation de ces statines, dont les concentrations plasmatiques s'élèvent considérablement.

ETUDES PHARMACOCINETIQUES :

Télithromycine :

L'association de la télithromycine avec la simvastatine augmente d'environ dix fois les concentrations plasmatiques de la simvastatine et de son métabolite actif, exposant le patient à un risque élevé de rhabdomyolyse. Cette contre-indication a été extrapolée à l'atorvastatine, bien que l'implication du CYP3A4 dans son métabolisme soit moindre qu'avec la simvastatine.

CAS DE PHARMACOVIGILANCE :

Clarythromycine :

Cas rapporté de rhabdomyolyse entraînant la mort par complications lors de l'association de simvastatine à la clarithromycine [60].

CONSEILS

- Si le traitement associé est prévu pour une longue durée, il convient d'utiliser une autre statine (pravastatine, fluvastatine...)
- Si le traitement par l'inhibiteur enzymatique associé est de courte durée, on peut éventuellement interrompre le traitement hypocholestérolémiant pendant la durée du traitement.

18.**Interaction avec la dihydroergotamine et l'ergotamine par inhibition enzymatique****PRINCIPES ACTIFS :****La dihydroergotamine et l'ergotamine:**

Classification : alcaloïde de l'ergot de seigle vasoconstricteur

Spécialités : Liste I

dihydroergotamine : DIERGOSPRAY® IKARAN® SEGLOR® TAMIK®	ergotamine : GYNERGENE CAFEINE®
---	------------------------------------

Indications:

La dihydroergotamine et l'ergotamine sont indiquées dans le traitement de la migraine (traitement de fond et/ou de la crise).

Certaines spécialités à base de dihydroergotamine sont également indiquées dans l'hypotension orthostatique, dans l'amélioration des symptômes liés à l'insuffisance veino-lymphatique.

INTERACTIONS :

<i>Inhibiteurs enzymatiques</i>	ergotamine	dihydroergotamine
macrolides ¹	+	+
antiprotéases	+	+
voriconazole	+	+
stiripentol	+	+
triclabendazole	+	+
diltiazem	+	+

¹sauf spiramycine

RISQUE :

Augmentation des concentrations plasmatiques en dihydroergotamine ou en ergotamine → risque d'ischémie grave pouvant évoluer vers la nécrose, la gangrène des membres inférieurs et la mort.

Le début est caractérisé par un refroidissement et des paresthésies des extrémités ; cette phase est brève et évolue vers des accidents ischémiques aigus dans les territoires fémoraux, avec un angiospasm intense et diffus ; cependant d'autres territoires peuvent être atteints: vaisseaux cérébraux (hémiplégie), myocardique (insuffisance coronaire), linguaux (nécrose linguale) mésentérique et ophtalmique.

MECANISME D'INTERACTION :

Le mécanisme de cette interaction correspond à l'inhibition enzymatique du métabolisme hépatique de l'ergotamine, la dihydroergotamine par un inhibiteur enzymatique des isoenzymes CYP 3A4 du cytochrome P450.

L'ergotamine, la dihydroergotamine sont des médicaments à MTE principalement métabolisés par les isoenzymes CYP 3A4 du cytochrome P450.

CONSEILS :

Arrêt de la dihydroergotamine ou de l'ergotamine en cas d'instauration par un inhibiteur enzymatique.

19.**Interaction avec les immunosuppresseurs par inhibition enzymatique****PRINCIPES ACTIFS :****Les immunosuppresseurs :**

Classification : immunosuppresseurs

Spécialités : Liste I

ciclosporine : NEORAL® SANDIMMUN®	tacrolimus : PROGRAF®	sirolimus : RAPAMUNE®
---	--------------------------	--------------------------

Indications:

La ciclosporine, le tacrolimus et le sirolimus sont des immunosuppresseurs puissants, prescrits notamment en prophylaxie du rejet de greffe après transplantation. Leur spectre d'indication s'est élargi à certaines maladies auto-immunes.

INTERACTIONS :

<i>Inhibiteurs enzymatiques</i>	ciclosporine:	tacrolimus	sirolimus:
kétoconazole		+	+
stiripentol	+	+	+

RISQUE :

Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur avec risque de surdosage : majoration possible des effets indésirables

Les principaux symptômes observés lors d'un surdosage sont une :

- insuffisance rénale
- neuropathie
- cardiomyopathie
- hypertension
- hyperkaliémie

MECANISME D'INTERACTION: [21,57,64,81]

Le mécanisme de cette interaction correspond à l'inhibition enzymatique du métabolisme hépatique et intestinal de l'immunosuppresseur par un inhibiteur enzymatique des isoenzymes CYP 3A4 du cytochrome P450.

Particularité des immunosuppresseurs :

- médicament à marge thérapeutique étroite
- métabolisation intestinale et hépatique par le CYP 3A4
- substrat de la PGP

Le kétoconazole est également un inhibiteur de la PGP.

ETUDE PHARMACOCINETIQUE :

Sirolimus + kétoconazole: [146]

L'administration de doses répétées de kétoconazole modifie de façon significative le taux et le degré d'absorption ainsi que l'exposition au sirolimus comme reflété par les augmentations des C_{max}, T_{max} et ASC du sirolimus respectivement de 4,4 ; 1,4, et 10,9.

CONSEILS :

En cas de traitement par immunosuppresseur :

- utiliser un autre antifongique, de préférence non azolé
- pas de prescription de DIACOMIT®

PRINCIPES ACTIFS :

Les PA, donnant des torsades de pointes, concernés :

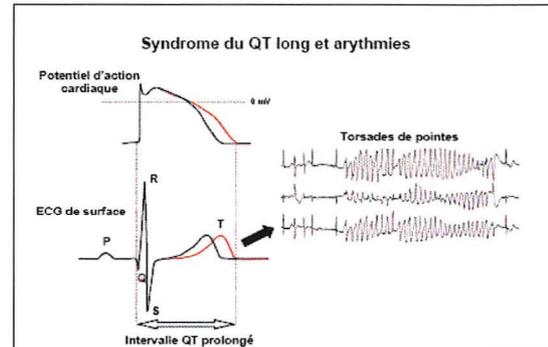
un antiarythmique de classe Ia :	quinidine	QUINIDURULE
un neuroleptique :	pimozide	ORAP®
un stimulant de la motricité gastrique :	cisapride	PREPULSID®
un antagoniste calcique :	bépridil	UNICORDIUM®
un antihistaminique par voie systémique :	mizolastine	MISTALINE® MIZOLLEN®

INTERACTIONS :

Inhibiteurs enzymatiques	cisapride	pimozide	bépridil	mizolastine	quinidine
tous les macrolides ¹	+				
clarythromycine		+	+	+	
télithromycine		+		+	
érythromycine		-	-	-	
josamycine		+			
tous les antifongiques	+	+			
itraconazole			+	+	
kétoconazole			+	+	
voriconazole					+
inhibiteurs des protéases	+	+	+	+	+
stiripentol	+	+	+		+
triclabendazole	+	+			+
efavirens	+	+	+		
dialtizem	+	+			
quinipristine + dalfoprastine	+				

¹sauf spiramycine**RISQUE :**

Augmentation des concentrations plasmatiques du médicament torsadogène → risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, qui peuvent être mortel.



La torsade de pointe (TdP) [149] représente un trouble du rythme cardiaque potentiellement mortel. Elle correspond à un trouble du rythme ventriculaire rapide, souvent spontanément résolutif mais récidivant, et dont la gravité réside dans sa capacité à se transformer en fibrillation ventriculaire, amenant alors à une mort subite par arrêt cardio-circulatoire.

Cliniquement une TdP peut être asymptomatique (si sa durée est brève), entraîner un ou plusieurs malaises lipothymiques, syncopaux ou convulsifs si le trouble du rythme est plus durable et se répète, ou enfin se traduire d'emblée, ou après un ou plusieurs épisodes symptomatiques, par une mort subite.

MECANISME D'INTERACTION : [100,104,149]**1. Inhibition enzymatique du CYP 3A4 :**

Le mécanisme de cette interaction correspond à l'inhibition enzymatique du métabolisme hépatique du médicament torsadogène par un inhibiteur enzymatique des isoenzymes CYP 3A4 du cytochrome P450.

Particularité de ces molécules torsadogènes :

- médicament à marge thérapeutique étroite
- métabolisé par le CYP 3A4 du cytochrome P450
- peut entraîner des torsades de pointes en cas de surdosage

Rappel : La repolarisation des cellules cardiaques dépend essentiellement de la sortie des ions potassiques à travers les canaux potassiques : les 2 principaux sont les canaux I_{KR} et I_{KS} (I pour courant, k pour potassium, r pour rapide et s pour slow). Lorsque les circonstances physiologiques sont normales I_{KR} est le principal courant repolarisant du cœur. I_{KS} constitue une réserve de repolarisation.

Des études électrophysiologiques ont démontré que la majorité des médicaments qui prolongent l'intervalle QT sont des bloqueurs puissants d'un canal I_{KR} .

L'inhibition est susceptible de se traduire par une augmentation de la concentration plasmatique du médicament torsadogène : s'il s'accumule dans la zone cardiaque et qu'il possède une affinité pour le blocage d' I_{KR} , on pourrait observer une prolongation plus importante du potentiel d'action et un risque élevé de TdP.

Une concentration plasmatique élevée du médicament torsadogène est un facteur de risque d'apparition de TdP.

2. Inhibition de la PGP :

Certains inhibiteurs du CYP 3A4 sont également des inhibiteurs de la PGP [1] :

- azithromycine, clarythromycine, érythromycine
- itraconazole, kétoconazole
- indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir

De récentes études suggèrent la présence de PGP, dans la zone cardiaque. Comme le site de blocage d' I_{KR} est intracellulaire, l'inhibition de la PGP pourrait conduire à une augmentation des concentrations intracardiaques du bloqueur d' I_{KR} substrat de la PGP comme la quinidine [1].

3. Synergie additive partielle des bloqueurs d' I_{KR}

Certains macrolides (azithromycine, clarithromycine, érythromycine) et certains antifongiques azolés (fluconazoles, itraconazole, kétoconazole, voriconazole) sont également des bloqueurs d' I_{KR} .

Ceci a laissé croire que l'usage combiné de bloqueurs d' I_{KR} cause une potentialisation des effets des médicaments. Or les données expérimentales n'appuient pas cette hypothèse : il s'agirait d'une addition partielle.

CONSEILS :

Avant l'instauration d'un traitement par l'un de ces médicaments torsadogènes, il faut s'assurer que le patient ne prend pas de traitement inhibiteur contre-indiquant sa prise.

Suivant le cas :

- substitution par un équivalent thérapeutique non torsadogène
- attendre l'arrêt de l'inhibiteur enzymatique (si traitement de courte durée) avant de commencer le traitement par le médicament torsadogène
- modification du traitement initial : substitution par un médicament non inhibiteur enzymatique

Avant l'instauration d'un traitement par un inhibiteur enzymatique, il faut s'assurer que le patient ne prend pas de médicaments torsadogènes contre indiquant.

Suivant le cas :

- substitution par un équivalent thérapeutique non inhibiteur
- arrêt du médicament torsadogène pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique (si traitement de courte durée)
- modification du traitement initial : substitution par un médicament non torsadogène

Cisapride :

Du fait de ses effets indésirables cardiaques, majorés par de nombreuses molécules, le cisapride fait l'objet depuis plusieurs années d'une surveillance.

En France, les modifications du libellé de l'AMM sont intervenues à plusieurs reprises (95, 96, 97). Une restriction de l'indication est intervenue en 2000 puis en 2002.

L'utilisation de Prepulsid® est réservée aux 2 indications suivantes

- Adultes : « *traitement des manifestations aiguës et sévères de la gastroparésie chronique (troubles liés à un retard chronique de l'évacuation de l'estomac) d'origine idiopathique ou diabétique prouvée, après échec des autres traitements* ».
- Enfants et Nourrissons : « *traitement du reflux gastro-œsophagien (régurgitation du contenu acide de l'estomac vers l'œsophage) pathologique prouvé, après échec des autres traitements, chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant de moins de 36 mois.* »

La prescription est réservée à certains spécialistes, et le médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. De plus, PREPULSID® ne pourra être prescrit aux patients que dans le cadre d'un essai clinique ou du programme de suivi de la sécurité d'emploi en pratique médicale courante (PASSREG).

Ces mesures ont notamment pour but de prévenir le risque d'interaction.

Pimozide :

Possibilité de recourir à des antidépresseurs ou des neuroleptiques d'efficacité comparable mais dépourvus de ce risque.

Mizolastine :

Elle est utilisée dans le traitement symptomatique de la rhinoconjonctivite allergique saisonnière ou perannuelle et de l'urticaire.

Si le traitement par l'inhibiteur est de courte durée : possibilité d'interrompre le traitement par mizolastine.

Dans tous les cas, possibilité d'utiliser un autre antihistaminique dépourvu de ce risque.

Quinidine :

Les torsades de pointes sont rares avec les antiarythmiques de classe Ib et Ic. Il faudra préférer une molécule de cette classe.

Bépridil :

Le bépridil est un inhibiteur calcique, antiangoreux indiqué dans le traitement préventif des crises d'angine de poitrine. On peut choisir d'utiliser une autre molécule de cette classe comme le diltiazem.

PRINCIPES ACTIFS :

Le vardénafil :

Classification : inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase de type 5.

Spécialités : Liste I

vardénafil :
LEVITRA®

Indication :

Traitement de la dysfonction érectile

INTERACTIONS :

Le vardénafil est contre indiqué chez les personnes de plus de 75 ans en association avec certains inhibiteurs enzymatiques. Au dessous de cet âge, l'association est déconseillée.

<i>Inhibiteurs enzymatiques</i>	<i>vardénafil :</i>
kétoconazole	+
itraconazole	+
antiprotéases	+

RISQUE :

Augmentation très importante des concentrations plasmatiques en vardénafil avec risque d'augmentation de l'incidence des effets indésirables et notamment risque d'hypotension sévère.

MECANISME D'INTERACTION :

Le mécanisme de cette interaction correspond à l'inhibition enzymatique du métabolisme hépatique du vardénafil par un inhibiteur enzymatique des isoenzymes CYP 3A4 du cytochrome P450.

Le vardénafil est principalement métabolisé par les enzymes hépatiques via l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP), avec la contribution des isoformes CYP 3A5 et CYP 2C.

L'administration concomitante d'un puissant inhibiteur du CYP 3A4, tel que le kétoconazole, l'itraconazole ou les antiprotéases, entraîne une augmentation de la concentration plasmatique du vardénafil.

La contre-indication concerne les sujets de plus de 75 ans pour lesquels la clairance hépatique est souvent diminuée ce qui contribue également au risque d'augmentation des concentrations en vardénafil.

ETUDES PHARMACOCINETIQUES :

L'administration concomitante d'indinavir (800mg trois fois par jour), et de vardénafil (10mg) a entraîné une augmentation de 16 fois l'ASC et de 7 fois la Cmax du vardénafil.

L'administration concomitante de kétoconazole (200mg) et de vardénafil (5mg) a entraîné une augmentation de 10 fois l'ASC et de 4 fois la Cmax du vardénafil.

Bien que des études portant spécifiquement sur les interactions n'aient pas été conduites, on peut s'attendre à ce que l'administration concomitante d'autres puissants inhibiteurs du CYP 3A4 (tels que itraconazole ou autres antiprotéases) induisent une concentration plasmatique en vardénafil comparable à celle induite par le kétoconazole et l'indinavir.

CONSEILS :

Le risque d'interaction médicamenteuse d'ordre pharmacocinétique n'est pas égal pour tous les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.

Le sildénafil (VIAGRA®) ou le tadalafil (CIALIS®) peuvent être associés à ces deux antifongiques ou aux antiprotéases (sauf ritonavir) (association nécessitant des précautions d'emploi.)

Il est contre-indiqué d'associer l'énoxacine
- à la théophylline

PRINCIPES ACTIFS :

L 'énoxacine

Classification : anti-infectieux ; fluoroquinolone.

Spécialités : Liste I

énoxacine : ENOXOR®

Indications :

Elles se limitent aux indications suivantes :

- infections urinaires basses compliquées ou non,
- prostatites à germes sensibles,
- urétrites gonococciques aiguës non compliquées de l'homme

La théophylline :

Classification : antiasthmatique.

Spécialités : Liste I

théophylline DILITRANE® EUPHYLLINE® PNEUMOGEINE® TEDRALAN® THEOSTAT® XANTHIUM®
--

Indications :

La théophylline est actuellement un médicament important du traitement de l'asthme, avec des effets aussi bien préventifs que curatifs de la crise ou même de l'état de mal.

RISQUE :

Risque de surdosage en théophylline.

Les manifestations cliniques de surdosage sont :

- signes digestifs : douleurs épigastriques, nausées, vomissements, hématurie ;
- signes nerveux : insomnie, nervosité, anxiété, irritabilité, céphalées, tremblement des extrémités ; parfois troubles psychiques : désorientation, délire ; convulsions ;
- troubles cardiaques : tachycardie, palpitations, troubles du rythme ventriculaire ;
- déshydratation

MECANISME D'INTERACTION [56,53]:

Le mécanisme de cette interaction correspond à l'inhibition enzymatique du métabolisme hépatique de la théophylline par l'énoxacine qui est un inhibiteur enzymatique des isoenzymes CYP 1A2 du cytochrome P450.

Le CYP 1A2 intervient dans la métabolisation hépatique de la théophylline qui est un médicament à marge thérapeutique étroite : ses concentrations plasmatiques doivent être comprises entre 7 et 15 mg/L chez l'adulte ; les manifestations toxiques apparaissent à partir de 20 mg/ml.

L'administration concomitante d'énoxacine et de théophylline entraîne une augmentation des concentrations en théophylline. Cette interaction est dose-dépendante.

CONSEILS

En cas de traitement par théophylline, utiliser une autre fluoroquinolone.
--

Il est contre-indiqué d'associer le gemfibrozil

- au répaglinide
- à la rosuvastatine à la dose de 40mg

PRINCIPES ACTIFS :

Le gemfibrozil

Classification : hypolipidémiant ; fibraté

Spécialités : Liste I

Indications :

gemfibrozil :
LIPUR®

Certaines hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies.

Le répaglinide :

Classification : hypoglycémiant oral, insulinosécrétagogue

Spécialités : Liste I

Indications :

répaglinide :
NOVONORM®

Le répaglinide est utilisé dans le diabète de type II.

La rosuvastatine (dose de 40 mg) :

Classification : hypocholestérolémiant et hypotriglycéridémiant, inhibiteur de l'HMG CoA réductase ; statine

Spécialités : Liste I

rosuvastatine :
CRESTOR®

Indications :

Certaines hypercholestérolémies ou dyslipidémies mixtes (type IIb).

RISQUE :

- L'association gemfibrozil- répaglinide peut conduire à une augmentation significative de l'action thérapeutique du répaglinide avec pour conséquence un risque accru d'accident hypoglycémique sévère, voire de coma.

- L'association gemfibrozil-rosuvastatine peut conduire à une augmentation significative des concentrations en rosvastatine avec pour conséquence un risque accru d'effets indésirables musculaires, voire de rhabdomyolyse.

MECANISME D'INTERACTION : [51,110]

Propre au répaglinide :

Inhibition enzymatique du CYP 2C8 :

Le mécanisme de cette interaction correspond à l'inhibition de l'activité enzymatique du CYP 2C8 (et peut être 2C9), du cytochrome P450 par le gemfibrozil.

L'isoenzyme CYP 2C8 est largement impliqué dans le métabolisme du répaglinide.

Mais selon une étude récente, le gemfibrozil serait un inhibiteur modéré du CYP2C8 : l'inhibition enzymatique du CYP2C8 par le gemfibrozil ne pourrait à elle seule expliquer ces interactions.

Propre au répaglinide :

Addition d'effets indésirables (concentration-dépendants)

La rosuvastatine et le gemfibrozil ont une toxicité musculaire propre. Le risque musculaire à type de rhabdomyolyse est majoré en cas d'association.

Communs au répaglinide et à la rosuvastatine

Inhibition des OATP2 :

Un effet sur les systèmes actifs de transport a été proposé, en particulier sur le peptide de transport des anions organiques (OATP2 [organic anion transporting polypeptide de type 2]) qui est exprimé au niveau du foie.

Le gemfibrozil aurait un effet inhibiteur puissant sur ce système OATP2 qui intervient notamment dans la capture de statines par les hépatocytes

ETUDES PHARMACOCINETIQUES :

Gemfibrozil-répaglinide :

Dans une étude réalisée chez le volontaire sain, la demi-vie d'élimination plasmatique du répaglinide en présence de gemfibrozil est passée de 1,3h à 3,7h et sa concentration plasmatique, évaluée à partir de l'ASC, a été multipliée par huit. [77]

Gemfibrozil-rovustatine :

Dans une étude réalisée chez le volontaire sain, l'ASC des concentrations plasmatiques de cérvastatine en présence de gemfibrozil est azugmentée de 559%, le taux pouvant être chez certains individus multipliés par dix. [7]

Cette interaction pourrait exister également pour l'association rovustatine-gemfibrozil avec des ASC de la statine majorée de 188%. [97]

CAS DE PHARMACOVIGI LANCE :

Au plan mondial, les données de pharmacovigilance mettent en évidence 5 cas graves d'hypoglycémie sous repaglinide et gemfibrozil (2 cas français et 3 cas aux Etats-Unis) [144].

CONSEILS :

Une contre-indication a été retenue, compte tenu du risque, d'une part, et de l'existence d'alternatives thérapeutiques d'autre part.

Traitement du diabète :

Les patients traités par répaglinide ne doivent pas commencer un traitement par gemfibrozil.

Les patients sous gemfibrozil doivent cesser ce médicament avant de commencer un traitement par repaglinide.

Ils peuvent utiliser un autre fibraté tel que le fénofibrate ou le bezafibrate car contrairement au gemfibrozil ils ne modifient pas la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique du répaglinide. [50]

Traitement d'une dyslipidémie :

L'association d'un fibraté et d'une statine, autre que la rovustatine à 40mg, est déconseillée. Elle ne doit être envisagée que dans le cas de pathologie très sévère avec une surveillance clinique et biologique rapprochées. Il sera alors possible d'utiliser l'association gemfibrozil-fluvastatine pour laquelle il n'existe pas d'interaction pharmacocinétique.

Il est contre-indiqué d'associer le miconazole par voie générale ou buccale

- aux sulfamides hypoglycémiant
- aux anticoagulants oraux

PRINCIPES ACTIFS :

Le miconazole :

Classification : antifongique azolé

Spécialités : Liste I

miconazole : DAKTARIN® gel buccal

Arrêt de commercialisation du DAKTARIN comprimé en 2003.

Indications :

Traitement des mycoses de la cavité buccale.

Les sulfamides hypoglycémiant :

Classification : antidiabétiques oraux

Spécialités : Liste I

carbutamide : GLUCIDORAL®	glibenclamide : DAONIL®	glimépiride: AMAREL®
glibornuride: GLUTRIL®	EUGLUCAN®	glipizide : GLIBENESE®
gliclazide: DIAMICRON®	GLUCOVANCE®*	MINIDIAB®
	HEMIDAONIL®	OZIDIA®

Le chlorpropamide n'est plus commercialisé depuis 1998.
Pas de spécialité pour le tolbutamide.

Indications :

Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique.

Les anticoagulants oraux :

Classification : antivitamines K (AVK)

Spécialités : Liste I

acénocoumarol: SINTRON® MINI-SINTRON®	fluidione: PREVISCAN®	warfarine: COUMADINE®
---	--------------------------	--------------------------

Phénindione et thiocloamarol : arrêt de commercialisation.

Indications :

Ils ont pour indications principales :

- la prévention des complications thromboemboliques en cardiologie
- la prévention des récurrences d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine
- le traitement de la maladie veineuse thromboembolique

RISQUE :

Miconazole + sulfamides hypoglycémiant:

- augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma.

Miconazole + anticoagulants oraux:

- augmentation du risque hémorragique encouru : des cas d'hémorragies graves et imprévisibles ont été rapportées. [10,80,99]

MECANISME D'INTERACTION

L'absorption du miconazole en gel oral par une muqueuse buccale enflammée ou par le tube digestif après déglutition peut s'avérer suffisante pour permettre des effets systémiques. [65]

Miconazole + sulfamides hypoglycémiant:

Inhibition du métabolisme hépatique

Les sulfamides hypoglycémiant sont des substrats de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450. Leur principal effet indésirable est le risque d'hypoglycémie.

En cas de coadministration avec le miconazole, inhibiteur enzymatique de ce CYP], leur métabolisation est inhibée, ce qui entraîne une augmentation de leur concentration plasmatique et donc du risque d'hypoglycémie.

Miconazole + anticoagulants oraux:

1. Inhibition du métabolisme hépatique de l'AVK

Le métabolisme des AVK est principalement hépatique et le CYP2C9 est l'enzyme majoritairement responsable de leur élimination, en particulier pour les dérivés coumariniques (warfarine, acénocoumarol) [88]

Le miconazole est un inhibiteur enzymatique d'un certain nombre de CYP dont le CYP 2C9.

2. Modification de la synthèse de vitamine K

L'effet topique du miconazole sur la flore intestinale et sur la production bactérienne de vitamine K pourrait également potentialiser l'action anticoagulante des AVK. [99]

CONSEILS

Choisir un autre antifongique.

Il est contre-indiqué d'associer la fluoxétine, la paroxétine au métoprolol utilisé dans l'insuffisance cardiaque.

PRINCIPES ACTIFS :

La fluoxétine et la paroxétine :

Classification : antidépresseur, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

Spécialités : Liste I

fluoxétine : PROZAC®	paroxétine : DEROXAT®
-------------------------	--------------------------

Indications :

Etat dépressif, troubles obsessionnels compulsifs...

Le métoprolol :

Classification : bêtabloquant

Spécialités : Liste I

métoprolol : LOGIMAX® SELOZOK®

Rem : SELOKEN®, LOGROTON® et LOPRESSOR® n'ont pas l'indication AMM dans l'insuffisance cardiaque.

Indication :

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère, modérée et sévère (fraction d'éjection $\leq 35\%$), en association avec le traitement conventionnel.

Intérêt des bêtabloquants dans cette indication : ils antagonisent les effets délétères cardiaques directs et indirects des catécholamines.

Administration à des doses progressivement croissante.

RISQUE :

Augmentation des concentrations plasmatiques du métoprolol → risque de majoration de son activité et de ses effets indésirables, avec notamment bradycardie excessive.

MECANISME D'INTERACTION :

Le mécanisme de cette interaction correspond à une inhibition enzymatique du métabolisme hépatique du métoprolol (à MTE -dans cette indication- et métabolisé par l'isoenzyme CYP 2D6) par la fluoxétine ou la paroxétine (inhibiteurs enzymatiques du CYP 2D6 du cytochrome P450).

Remarque :

Le métoprolol, quand il est utilisé dans l'insuffisance cardiaque, a une MTE : les augmentations de la dose doivent être prudentes et progressives faute de quoi le patient risque une décompensation cardiaque.

Une inhibition de son métabolisme hépatique, fortement dépendant du CYP2D6, peut entraîner un surdosage relatif.

La paroxétine inhibe le CYP 2D6 via la formation d'un intermédiaire métabolique complexe.

CONSEILS :

Patient sous fluoxétine ou paroxétine :

En cas d'instauration d'un traitement de l'insuffisance cardiaque par un bêtabloquant, ne pas utiliser le métoprolol : le carvedilol, le bisoprolol et le nébivolol ont également l'AMM dans cette indication.

Patient traité par métoprolol pour une insuffisance cardiaque:

En cas d'instauration d'un traitement antidépresseur, ne pas utiliser la fluoxétine ou la paroxétine : nombreuses alternatives dont d'autres ISRS (fluvoxamine, sertraline, citalopram).

Il est contre-indiqué d'associer la cimétidine, utilisée à des doses supérieures ou égales à 800 mg/jour, au carvedilol.

PRINCIPES ACTIFS :

La cimétidine

Classification : antisécrétoire, antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine.

Spécialités :

cimétidine :
STOMEDINE®
TAGAMET®

TAGAMET® : liste II
STOMEDINE® : non listé

Indications :

- ulcère gastrique ou duodéal évolutif de l'adulte,
- traitement de l'œsophagite secondaire au RGO,
- syndrome de Zollinger-Ellison.

Le carvedilol :

Classification : Alpha et bêtabloquant

Spécialités : Liste I

carvedilol :
KREDEX®

Indications :

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère, modérée et sévère en association avec le traitement conventionnel comportant inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique et, le plus souvent, digitalique.

RISQUE :

Augmentation des concentrations du carvedilol pouvant être préjudiciables dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque.

MECANISME D'INTERACTION :

Le mécanisme de cette interaction correspond à l'inhibition du métabolisme hépatique du carvedilol par la cimétidine.

La cimétidine est un inhibiteur non spécifique du CYP 450. Il est probable que les voies métaboliques du carvedilol ne soient pas univoques : le CYP 2D6 aurait un rôle prépondérant dans la métabolisation du carvedilol.

ETUDES PHARMACOCINETIQUES :

Augmentation de 30% de l'AUC du carvedilol en cas d'association avec la cimétidine.

CONSEILS :

Utiliser un autre antihistaminique H2 moins inhibiteur enzymatique tel que la ranitidine ou la famotidine.

Il est contre-indiqué d'associer la ciclosporine à la rosuvastatine.

PRINCIPES ACTIFS :

La ciclosporine :

Classification : Immunosuppresseur

Spécialités : liste I

ciclosporine :
NEORAL® SANDIMMUN®

Indications :

La ciclosporine est indiquée en prévention et en traitement du rejet du greffon lors des transplantations d'organes, des allogreffes de moelle osseuse et des greffes de tissus.

Elle permet aussi de traiter les formes sévères de certaines maladies dysimmunitaires.

La rosuvastatine :

Classification : Inhibiteur de l'HMG CoA réductase

Spécialités : liste I

rosuvastatine :
CRESTOR®

Indications :

Certaines hypercholestérolémies ou dyslipidémies mixtes (type IIb).

RISQUE :

Risque majoré d'effets indésirables (concentration dépendante) à type de rhabdomyolyse ou de néphrotoxicité.

MECANISME D'INTERACTION

- Diminution du métabolisme de la rosuvastatine.

Selon le RCP du CRESTOR®, l'administration concomitante de ciclosporine et de rosuvastatine ne modifie pas les concentrations plasmatiques de la ciclosporine [141].

Pourtant dans la mise à jour des interactions médicamenteuses de décembre 2004, l'AFFSAPS indique que la « la ciclosporine entraîne un doublement des concentrations de l'hypolipémiant. »[2]

La rosuvastatine ayant une marge thérapeutique étroite et exposant à un risque musculaire et rénal imprévisible, cette association est contre-indiquée.

ETUDES PHARMACOCINETIQUES :

Lors de l'administration concomitante de rovuastatine et de ciclosporine les valeurs de l'aire sous la courbe de la rovuastatine sont en moyenne 7 fois plus élevées que celle observées chez le volontaire sain [141].

CONSEILS :

Utiliser une autre statine.

Il est contre-indiqué d'associer
- l'allopurinol à l'azathioprine.

PRINCIPES ACTIFS :

L'allopurinol :

Classification : Inhibiteur de la synthèse d'acide urique

Spécialité : Liste I

allopurinol :
ZYLORIC®

Indications :

Il est utilisé entre autres dans le traitement : des hyperuricémies symptomatiques, de la goutte, de la lithiase urique...

L'azathioprine :

Classification : Immunodépresseur

Spécialité : Liste I

azathioprine :
IMUREL®

Indications :

- traitement de la prévention de rejet de greffes
- traitement de maladies auto-immunes
- traitement et prévention des poussées aiguës de maladies inflammatoires cryptogéniques de l'intestin telles que la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique...

RISQUE :

Surdosage en azathioprine avec risque d'insuffisance médullaire aux conséquences éventuellement graves : anémie, infections...

Le premier effet indésirable de l'azathioprine est la toxicité médullaire dose-dépendante : cette toxicité est principalement caractérisée par une leucopénie et une thrombopénie, avec une évolution possible en pancytopenie.

MECANISME D'INTERACTION :

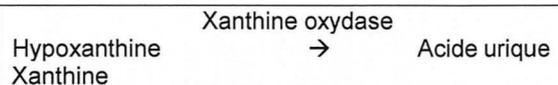
Le mécanisme de cette interaction correspond au surdosage de l'azathioprine dont le catabolisme hépatique est diminué par l'allopurinol.

Pour en comprendre le mécanisme, il faut revenir sur le mécanisme d'action de l'allopurinol et le métabolisme de l'azathioprine.

Mécanisme d'action de l'allopurinol :

L'allopurinol est un uricofréinateur : il empêche la formation d'acide urique.

Il intervient dans le catabolisme des bases puriques en inhibant la xanthine oxydase :



A faible concentration, il est à la fois un substrat et un inhibiteur compétitif de la xanthine oxydase. Il est transformé en alloxanthine ou oxypurinol, qui est lui-même un inhibiteur non-compétitif de la xanthine oxydase.

A forte concentration, il devient un inhibiteur non compétitif.

Sous l'action de l'allopurinol, il y a diminution de la synthèse d'acide urique et augmentation des concentrations d'hypoxanthine et de xanthine.

Cette diminution de la concentration en acide urique dans les tissus évite son dépôt sous forme de cristaux, à l'origine des crises de goutte.

L'hypoxanthine et la xanthine, beaucoup plus solubles que l'acide urique, sont éliminées dans les urines.

Métabolisme de l'azathioprine : [98,106]

L'azathioprine est une prodrogue rapidement transformée dans le tube digestif de façon non-enzymatique en 6-mercaptopurine. Sa biodisponibilité n'est que de l'ordre de 50%.

La biotransformation de la 6-mercaptopurine s'effectue selon 3 voies principales :

1. la voie conduisant aux 6-thioguanine nucléotides (6TGn)

La 6-MP est transformée en 6-TGn, par la voie enzymatique de synthèse des nucléotides purinergiques. La première étape de cette transformation est sous la dépendance de l'hypoxanthine-guanine-phosphoryl-transférase (HGPRT).

Les thionucléotides formés sont des analogues soufrés des mono, di et tri phosphate-guanosine (GMP, GDP et GTP) intervenant dans la synthèse des acides nucléiques. Ces 6-TGn perturbent l'incorporation des nucléotides normaux constituant l'ARN et l'ADN et par voie de conséquence, interfèrent avec la multiplication des cellules ayant un cycle de renouvellement élevé.

2. la voie conduisant à l'acide thiourique :

C'est la voie majoritaire : plus de 80% de la 6MP résorbée par l'organisme est transformée en acide thiourique par la xanthine oxydase présente dans de nombreux organes en particulier intestin, foie, reins, leucocytes,...

L'acide thiourique est éliminé dans les urines.

3. la voie conduisant à la 6 méthylmercaptopurine

La 6-MP est méthylée en position 6 par la thiopurine-méthyl-transférase (TPMT) avec production de 6-méthyl-mercaptopurine et de 6-méthyl-TIMP qui est un puissant inhibiteur de l'aminophosphoribosyl transférase : enzyme catalysant le premier stade de la voie de synthèse de novo des purines.

La TPMT est l'objet d'un polymorphisme génétique [13,14]

Conclusion :

L'allopurinol en bloquant la xanthine oxydase favorise la voie conduisant aux 6TGn or la myélotoxicité semble liée à des taux trop élevés en 6-thioguanine nucléotides (6-TGn) notamment chez les patients déficients en TPMT [25]

CONSEILS :

BARDIN T. [8] propose que l'on utilise, chez les greffés d'organe sous azathioprine le mycophénolate mofétil à la place des inhibiteurs hyperuricémiant de la calcineurine. Il propose également de remplacer l'azathioprine par le mycophénolate mofétil, ce qui permet alors d'utiliser l'allopurinol sans danger.

Il est contre-indiqué d'associer le méthotrexate :

- quelle que soit sa posologie :
 - à la phénylbutazone y compris sous forme locale
 - au probénécide
 - à la triméthoprim
- à une dose supérieure à 20 mg par semaine :
 - à l'aspirine utilisée à dose antalgique, antipyrétique ou anti-inflammatoire.

PRINCIPES ACTIFS :

Le méthotrexate :

Classification : antimétabolites : antifolates

Spécialités : Liste I

méthotrexate :
LEDERTREXATE®
NOVATREX®

Indications :

- en cancérologie : traitement de certains carcinome, lymphomes, leucémie...
- en rhumatologie : traitement de la polyarthrite rhumatoïde...
- en dermatologie : prise en charge de certains psoriasis...

Les médicaments associés :

Spécialités :

phénylbutazone :	BUTAZOLIDINE® DEXTARINE-PHENYL-BUTAZONE®	AINS
probénécide :	BENEMIDE®	Uricosurique
triméthoprim :	BACTRIM®*	Antibiotique
aspirine	ASPIRINE UPSA® ASPRO® ASPEGIC® ...	Anti-inflammatoire Antalgique Antipyrétique

RISQUE :

Augmentation des signes de toxicité aiguë du méthotrexate avec des répercussions :

- *hématologiques* : leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose
- *digestives* : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales
- *rénales* : nécrose des tubes contournés rénaux

Les effets indésirables du méthotrexate sont dose-dépendant.

MECANISME D'INTERACTION

1. Déplacement du méthotrexate de ses sites de liaison sur les protéines plasmatiques

La phénylbutazone, le probénécide, l'aspirine et des sulfamides ou apparentés (triméthoprim-sulfaméthoxazole) sont des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques. Ils peuvent ainsi entraîner une augmentation des taux de méthotrexate libre biologiquement actif.

2. Diminution de l'élimination rénale :

Le méthotrexate est éliminé à 80% sous forme inchangés dans les urines.

Les médicaments qui interfèrent avec l'élimination rénale du méthotrexate augmentent sa demi-vie plasmatique et entraînent une accumulation du méthotrexate.

L'acide salicylique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens en général (phénylbutazone), le probénécide et la triméthoprim diminuent la sécrétion tubulaire du méthotrexate de façon compétitive et augmentent ainsi sa toxicité.

3. Additivité de la toxicité hématologique :

Tout comme le méthotrexate, la triméthoprim peut inhiber la dihydrofolate réductase : inhibition additive.

Même si elle possède une faible affinité à l'égard de la dihydrofolate réductase humaine, elle peut renforcer les effets indésirables hématologiques du méthotrexate.

CAS DE PHARMACOVIGILANCE:

Cas de pancytopenie au cours d'un traitement d'une polyarthrite rhumatoïde par méthotrexate après administration de triméthoprim-sulfaméthoxazole [102] ou de probénécide [9].

CONSEILS :

Afin d'éviter la coprescription d'un médicament contre-indiqué chez les patients traités par méthotrexate, il existe des alternatives possibles ;

- à la phénylbutazone, à l'aspirine à dose anti-inflammatoire :
→ Remplacer par un autre AINS
- à l'aspirine à dose antalgique ou antipyrétique :
→ Remplacer par du paracétamol
- au probénécide :
→ On peut utiliser comme traitement hypo-uricémiant un inhibiteur de l'uricosynthèse tel que l'allopurinol.
- au triméthoprim :
→ Rechercher un autre antibiotique pour laquelle la souche bactérienne est sensible.

Il est contre-indiqué d'associer :

- le pimozide à la sertraline

PRINCIPES ACTIFS :

Le pimozide :

Classification : antipsychotique, neuroleptique

Spécialités : Liste I

Indications :

pimozide :
ORAP®

Il est indiqué dans :

- le syndrome psychotique chronique de type déficitaire
- les états d'agressivité et comportements automutilateurs

La sertraline :

Classification : antidépresseur, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.

Spécialités : Liste I

sertraline :
ZOLOFT®

Indications :

Elle est indiquée :

- dans les épisodes dépressifs majeurs
- dans les troubles obsessionnels compulsifs

RISQUE :

Augmentation des concentrations sanguines de pimozide pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT, des arythmies graves, y compris des torsades de pointes.

MECANISME D'INTERACTION :

On ne connaît pas le mécanisme de cette interaction.

ETUDES PHARMACOCINETIQUES : [2,159]

Cette contre-indication découle de résultats obtenus lors d'un essai clinique intitulé : "Essai sans insu de phase 1, visant à déterminer les interactions possibles entre la sertraline et le cisapride ou le pimozide chez des sujets sains de sexe masculin et de sexe féminin"

Lors d'un essai comparatif auprès de sujets recevant quotidiennement 200 mg de sertraline, l'équilibre de celui-ci ayant été atteint, l'administration d'une dose unique de pimozide (2 mg) s'est accompagnée d'une hausse moyenne d'environ 40 % de l'ASC et de la C_{max} du pimozide par rapport à la normale. Cette hausse n'a pas été associée à des effets d'importance clinique sur l'intervalle QT; toutefois, l'essai n'était pas conçu pour étudier les effets pharmacodynamiques de façon optimale.

On ignore pour l'instant les effets de l'administration concomitante de sertraline et d'une dose de pimozide supérieure à 2 mg sur l'intervalle QT et les paramètres pharmacocinétiques, aucun essai n'ayant porté sur la dose maximale recommandée de pimozide (12 mg).

Etant donné que cette interaction est survenue avec une faible dose de pimozide et que ce dernier a un indice thérapeutique étroit, l'administration concomitante de ZOLOFT (chlorhydrate de sertraline) et de pimozide est contre-indiquée.

CONSEILS :

Possibilité de recourir à des antidépresseurs ou des neuroleptiques d'efficacité comparable mais dépourvus de ce risque.

Il est contre-indiqué d'associer entre eux
- les aminosides en cas d'administration simultanée.

PRINCIPES ACTIFS :

Les aminosides :

Classification : Anti-infectieux : antibiotiques antibactériens

Spécialités : par voie parentérale Liste I

amikacine : AMIKLIN® (RH)	spectinomycine: TROBICINE®
gentamicine : GENTALLINE®	streptomycine : STREPTOMYCINE® (RH)
isépamicine : ISEPALLINE® (RH)	tobramycine : NEBCINE
nétilmicine NETROMICINE®	

dibekacine : non commercialisée en France
kanamycine : arrêt de commercialisation en 1988

Indications :

Les aminosides sont généralement réservés aux infections sévères en particulier nosocomiales.
La streptomycine a une action antituberculeuse.
La spectinomycine est réservée au traitement de la gonococcie.

RISQUE :

En cas d'administration simultanée, risque accru de néphrotoxicité et d'ototoxicité.

L'ototoxicité :

Les symptômes sont l'atteinte cochléaire qui provoque des surdités bilatérales symétriques, et l'atteinte vestibulaire, laquelle provoque des vertiges et troubles de l'équilibre qui se traduisent par une sensation d'instabilité.

L'ototoxicité des aminosides est cumulative et irréversible.

La néphrotoxicité :

Il s'agit d'une néphropathie tubulaire se traduisant par l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë dont l'évolution est en générale favorable.

MECANISME D'INTERACTION :

Addition des effets indésirables, entraînant une importante accumulation des aminosides au niveau du rein, de l'endolymphe et la périlymphe de l'oreille externe.

Les mécanismes de toxicité sont discutés.
[1,20,18,90]

CONSEILS :

A ce jour, aucun aminoside n'apparaît dénué de risque oto et néphrotoxiques. [150]

Il est illogique d'associer deux aminosides entre eux.

L'utilisation extra-hospitalière des aminosides devrait être limitée en raison des inconvénients suivants [150]

- marge thérapeutique très étroite
- néphrotoxicité et ototoxicité
- nécessité de monitoring des taux sériques
- absence d'activité sur streptocoque, pneumocoque...

Il est contre-indiqué d'associer
- les cyclines et les rétinoïdes utilisés par voie générale

PRINCIPES ACTIFS :

Les cyclines:

Classification : anti-infectieux : antibiotique

Spécialités : Liste I

doxycycline : DOXYGRAM® SPANOR GE TOLEXINE GE VIBRAMYCINE®	lymécycline : TETRALYSAL® métylencycline : LYSOCLINE® PHYSIOMYCINE®	minocycline : MESTACINE® MINOLIS GE MYNOCYNE® ZACNAN GE
--	---	---

Indications :

En 1^{ère} intention : brucellose, acné, IST à chlamydia et uréaplasma, fièvre Q, fièvre boutonneuse méditerranéenne.

Indications possibles : maladie de Lyme, infection après morsure animal, prophylaxie anti-palustre.

Les rétinoïdes:

Classification : anti-acnéique par voie systémique

Spécialités : Liste I

acitrétine: SORIATANE®	isotrétinoïde: CURACNE GE PROCUTA GE ROACCUTANE®
---------------------------	---

Indications :

L'acitrétine est indiquée dans le traitement :

- des dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation (ichtyoses graves, maladie de Darier...)
- des formes sévères de psoriasis et de lichen-plan

L'isotrétinoïde est indiquée dans le traitement :

- de l'acné sévère
- de l'acné ayant résisté à un traitement classique d'au moins trois mois.

RISQUE :

Hypertension intracrânienne

La « pseudotumor cerebri » (PTC) est un syndrome de l'hypertension intracrânienne caractérisé par des maux de tête et des manifestations visuelles. Le risque majeur étant une perte de la vue irréversible. [40]

MECANISME D'INTERACTION :

Addition des effets indésirables

Les cyclines et les rétinoïdes ont pour effets indésirables communs l'hypertension intracrânienne. Cet effet indésirable bien que rare est bien documenté pour chacune des classes [19,38-41].

CONSEILS :

Traitement de l'acné :

Il est nécessaire de ne prescrire le rétinoïde qu'après arrêt strict du traitement par cycline.

Patient sous rétinoïdes :

Un patient sous rétinoïde, prescrit par un dermatologue, peut se voir prescrire une cycline par un autre médecin pour une infection. Il faudra alors contacter le médecin :

- changement de classe de l'antibiotique
- arrêt du rétinoïde pendant le traitement par cycline

Il est contre-indiqué d'associer

- deux fibrates entre eux
- un fibrate à la rosuvastatine à des doses \geq 40 mg

PRINCIPES ACTIFS :

Les fibrates :

Classification : hypolipidémiant : fibrate

Spécialités : Liste I

bézafibrate : BEFIZAL®	clofibrate : LIPAVLON®	fénofibrate : FEGENOR®
ciprofibrate : LIPANOR®	gemfibrozil : LIPUR®	FENOX® LIPANTHYL® SECALIP®

Indications :

- Hypercholestérolémies de type I a
- Hyperglycériidémies endogènes isolés (type IV) ou associées à une hypercholestérolémie (type Ib et III)

La rosuvastatine :

Classification : hypocholestérolémiant et hypotriglycéridémiant, inhibiteur de l'HMG CoA réductase ; statine

Spécialités : Liste I

rosuvastatine : CRESTOR®

Indications :

Certaines hypercholestérolémies ou dyslipidémies mixtes (type IIb)

RISQUE :

Fibrates + fibrates :

Risque majoré d'effets indésirables musculaires à type de rhabdomyolyse et antagonisme pharmacodynamique entre les deux molécules.

Fibrates + rosuvastatine :

La dose de 40mg de rosuvastatine est contre-indiquée chez les patients présentant des facteurs prédisposants de myopathie, rhabdomyolyse.

Ces facteurs incluent l'association aux fibrates → majoration du risque d'atteinte musculaire, voire rhabdomyolyse.

MECANISME D'INTERACTION :

1. Addition des effets indésirables :

Association de 2 molécules possédant le même profil de toxicité (risque dose-dépendant).

2. Antagonisme compétitif :

Lors de l'association de 2 fibrates.

Remarque : cas particulier du gemfibrozil qui inhibe également le métabolisme enzymatique de la rosuvastatine.

CONSEILS :

Association de deux fibrates :

Cette association eux est illogique sur le plan de la conduite du traitement hypolipémiant.

Cette contre-indication est explicitement reprise dans les recommandations sur la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique publiées par l'AFSSAPS [].

Association fibrate et statine :

L'association d'un fibrate et d'une statine, autre que la rosuvastatine à 40mg, est déconseillée.

Elle ne doit être envisagée que dans le cas de pathologie très sévère avec une surveillance clinique et biologique rapprochées.

Il est contre-indiqué d'associer
- le busulfan à la thioguanine.

PRINCIPES ACTIFS :

Le busulfan :

Classification : cytotoxique alkylant, alkylsulfonates.

Spécialités : Liste I

busulfan : BULSILVEX® (RH) MYLERAN®

Indications :

Le busulfan est indiqué dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique en cas d'échec ou de contre-indication aux autres traitements, ainsi que pour la préparation à la transplantation de cellules souches hématopoïétique.

La thioguanine :

Classification : antinéoplasique et immunomodulateur

Spécialités : Liste I

thioguanine : LANVIS® (RH)

Indication :

Traitement d'entretien des leucémies aiguës myéloïdes.

RISQUE :

Aggravation des effets indésirables pulmonaires du busulfan et toxicité hépatique sévère (hypertension portale, varices œsophagiennes).

MECANISME D'INTERACTION :

1. Probable addition des effets indésirables pulmonaires

Le busulfan a une toxicité pulmonaire certaine [24,26]. Il peut entraîner une fibrose interstitielle diffuse se manifestant par une insuffisance respiratoire progressive et irréversible.

2. Le mécanisme à l'origine de la toxicité hépatique sévère n'est pas connu.

CAS DE PHARMACOVIGILANCE :

Etude 1 : [119]

Lors d'une étude, 330 patients atteints de leucémie myéloïde chronique, ont reçu l'association busulfan - thioguanine :
- 12 d'entre eux ont eu une hypertension portale et des varices œsophagiennes associées à des tests hépatiques anormaux.

La durée du traitement avant l'apparition des varices œsophagiennes a été de 6 à 45 mois.

Etude 2 : [52]

Lors de cette étude, 5 patients recevant l'association busulphan-thioguanine en continu, pour le traitement d'une leucémie myéloïde chronique, ont eu des varices œsophagiennes :

- 3 ont présentés des hémorragies gastro-intestinales et 1 patient est mort.
- pour les 2 autres les varices ont été découvertes à l'endoscopie.

Dans les 2 études, lorsqu'une biopsie du foie a été faite, elle a mis en évidence une hyperplasie nodulaire dégénérative (HNR).

→ l'association busulphan-thioguanine est susceptible d'entraîner un développement de HNR, avec hypertension portale et varices œsophagiennes.

CONSEILS :

Absence d'intérêt de cette association dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique. [148]
--

Remarque :

Après ré-analyse du dossier, le groupe d'intérêt économique-système d'information sur les produits de santé (gie SIPS), en relation avec le groupe de travail « Interactions médicamenteuses » de l'AFSSaPS, informe que la contre-indication actuellement retenue entre la thioguanine et le busulfan semble excessive car ni le risque d'aggravation des effets indésirables pulmonaires du busulfan ni la majoration du risque d'hépatotoxicité ne sont correctement démontrés dans le cadre de cette association.[148]

Il est contre-indiqué d'associer

- les dérivés nitrés ou apparentés, quelle que soit leur forme, aux inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V.

PRINCIPES ACTIFS :

Les dérivés nitrés et apparentés :

Spécialités : liste I

dinitrate d'isosorbide: RISORDAN® ISOCARD® LANGORAN® isosorbide: MONICOR®	linsidomine: CORVASAL® molsidomine: CORVASAL® MOLSIDIREX® nicorandil: IKOREL® ADANCOR®	trinitrine: LENITRAL® NATISPRAY® CORDIPATCH® DIAFUSOR® DICOTRINE® NITRIDERM® TRINIPATCH®
---	---	---

Indications :

Ils ont pour indications principales :

- l'insuffisance coronaire avec angor d'effort ou spontané
- l'insuffisance coronaire aiguë
- certaines insuffisances cardiaques

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 :

Classification : médicaments utilisés dans la dysfonction érectile

Spécialités : Liste I

sildénafil: VIAGRA®	tadalafil: CIALIS®	vardénafil: LEVITRA®
------------------------	-----------------------	-------------------------

Indication :

- traitement de la dysfonction érectile

RISQUE :

Risque d'hypotension importante pouvant aggraver l'état d'ischémie myocardique et provoquer notamment un accident coronarien.

MECANISME D'INTERACTION :

Effet synergique : effets conjugués des dérivés nitrés et des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V sur la voie monoxyde d'azote / GMPc.

Les dérivés nitrés ou apparentés sont des molécules libérant du monoxyde d'azote (NO). Ce NO stimule directement la guanylate cyclase et augmente ainsi la formation de GMPc.

Cet effet NO-mimétique peut être également obtenu par une inhibition des phosphodiesterases qui inactivent le GMPc formé. L'inhibition de cette inactivation entraîne une élévation de la concentration de GMPc.

Augmentation du GMPc → risque de vasodilatation majeure pouvant provoquer chute de pression artérielle et syncope.

ETUDES PHARMACOCINETIQUES :

Sildénafil [93, 111,112] :

Plusieurs études ont démontré cliniquement que l'association du sildénafil aux dérivés nitrés renforce leurs effets hypertenseur.

Tadalafil [54,120] :

Lors des essais cliniques, il a été démontré que le tadalafil potentialisait l'effet hypotenseur des dérivés nitrés.

Les résultats d'une étude clinique réalisée chez 150 patients, ayant reçu des doses quotidiennes de 20 mg de tadalafil pendant 7 jours et 0.4 mg de trinitrine sublinguale à des moments variés, ont montré que cette interaction a duré plus de 24h et n'était plus détectable 48 heures après la dernière prise de tadalafil.

Vardénafil :

Au cours d'une étude chez 18 volontaires sains de sexe masculins, il n'a pas été observé de potentialisation de l'effet hypotenseur de la nitroglycérine par voie sublinguale (0.4 mg) en association avec le vardénafil (10mg) administré, à des intervalles de temps variables (de 1h à 24h), avant la dose de nitroglycérine.

Toutefois, on ne dispose d'aucune information sur la possible potentialisation par le vardénafil de l'effet hypotenseur des dérivés nitrés.

CAS DE PHARMACOVIGILANCE : [78]

Le centre régional de pharmacovigilance de Rouen a rapporté les résultats d'une enquête nationale concernant les effets indésirables d'ordre cardiovasculaire du sildénafil. Sur 621 observations notifiées, on note 70 décès de causes cardiovasculaires : dans 50% des observations de décès le sildénafil était associé à un vasodilatateur (dérivés nitrés ou inhibiteurs calciques)

CONSEILS :

Patient prenant un inhibiteur de la phosphodiesterase de type V et ayant besoin d'un dérivé nitré :

Tadalafil :

Chez un patient prenant du CIALIS®, et chez qui l'administration d'un dérivé nitré est jugée nécessaire pour le pronostic vital, un délai de 48h après la dernière prise de CIALIS® doit être respecté, avant administration d'un dérivé nitré. [120]

Dans ce cas, les dérivés nitrés ne doivent être administrés que sous un contrôle médical strict comprenant une surveillance hémodynamique appropriée.

Sildénafil [122]:

On ne sait pas combien de temps après la prise de VIAGRA® il est possible d'administrer sans danger un dérivé nitré au patient, si cela s'avère nécessaire. La concentration plasmatique du sildénafil 24 heures après la prise du produit est beaucoup plus faible (2 ng/mL) que sa concentration maximale (440 ng/mL). Toutefois, lors des essais cliniques, chez les hommes âgés de plus de 65 ans, chez les patients présentant une atteinte hépatique (p. ex., cirrhose) ou une atteinte rénale grave (Clcr < 30 mL/min) et chez ceux qui prenaient en concomitance de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (p. ex., érythromycine), la concentration plasmatique du sildénafil, 24 heures après la prise du produit, était de 3 à 8 fois supérieure à celle obtenue chez les volontaires sains.

Bien que la concentration plasmatique du sildénafil 24 heures après la prise du médicament soit beaucoup plus faible que sa concentration maximale, on ne sait pas encore si les dérivés nitrés peuvent être administrés sans danger à ce moment-là.

Il est contre-indiqué d'associer

- la méthylergométrine à la sulprostone

PRINCIPES ACTIFS :**La sulprostone:**

Classification : dérivé synthétique de la prostaglandine E2

Spécialités : Liste I

sulprostone :
NALADOR® (RH)

Indications :

Même si l'AMM initiale ne comportait pas cette indication, la sulprostone est notamment utilisée dans le traitement de l'hémorragie de la délivrance.

La méthylergométrine:

Classification : ocytocique

Spécialités : Liste I

méthylergométrine :
METERGIN®

Indications:

Certaines métrorragies.
Hémorragie de la délivrance et du post-partum lié à une atonie utérine.

RISQUE :

Risque de vasoconstriction coronaire pouvant être fatale

MECANISME D'INTERACTION :

Potentialisation des effets vasoconstricteurs et notamment au niveau coronaire.

Méthylergométrine :

La méthylergométrine est un dérivé semi-synthétique de l'ergotamine, qui comme l'ergotamine a une activité vasoconstrictrice : c'est un agoniste α_1 adrénergique : il stimule les récepteurs α_1 reliés par les protéines G à la phospholipase C. Celle-ci engendre un influx calcique à l'origine des phénomènes de contraction [156]

La méthylergométrine possède essentiellement une activité utérotonique puissante. Comparés aux autres alcaloïdes de l'ergot de seigle, ses effets sur le système cardiovasculaire sont moins prononcés. Néanmoins, cela ne permet pas d'exclure totalement les complications vasoconstrictives.

Des cas de spasmes coronaires, IDM et angor sont rapportés [142].

Sulprostone :

Quelques cas d'accidents cardiovasculaires graves parfois mortels (infarctus du myocarde et/ou fibrillation ventriculaire) ont été rapportés [11]

Ils sont liés à la survenue de spasmes coronaires, dans un contexte de choc hémorragique et d'anémie aiguë

CONSEILS :

Cette association est contre-indiquée afin d'éviter l'emploi concomitant ou successif de ces deux molécules dans la prise en charge des hémorragies de la délivrance

Il est contre-indiqué d'associer :
- certains dérivés de l'ergot de seigle et les triptans

PRINCIPES ACTIFS :

Les alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle concernés:

Classification : antimigraineux

Spécialités : Liste II (sauf ergotamine : Liste I)

dihydroergotamine : DIERGOSPRAY® DIHYDROERGOTAMINE® IKARAN® SEGLOR® TAMIK®	ergotamine : GYNERGENE CAFEINE® méthysergide : DESERNYL-SANDOZ®
---	--

Indications :

Ces molécules sont indiquées dans le traitement de la migraine (traitement de fond et/ou de la crise). Certaines spécialités sont également indiquées dans l'hypotension orthostatique, dans l'amélioration des symptômes liés à l'insuffisance veino-lymphatique.

Les triptans:

Classification: antimigraineux (agonistes sélectifs des récepteurs 5HT_{1B/D})

Spécialités : Liste I

almotriptan : ALMOGRAN® eletriptan: RELPAK®	naratriptan: NARAMIG® sumatriptan: IMIGRANE® IMIJECT	zolmitriptan: ZOMIG® ZOMIGORO®
--	--	--------------------------------------

Le méthysergide :

L'action antimigraineuse est en rapport avec l'action antisérotonine : c'est un antagoniste des récepteurs 5HT-7.

Les triptans :

Les triptans sont des agonistes sélectifs et à forte activité pour des récepteurs 5HT_{1B}, 5HT_{1D}. Ils induisent une vasoconstriction artérielle essentiellement au niveau des artères intracrâniennes et de la carotide. Le risque d'atteinte cardiovasculaire (vasospasmes des artères coronaires IDM, tachycardie...) est possible notamment chez les sujets à risques.

Rem: La densité des récepteurs 5HT_{1B} au niveau de l'artère méningée moyenne est 10 fois plus importante qu'au niveau de l'artère coronaire, et leur localisation est préférentiellement endothéliale au niveau coronaire alors qu'elle est musculaire au niveau méningé. Dans la mesure où les récepteurs 5HT_{1B} endothéliaux ont un rôle vasodilatateur alors que les récepteurs 5HT_{1B} musculaire ont un rôle vasoconstricteur on comprend que l'action antimigraineuse des triptans ne soit pas forcément accompagnée d'une vasoconstriction délétère au niveau coronarien [171].

ETUDES :

Au cours des études cliniques portant sur l'administration orale d'ergotamine, une heure ou deux heures après l'életriptan, des augmentations mineures mais additives de la tension artérielle ont été observées [123].

Lors de l'essai clinique incluant 12 sujets sains recevant par voie orale de l'almotriptan et de l'ergotamine, un risque accru de vasospasme n'a pas été observé [121].

Indications :

Les triptans sont utilisés dans le traitement curatif de la phase céphalique de la crise de migraine.

Le sumatriptan, sous forme injectable est également indiqué dans le traitement de la crise d'algie vasculaire de la face.

RISQUE :

Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire en cas d'association au cours d'une même crise.

MECANISME D'INTERACTION :

Additivité des effets vasoconstricteurs, de mécanismes différents, suivant le type de produits :

L'ergotamine :

Agoniste partiel des catécholamines:
action directe sur la musculature lisse (vasoconstriction et coronaroc constriction), d'où hypertension suivie de bradycardie, et action utérotonique et oxytocique. L'action antimigraineuse semble en rapport avec l'action antisérotonine

Mais, en raison de son activité vasoconstrictrice puissante et prolongée, l'ergotamine risque d'entraîner des effets indésirables importants comme une hypertension artérielle ou une ischémie cardiaque.

La dihydroergotamine :

Agoniste partiel au niveau des récepteurs alpha 1 adrénergiques : actions adrénolytique et sympatholytique. L'action directe sur la musculature lisse de l'ergotamine est fortement diminuée par hydrogénation.

L'action antimigraineuse semble en rapport avec l'action antisérotonine.

CONSEILS :

Le délai à respecter entre l'arrêt du triptan et la prise d'un médicament dérivé de l'ergot de seigle vasoconstricteur, pour éviter tout risque d'interaction, n'est pas connu. Sur la base de données de pharmacocinétique de ces médicaments, la précaution est d'attendre :

- au moins 24 heures après l'arrêt d'un dérivé de l'ergot de seigle avant l'administration du triptan.
- au moins 6 heures après la prise d'un triptan avant de prendre de l'ergotamine ou la dihydroergotamine, sauf pour le naratriptan, et l'életriptan molécules pour lesquelles le délai minimum recommandé est de 24 heures
- au moins 24h après la prise d'un triptan avant de prendre du méthysergide

L'importance de la souffrance provoquée par la crise de migraine peut favoriser la prise convulsive de médicaments. La présence sur la même ordonnance de deux médicaments dont la prise trop rapprochée entraîne un risque iatrogénique nécessite une parfaite compréhension du schéma thérapeutique pour le patient.

Remarque :

Pour le Dr Gérard MICK [71], membre du centre de traitement de la douleur à Lyon, l'association aux dérivés ergotés utilisés en traitement prophylactique de la migraine (dihydroergotamine et méthysergide) est avant tout un problème théorique et de sécurité administrative : cette contre indication n'existe pas pour les dérivés ergotés entre eux et deux études ont montré l'absence d'interaction entre dihydroergotamine et zolmitriptan [88].

38. Interaction : IMAO sélectifs, linézolide / triptans métabolisé par la MAO

Il est contre-indiqué d'associer :

- certains triptans (almotriptan, sumatriptan et zolmitriptan) aux IMAO sélectifs ou au linézolide

PRINCIPES ACTIFS :

Les IMAO sélectifs (inhibiteur de la monoamine oxydase) et le linézolide:

Classification –Spécialités - Indications :

IMAO sélectifs de type A	moclobémide : MOCLAMIDE® toloxatone : HUMORYL®	antidépresseurs	Liste I
IMAO sélectifs de type B	sélégiline : DEPRENYL® OTRASEL®	antiparkinsoniens	Liste I
IMAO réversible, non sélectif	linézolide : ZYVOXID®	antibiotique	Liste I

Rem : le linézolide appartient à la classe des oxazolidinones ; il est utilisé dans certaines pneumonies nosocomiales ou communautaires ou dans certaines infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Les IMAO-A, le linézolide (qui possède une activité IMAO non sélective, réversible faible) en inhibant la MOA-A, bloque la métabolisation de ces triptans : d'où une augmentation de leur concentration plasmatique et une majoration du risque d'effets indésirables.

A forte dose la sélectivité de la sélégiline pour la MAO-B disparaîtrait et le risque d'interaction apparaîtrait.

2. Additivité des effets vasoconstricteurs :

Les triptans et les IMAO possèdent tous deux des propriétés sérotoninergiques :

Triptans :

Ce sont des agonistes sélectifs des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{1B/D} vasculaires. Les triptans sont des agonistes 5-HT_{1B/D} dont les propriétés pharmacologiques principales sont l'induction d'une vasoconstriction artériolaire et l'inhibition de l'activation du système trigémino-vasculaire.

IMAO A / linézolide

Ils inhibent de façon préférentielle et réversible la MAO de type A. Cette inhibition se traduit par une diminution de la noradrénaline, de la sérotonine, et à moindre degré de la dopamine d'où une augmentation des médiateurs monoaminergiques cérébraux et donc d'un effet sérotoninergique.

Le linézolide, indiqué pour ses propriétés anti-infectieuses, s'apparente pharmacologiquement aux IMAO réversibles de type A.

Les triptans concernés :

Classification : antimigraineux

Spécialités : Liste I

almotriptan : ALMOGRAN®	sumatriptan: IMIGRANE® IMIJECT	zolmitriptan: ZOMIG® ZOMIGORO®
----------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

Indications :

Ils sont indiqués dans le traitement de la phase céphalique de la crise de migraine. Le sumatriptan injectable est indiqué dans le traitement de la crise d'algie vasculaire de la face.

RISQUE :

Risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.

MECANISME D'INTERACTION :

Il existe un double mécanisme :

1. Inhibition du métabolisme enzymatique des triptans par les IMAO

La biotransformation de l'almotriptan, du sumatriptan et du zolmitriptan passe par la désamination oxydative grâce à la monoamine oxydase de type A (MOA-A).

IMAO B :

La sélégiline prévient la dégradation de la dopamine et de la bêta-phényléthylamine dans le cerveau. Elle interfère peu avec la sérotonine ou la noradrénaline.

ETUDES PHARMACOCINETIQUES :

Lors d'une étude sur des volontaires sains l'administration de moclobémide a entraîné une augmentation de 37% de l'aire sous la courbe de l'almotriptan sans changement cliniquement perturbant de la concentration maximale (C_{max}) ou de la demi-vie de l'almotriptan. Cette augmentation de l'aire sous la courbe a été considérée comme cliniquement non perturbante. [36]

Sept études randomisées ont étudié les interactions potentielles avec le zolmitriptan : elles n'ont pas montré d'interaction significative avec la sélégiline, mais ont retrouvé une augmentation des concentrations plasmatiques de zolmitriptan utilisé en association avec la moclobémide.

CONSEILS :

- Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt d'un traitement par IMAO non sélectif et le début d'un traitement par almotriptan, sumatriptan ou zolmitriptan.
- Respecter un délai de 24h entre l'arrêt d'un traitement par IMAO sélectif et le début d'un traitement par almotriptan, sumatriptan ou zolmitriptan.
- Utiliser un triptan non métabolisé par la monoamine oxydase : élétriptan, naratriptan.
- Utiliser une autre classe d'antidépresseur

Il est contre-indiqué d'associer :

- les IMAO A aux IMAO B
- les IMAO B au linézolide

PRINCIPES ACTIFS :

Les IMAO sélectifs et le linézolide:

Classification –Spécialités - Indications :

IMAO sélectifs de type A	moclobémide : MOCLAMIDE® toloxatone : HUMORYL®	antidépresseur	Liste I
IMAO sélectifs de type B	sélégiline : DEPRENYL® OTRASEL®	antiparkinsonien	Liste I
IMAO réversible, non sélectif	linézolide : ZYVOXID®	antibiotique	Liste I

Rem: le linézolide appartient à la classe des oxazolidinones ; il est utilisé dans certaines pneumonies nosocomiales ou communautaires ou dans certaines infections compliquées de la peau et des tissus mous.

RISQUE :

Risque de poussée hypertensive par perte de sélectivité sur la monoamine oxydase, notamment en cas d'alimentation riche en tyramine (fromage, bière...).

MECANISME D'INTERACTION :

Addition des effets ; potentialisation de l'effet presseur de la tyramine par blocage des monoamines oxydases indispensables à sa métabolisation.

Rappel sur la tyramine et les IMAO:

La tyramine se forme dans les aliments tels que le fromage par dégradation bactérienne de protéines, et elle est normalement rapidement métabolisée dans la paroi intestinale et le foie par les monoamines oxydases (MAO).

Dans le cadre d'un traitement antidépresseur avec des IMAO non-sélectifs irréversibles, la tyramine, sympathomimétique indirecte, peut arriver intacte dans la circulation. Elle provoque alors la libération exagérée de noradrénaline, entraînant ainsi des maux de tête, de la fièvre, une augmentation de la tension artérielle et des crises hypertensives avec risque d'hémorragies cérébrales et de lésions organiques («cheese-effect »).

Les molécules de la première génération d'IMAO étaient donc peu sélectives d'une monoamine oxydase (MAO) et présentaient de nombreux effets indésirables ce qui a conduit au développement de molécules sélectives : les IMAO-A et les IMAO-B.

L'intérêt d'une inhibition sélective A ou B est de laisser persister l'une des activités A ou B, suffisante pour détruire la tyramine.

Le linézolide est un antibiotique qui possède également un effet inhibiteur non-sélectif faible et réversible de la MAO [124]

MAO A + IMAO B [29]

Si on associe un IMAO A à un IMAO B, on bloque les deux types d'MAO : perte de la sélectivité. L'activité MAO est alors insuffisante pour métaboliser la tyramine.

IMAO B + linézolide :

Le linézolide en bloquant les deux types de MAO induit un risque potentiel de poussées hypertensives qui est majoré en cas de prise concomitante ou antérieure d'un IMAO-B.

Dans le thesaurus de l'AFSSAPS la contre-indication avec les IMAO-A, n'apparaît pas ; elle est pourtant présente dans le RCP du ZYVOXID®.

ETUDES :

Moclobémide + selegiline : [55]

Une étude en double aveugle a montré la potentialisation de l'effet presseur de la tyramine lors de l'association moclobémide-sélégiline.

CONSEILS :

Comme il est difficile d'interdire aux patients d'ingérer des aliments riches en tyramine, (*yaourts, fromages, fèves, choucroute, caviar, sauce soja, produits carnés fumés et salaisons, extraits de levures, bière et le vin*) l'association est donc contre-indiquée.

Le délai entre l'arrêt d'un IMAO B et la prise de linézolide est de 2 semaines.

Il est contre-indiqué d'associer

- les IMAO sélectifs A, B, ou le linézolide au bupropion

PRINCIPES ACTIFS :

Les IMAO sélectifs et le linézolide:

Classification –Spécialités - indications :

IMAO sélectifs de type A	moclobémide : MOCLAMIDE® toloxatone : HUMORYL®	antidépresseur	Liste I
IMAO sélectifs de type B	sélégiline : DEPRENYL® OTRASEL®	antiparkinsonien	Liste I
IMAO réversible, non sélectif	linézolide : ZYVOXID®	antibiotique	Liste I

Rem : le linézolide appartient à la classe des oxazolidinones ; il est utilisé dans certaines pneumonies nosocomiales ou communautaires ou dans certaines infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Le bupropion :

Classification : médicament utilisé dans la dépendance à la nicotine

Spécialités : Liste I

bupropion :
ZYBAN®

Indication :

Il est indiqué comme aide au sevrage tabagique accompagné d'un soutien de la motivation à l'arrêt du tabac chez les patients présentant une dépendance à la nicotine.

RISQUE :

Risque de crises hypertensives.

MECANISME D'INTERACTION :

Addition des effets inhibiteurs sur le catabolisme des catécholamines par un mécanisme différent : risque accru d'effets indésirables, lié à leur co-administration.

Rappel sur les voies aminergiques :

La noradrénaline (NA), la dopamine (DA) et la sérotonine (5HT) sont synthétisées en présynaptique.

Ces amines sont ensuite acheminées vers l'extrémité axonale où elles sont stockées dans des vésicules. Elles sont libérées sous l'effet de l'influx nerveux dans l'espace synaptique. Des mécanismes d'élimination surviennent immédiatement après cette libération : la recapture et le catabolisme enzymatique. La dégradation des monoamines fait intervenir deux types d'enzymes : la monoamine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT).

- Le bupropion est un inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des catécholamines (noradrénaline et dopamine).

- Les IMAO ont pour effet d'élever les concentrations cérébrales en catécholamines et en sérotonine ainsi que les concentrations plasmatiques en amines endogènes.[Orphanet]

En cas de co-administration, on potentialise les risques d'apparitions des effets indésirables cardiovasculaires communs aux IMAO et au bupropion : tachycardie, élévation de la pression (parfois sévère), bouffées vasomotrices.

CONSEILS :

Un délai d'au moins 14 jours devra être respecté entre l'arrêt des IMAO non-sélectifs et l'initiation d'un traitement par ZYBAN®. Pour les IMAO sélectifs, un délai de 24 heures suffit.

Il est contre-indiqué d'associer les IMAO sélectifs A, B, le linézolide :

- à la péthidine
- au tramadol

Il est contre-indiqué d'associer les IMAO sélectifs A ou le linézolide :

- au dextrométhorphan

PRINCIPES ACTIFS :

Les IMAO sélectifs (inhibiteur de la monoamine oxydase) et le linézolide:

Classification – Spécialités :

IMAO sélectifs de type A	moclobémide : MOCLAMIDE® toloxatone : HUMORYL®	antidépresseur	Liste I
IMAO sélectifs de type B	sélégiline : DEPRENYL® OTRASEL®	antiparkinsonien	Liste I
IMAO réversible, non sélectif	linézolide : ZYVOXID®	antibiotique	Liste I

Rem : le linézolide appartient à la classe des oxazolidinones ; il est utilisé dans certaines pneumonies nosocomiales ou communautaires ou dans certaines infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Les morphinomimétiques concernés :

Classification – Spécialités :

péthidine :	PETHIDINE - RENAUDIN®	Antalgique opioïde de niveau III : agoniste pur	Stupéfiant
-------------	--------------------------	---	------------

tramadol :	BIODALGIC® CONTRAMAL® IXPRIM®* MONOCRIXO® TAKADOL® TOPALGIC® TRASEDAL® ZALDIAR®* ZAMUDOL® ZUMALGIC®	Antalgiques opioïdes de niveau II *en association avec du paracétamol	Liste I
dextro-méthorphan :	ACTIFED toux sèche CODOTUSSYI® DEXIR® DRILL® toux sèche ERGIX® TUSSIDANE®...	Antitussif	Non listé Automédication

RISQUE :

Apparition d'un syndrome sérotoninergique. Celui-ci se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale) simultanée ou séquentielle d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation, voire entraîner le décès.

Ces symptômes peuvent être d'ordre [131]:

- psychiques : agitation, confusion, hypomanie, éventuellement coma
- végétatifs : hypo/ hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie
- digestifs : diarrhées
- moteurs : myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité

Le syndrome sérotoninergique correspond à un excès de sérotonine au niveau des neurones cérébraux

MECANISME D'INTERACTION :

Augmentation des concentrations en sérotonine par des mécanismes différents.

Rappel sur les voies aminergiques [3] :

La noradrénaline (NA) et la dopamine (DA) la sérotonine (5HT) sont synthétisées puis acheminées vers l'extrémité axonale où elles sont stockées dans des vésicules. Elles sont libérées sous l'effet de l'influx nerveux dans l'espace synaptique.

Des mécanismes d'élimination surviennent immédiatement après cette libération : la recapture et le catabolisme enzymatique.

1. Inhibition du métabolisme de la sérotonine par les IMAO :

La dégradation des mono-amines fait intervenir deux types d'enzymes : la mono-amine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). C'est à ce niveau qu'agissent les inhibiteurs de la MAO (IMAO) en ralentissant la dégradation des neurotransmetteurs.

La découverte des 2 formes A et B de la monoamine oxydase, différant l'une de l'autre par l'affinité de la forme A pour la NA et la 5HT et de la forme B pour la DA, a conduit aux inhibiteurs sélectifs et réversibles de la monoamine oxydase A ou B. Le linézolide, utilisé pour ses propriétés antibactériennes, a également un pouvoir inhibiteur réversible non-sélectif sur la MAO.

Ces molécules, en ralentissant la dégradation de la sérotonine augmentent sa concentration dans l'espace synaptique.

2. Inhibition de la recapture de la sérotonine par certains opioïdes :

Outre ses effets agonistes sur les récepteurs aux opiacés, le tramadol exerce un effet inhibiteur sur la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine bien démontré.

La péthidine, le dextrométhorphan ont également une activité sérotoninergique. Ils semblent être des inhibiteurs faibles de la recapture de la sérotonine : ils ont tous été impliqués dans des réactions de toxicité en association avec un IMAO [43].

ETUDES :

Linézolide [124] :

Une étude visant à évaluer l'éventuelle interaction du linézolide avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (le dextrométhorphan) a été menée auprès de volontaires en bonne santé. On n'a trouvé aucune différence significative quant aux mesures pharmacodynamiques de température, à la sédation, à la tension artérielle ou au pouls lorsque les patients recevaient du dextrométhorphan avec ou sans linézolide. Les effets d'autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine n'ont pas été étudiés.

On a reçu, quoique très rarement, des rapports spontanés de syndrome sérotoninergique survenu pendant l'administration concomitante de linézolide et d'agents sérotoninergiques

CONSEILS :

Traitement de la douleur :

Les antalgiques sont nombreux et des alternatives efficaces peuvent être recherchées.

Parmi les analgésiques opioïdes, la morphine, la codéine, l'oxycodone et la buprémorphine sont dénuées d'activité sérotoninergique. [43]

Traitement d'une toux sèche en automédication :

Les sirops antitussifs destinés à l'automédication et contenant du dextrométhorphan sont nombreux. : avant de les délivrer il faut s'assurer que le patient ne suit pas un traitement par IMAO. Si c'est le cas de nombreuses alternatives sont possibles : sirop à base de pholcodine par exemple.

Il est contre-indiqué d'associer

- les sympathomimétiques indirects entre eux ;
 - les sympathomimétiques indirects au sympathomimétiques alpha
- qu'ils soient utilisés par voie orale et/ou nasale.

Les sympathomimétiques alpha :

PRINCIPES ACTIFS :

Les sympathomimétiques indirects :

Classification : sympathomimétiques

Spécialités- Indications :

éphédrine : RHINAMIDE® RHINO-SULFURYL®	Traitement local des effets congestifs au cours de la rhinite et des sinusites	Liste II
pseudoéphédrine : ACTIFED® Rhume, ANADVIL Rhume® CEQUINIL® DOLIRHUME® DRILL Rhinites® HUMEX Rhume® EFRYL Rhume® NUROFEN Rhume® RHINADVIL® RHINUREFLEX® RHUMAGRIP® SUDAFED® VICKS Rhume®...	Traitement au cours du rhume de l'adulte (enfant de plus de 15 ans) de la sensation de nez bouché (congestion nasale)	Non listé : disponible en automédication
méthylphénidate : CONCERTA LP® RITALINE®	Traitement des patients présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité	Stupéfiants

Classification : alphamimétique

Spécialités et indications :

étiléfrine : midodrine :	EFFORTIL® GUTRON®	Traitement de l'hypotension orthostatique	Non listé Liste II
naphazoline : oxymétazoline : tuaminoheptane	DERINOX® ATURGYL® DETURGYLONE® RHINOFLUMUCIL®	Traitement de la congestion nasale par voie locale: gouttes nasales ou spray	liste I ou II
phényléphrine :	HEXAPNEUMIN E® HUMOXAL®	Traitement au cours du rhume de l'adulte (enfant de plus de 15 ans) de la sensation de nez bouché	Non listé : disponible en automédication

RISQUE :

Risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.

MECANISME D'INTERACTION : [156]

Additivité des effets vasoconstricteurs des deux médicaments

Rappel : les sympathomimétiques sont des substances reproduisant les effets de la stimulation du système sympathique (adrénergique).

En fonction de leur mode d'action on distingue :

1. les sympathomimétiques **indirects** par augmentation de la concentration en catécholamines au niveau des récepteurs
2. les sympathomimétiques **directs** ou agonistes adrénériques par action directe sur les récepteurs (alpha, bêta ou dopaminergiques)

1. Les sympathomimétiques indirects :

L'effet sera à prédominance périphérique si le médicament passe mal la barrière hémato-encéphalique ou à prédominance centrale dans le cas contraire. Très souvent le même médicament a néanmoins les deux types d'effets.

- action périphérique :

L'éphédrine, la pseudoéphédrine :

Elles augmentent la libération de noradrénaline et exercent ainsi un effet vasoconstricteur.

Ces molécules ont des propriétés décongestionnantes nasales par voie locale ou systémique.

- action centrale :

Le méthylphénidate :

Il augmente la concentration des monoamines (dopamine et noradrénaline) dans la fente synaptique : potentialisation de l'activité $\alpha 1$ non amphétaminiques.

La stimulation des récepteurs $\alpha 1$ centraux augmente la vigilance, diminue les besoins de sommeil.

→ Effet cardiovasculaire de la noradrénaline :

Hypertension artérielle due principalement à une augmentation de la force de contraction myocardique et à une augmentation du débit cardiaque, partiellement à une vasoconstriction périphérique.

2. Les sympathomimétiques alpha : les agonistes $\alpha 1$ adrénériques :

Ces agonistes stimulent les récepteurs $\alpha 1$ reliés par les protéines G à la phospholipase C. Celle-ci engendre un influx calcique à l'origine des phénomènes de contraction : ils entraînent une vasoconstriction, des contractions utérines et une mydriase.

L'étiléphrine, la midodrine :

L'effet périphérique alpha 1 agoniste entraîne une vasoconstriction veineuse puis artériolaire, ce qui prévient les troubles orthostatiques, augmente les résistances périphériques et provoque une élévation de la pression artérielle.

Rem : la midodrine a également un effet agoniste bêta adrénérique : effet inotrope positif.

La naphazoline, la oxymétazoline, le tuaminoheptane :

En utilisation locale (soluté nasal) ils décongestionnent les voies aériennes supérieures par vasoconstriction au niveau des muqueuses.

La phényléphrine :

Elle est utilisée comme mydriatique sous forme de collyre. Elle existe également en solutions auriculaires ou nasales.

→ Les principaux effets indésirables des agonistes $\alpha 1$ adrénériques sont liés à leur effet vasoconstricteur : risque d'hypertension artérielle [94].

CAS DE PHARMACOVIGILANCE :

En 2003, une analyse de la Banque Nationale de Pharmacovigilance sur les effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques centraux des sympathomimétiques utilisés comme décongestionnant de la sphère ORL a recensé 165 effets indésirables : 67 concernent une hypertension artérielle, 15 un AVC. Dans 55% des cas un ou plusieurs facteurs de risque dont l'association de 2 vasoconstricteurs était retrouvé. [79]

CONSEILS :

Inutilité et danger d'associer deux décongestionnants vasoconstricteurs.

Remarque : Les spécialités à base de phénylpropranolamine ont été retirées du marché.

Il est contre-indiqué (sauf s'il existe une hypokaliémie) d'associer :

- les diurétiques épargneurs de potassium entre eux
- les diurétiques épargneurs de potassium et les sels de potassium

La contre-indication concerne les diurétiques épargneurs de potassium seul ou en association.

PRINCIPES ACTIFS :

Les diurétiques épargneurs de potassium:

Classification :

On distingue :

- les antagonistes spécifiques de l'aldostérone : spironolactone et canrénoate
- les pseudo-anti-aldostérone qui n'agissent pas au niveau des récepteurs à l'aldostérone : amiloride et triamterème.

Spécialités : * en association

amiloride : MODAMIDE® LOGIRENE®* MODURETIC®* triamterème : CYCLOTERRIAM® ISOBAR®* PRESTOLE®*	canrénoate de potassium : SOLUDACTONE®	spiroolactone : ALDACTONE® FLUMACH® PRACTON® SPIROPHAR® SPIROCTAN® ALDACTAZINE®* PRINACTIZIDE®* SPIROCTAZINE®* ALDALIX®*...
---	---	--

Indications :

Pseudo-antialdostérone :

- œdème d'origine cardiaque
- ascite et œdème cirrhotique
- HTA

Canrénoate :

- affections médicales et chirurgicales comportant un hyperaldostéronisme et un risque de déplétion potassique.
- En thérapeutique adjuvante des états hypokaliémiques en particulier lorsque l'hypokaliémie constitue un facteur de risque.

Spironolactone :

- hyperaldostéronisme
- HTA
- Etat œdémateux
- Thérapeutique adjuvante de la dystrophia musculorum periodicorum.

Diverses indications pour les spécialités pour lesquelles la spironolactone est en association avec une autre molécule.

Les sels de potassium :

Classification : apport en potassium

Spécialités :

Chlorure de potassium : DIFFU-K® KALEORID® POTASSIUM RICHARD® CHLORURE DE POTASSIUM INJECTABLE®	Tartrate de potassium NATI-K®
---	----------------------------------

Indication :

Par voie orale : traitement préventif et curatif des hypokaliémies, en particulier au cours des diarrhées et/ou vomissements, et au cours des traitements hypokaliémiques.

En injectable : traitement des hypokaliémies, correction des troubles hydroélectrique, apport de potassium dans le cadre de la nutrition parentérale.

Rem : La liste des spécialités n'est pas exhaustive : de nombreuses spécialités, notamment sous forme de poche de perfusion, contiennent des sels de potassium en association.

Le RCP ne mentionne toutefois pas toujours l'interaction avec les diurétiques hyperkaliémiques.

RISQUE :

Risque d'hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal.

Caractéristiques cliniques de l'hyperkaliémie :

Troubles myocardiques avec tachycardie, arythmie voire collapsus et arrêt cardiaque.

Troubles neuromusculaires périphériques graves et même mortels si la kaliémie dépasse 6,5 à 7 mmol par litre.

MECANISME D'INTERACTION :

Dans le cas de l'association de deux diurétiques épargneurs potassiques, on a une interaction pharmacodynamique par addition des effets hyperkaliémiques.

Dans le cas de l'association de ce type de diurétique avec des sels de potassium, on pourrait en plus parler d'interaction pharmacocinétique au niveau de l'élimination urinaire du potassium. En effet, le diurétique freine la sécrétion des ions K⁺. Le potassium, ne pouvant être éliminé s'accumule dans l'organisme.

Rappel des mouvements du potassium au niveau du rein :

Au niveau glomérulaire le potassium, du plasma sanguin est entièrement filtré.

Au niveau tubulaire proximal puis au niveau de l'anse de Henlé, le potassium filtré est pratiquement entièrement réabsorbés (respectivement 65 à 70% et 25 à 30%)

Au niveau tubulaire distal, jusqu'à 15% du potassium est sécrété en fonction de l'ajustement de la réabsorption de sodium. Le transfert de potassium du capillaire péri-tubulaire à la cellule dépend de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase dépendante. La sécrétion du potassium dans la lumière tubulaire est favorisée par la différence de potentiel transmembranaire favorable au pôle luminal.

Cette partie du tubule est sous contrôle de l'aldostérone :

L'aldostérone se lie à des récepteurs spécifiques cytosoliques et ce complexe, après translocation nucléaire, active la synthèse d'une protéine des canaux sodiques qui augmente la réabsorption tubulaire du sodium :

- au pôle luminal, par augmentation du nombre de perméases
- au pôle péri-tubulaire, par activation de la pompe ATPase

L'aldostérone constitue un facteur primordial de l'homéostasie du potassium conduisant à une sécrétion passive de potassium et active de H⁺, en échange avec la réabsorption tubulaire de sodium.

Mécanisme d'action des diurétiques épargneurs potassiques :

Les antagonistes vrais de l'aldostérone en se fixant de manière compétitive sur les récepteurs à l'aldostérone, inhibent l'induction des protéines effectrices et annulent les effets de l'aldostérone d'où une diminution de la kaliurèse et de la réabsorption de sodium. Ces antagonistes n'exercent un effet qu'en présence d'aldostérone.

Les pseudo-anti-aldostérone ont une forte affinité pour la protéine du canal à sodium au pôle luminal : ils bloquent les échanges potassium/sodium à ce niveau. Ils empêchent la diffusion du sodium du milieu luminal vers l'extérieur de la cellule. Ceci provoque la réduction ou la suppression de l'électronégativité luminale de part et d'autre de la membrane, nécessaire à la diffusion intraluminal du potassium d'où l'action hyperkaliémiant de ce type de dérivés.

CAS DE PHARMACOVIGILANCE : [134]

Entre janvier 2000 et décembre 2004 le centre de pharmacovigilance d'Amiens a reçu 74 notifications d'hyperkaliémie (> 6 mmol/L) sous spironolactone : 5 patients sont morts.

Dans 54 cas cette hyperkaliémie est survenue alors qu'une altération de la fonction rénale préexistait ou qu'un médicament hyperkaliémiant étaient associés.

Dans 25 cas, du furosémide pourtant hypokaliémiant était associé.

CONSEILS :

- l'association de 2 diurétiques hyperkaliémiant est illogique.
- l'association d'un diurétique hyperkaliémiant et de sels de potassium est possible s'il existe une hypokaliémie.
- attention aux suppléments en sels de régime à base de potassium

Il est contre-indiqué d'associer

- un médicament torsadogène à un autre médicament torsadogène.

Toutefois, il existe quelques exceptions à cette règle pour lesquels leur association est déconseillée :

- la méthadone
- des antiparasitaires : halofantrine, luméfántrine, pentamidine.
- les neuroleptiques torsadogènes (sauf le sultopride) : amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, halopéridol, lévomépronazine, pimozide, sulpiride, thioridazine, tiapride, veralpride,

PRINCIPES ACTIFS :

Les médicaments torsadogènes contre-indiqués entre eux :

Classification - Spécialités :

Les antiarythmiques de classe Ia :	quinidine hydroquinidine disopyramide	QUINIMAX® SERECOR® ISORYTHM®...
Les antiarythmiques de classe III	amiodarone ibutilide sotolol	CORDARONE® CORVERT® (RH) SOTALEX®
Un neuroleptique :	sultopride	BARNETIL® (RH)
Certains anti-infectieux par voie intraveineuse :	erythromycine spiramycine	ERYTHROCINE® (RH) ROVAMYCINE® (RH)
Autres :	bépridil cisapride mizolastine	UNICORDIUM® PREPULSID® MIZOLLEN®

Quand l'intervalle QTc est prolongé, une TdP peut éclore et l'on pense qu'elle est liée à l'apparition, au niveau de cellules du myocarde ventriculaire, de post-dépolarisations précoces se propageant au sein d'un myocarde ventriculaire dont la repolarisation est prolongée de façon hétérogène.

Deux types de syndromes du QT long peuvent déclencher des torsades de pointes :

- le QT long acquis, principalement d'origine médicamenteuse, occasionné par le blocage de canaux potassiques cardiaques par certains médicaments.
- le QT long congénital, lié à une anomalie de fonctionnement génétiquement déterminée de canaux potassiques, mais aussi sodiques, au niveau du cœur

Les médicaments torsadogènes ont la propriété pharmacologique d'allonger l'espace QT.

Des études électrophysiologiques ont démontré que la majorité des médicaments qui prolongent l'intervalle QT sont des bloqueurs puissants d'un canal potassique spécifique au niveau cardiaque, soit la composante rapide (IKr) du courant potassique rectifiant retardé en matière de repolarisation ventriculaire.

Une association de médicaments potentiellement torsadogènes majore le risque d'apparition de TdP.

RISQUE : [149]

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire notamment de torsades de pointes, qui peut être mortel.

La torsade de pointe (TdP) représente un trouble du rythme cardiaque potentiellement mortel. Elle correspond à un trouble du rythme ventriculaire rapide, souvent spontanément résolutif mais récidivant, et dont la gravité réside dans sa capacité à se transformer en fibrillation ventriculaire, amenant alors à une mort subite par arrêt cardiocirculatoire.

Cliniquement une TdP peut être asymptomatique (si sa durée est brève), entraîner un ou plusieurs malaises lipothymiques, syncopaux ou convulsifs si le trouble du rythme est plus durable et se répète, ou enfin se traduire d'emblée, ou après un ou plusieurs épisodes symptomatiques, par une mort subite. [1]

MECANISME D'INTERACTION : [100,104,149]

Effet additif :

Ces médicaments provoquent un allongement de la durée de l'intervalle QT.

L'intervalle QT correspond au temps nécessaire à la dépolarisation des ventricules (complexe QRS) et à leur repolarisation (segment ST et onde T). Cet intervalle QT se raccourcit physiologiquement lorsque la fréquence cardiaque s'accélère et s'allonge lorsqu'elle se ralentit.

Pour tenir compte des variations de l'intervalle QT avec la fréquence cardiaque, celui-ci est " corrigé " en fonction de la fréquence cardiaque à laquelle il est mesuré, afin de le normaliser pour une fréquence cardiaque de 60 battements par minute. La valeur ainsi obtenue représente le QTc (QT corrigé).

Cas particuliers des neuroleptiques [139]:

En octobre 2000, l'AFSSAPS avait décidé, après une enquête de pharmacovigilance montrant que 12 neuroleptiques étaient susceptibles de prolonger l'intervalle QT et d'entraîner des torsades de pointes en clinique, de retenir une contre-indication entre tous les neuroleptiques impliqués dans ce type d'effet [45].

Cependant, certaines situations cliniques exceptionnelles nécessitent l'association de deux neuroleptiques et la modification d'un traitement antipsychotique peut présenter un danger chez certains patients chez qui l'obtention d'un équilibre thérapeutique avait été longue et délicate.

C'est pourquoi, l'AFSSaPS a décidé que l'association de deux neuroleptiques pouvant donner des torsades de pointes ne faisait plus l'objet d'une contre-indication mais d'une association déconseillée.

De façon plus générale, l'association d'un neuroleptique pouvant entraîner des torsades de pointes à un autre médicament non neuroleptique comportant le même risque passe aussi du niveau de "contre-indication" à celui d'association déconseillée".

Enfin, parmi les neuroleptiques concernés, seul le sultopride reste contre-indiqué avec tous les médicaments donnant des torsades de pointes sauf quatre anti-infectieux (l'halofantrine, la moxifloxacine, la pentamidine, la sparfloxacine) avec lesquels l'association n'est que déconseillée.

CONSEILS :

Quelques propositions d'alternatives :

Antiarythmiques de classe Ia et de classe III :

Les torsades de pointes sont rares avec les antiarythmiques de classe Ib et Ic.

Dans certains cas d'arythmie rebelles, il est possible d'avoir recours à des associations d'antiarythmiques de classe Ib ou Ic et de classe III (amiodarone en particulier) ; mais en aucun cas un antiarythmique de classe Ia.

Erythromycine, spiramycine :

Utiliser un autre macrolide pour lequel il n'existe pas de risque de torsades de pointes

Sultopride :

Possibilité de recourir à des neuroleptiques d'efficacité comparable et pour lesquels le risque de torsade de pointe est moins important.

Bépridil :

Le bépridil est un inhibiteur calcique, antiangoreux indiqué dans le traitement préventif des crises d'angine de poitrine. On peut choisir d'utiliser une autre molécule de cette classe comme le diltiazem.

Cisapride :

Du fait de ses effets indésirables cardiaques, majorés par de nombreuses molécules, le cisapride fait l'objet depuis plusieurs années d'une surveillance.

En France, les modifications du libellé de l'AMM sont intervenues à plusieurs reprises (95, 96, 97). Une restriction de l'indication est intervenue en 2000 puis en 2002.

L'utilisation de Prepulsid® est réservée aux 2 indications suivantes :

- Adultes : « traitement des manifestations aiguës et sévères de la gastroparésie chronique (troubles liés à un retard chronique de l'évacuation de l'estomac) d'origine idiopathique ou diabétique prouvée, après échec des autres traitements ».
- Enfants et Nourrissons : « traitement du reflux gastro-œsophagien (régurgitation du contenu acide de l'estomac vers l'œsophage) pathologique prouvé, après échec des autres traitements, chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant de moins de 36 mois. »

Les indications sont aujourd'hui limitées, la prescription est réservée à certains spécialistes, et le médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. De plus, PREPULSID® ne pourra être prescrit aux patients que dans le cadre d'un essai clinique ou du programme de suivi de la sécurité d'emploi en pratique médicale courante (PASSREG).

Ces mesures ont notamment pour but de prévenir le risque d'interaction.

Mizolastine :

Elle est utilisée dans le traitement symptomatique de la rhinoconjonctivite allergique saisonnière ou perannuelle et de l'urticaire → possibilité d'utiliser un autre antihistaminique dépourvu de ce risque.

Il est contre-indiqué d'associer le sultopride :

- aux antidépresseurs imipraminiques
- aux bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque
- aux bradycardisants

PRINCIPES ACTIFS :

Le sultopride :

Classification : neuroleptique antipsychotique

Spécialités : Liste I

sultopride: BARNETIL® (RH)

Indications :

Traitement des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

Les antidépresseurs imipraminiques:

Classification : antidépresseur

Spécialités : Liste I

amitriptyline : ELAVIL® LAROXYL® amoxapine : DEFANYL®	clomipramine : ANAFRANIL® dosulepine : PROTHIADENE®	doxepine : QUITAXON® imipramine : SURMONTIL® TOFRANIL®	maprotiline : LUDIOMIL® trimipramine : SURMONTIL®
---	--	--	--

Indications :

Les principales indications de ces molécules sont les épisodes dépressifs majeurs.

Les bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque :

Classification : bêtabloquants

Spécialités : Liste I

A l'heure actuelle, 3 bêtabloquants ont l'indication "insuffisance cardiaque" :

carvédilol : KREDEX®	bisoprolol : CARDENSIEL® CARDIOCOR® DETENSIEL® LODOZ® WYTENS®	métoprolol : LOGIMAX® SELOZOK®
-------------------------	--	--------------------------------------

Indications :

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère, modérée et sévère (fraction d'éjection \leq 35%), en association avec le traitement conventionnel.

Les bradycardisants :

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie.

Les antiarythmiques de classe Ia :	quinidine hydroquinidine disopyramide	QUINIMAX® SERECOR® ISORYTHM®...
Les bêtabloquants :	acébutolol aténolol béfunolol bétaxolol bisoprolol carbachol cartéolol carvédilol céliprolol esmolol labétalol lévobunolol métipropamol métoprolol nadolol nébivolol oxprénolol pindolol propranolol tertatolol timolol	SECTRAL® BETA ADALATE®... BENTOS collyre® KERLONE®, BETOPTIC® CARDENSIEL®... ISOPTO® collyre MIKELAN®, CARTEOL®... KREDEX CELECTOL® BREVIBLOQ® (RH) TRANDATE® BETAGAN® collyre BETANOL® collyre LOPRESSOR®... CORGNARD® NEBILOX®... TRASICOR® VISQUEN® AVLOCARDYL®... ARTEX® COSOPT® collyre...

Certains antiarythmiques de classe III :	amiodarone sotolol	CORDARONE® SOTALEX®
Certains antagonistes du calcium :	diltiazem vérapamil	TILDIEM®, DIACOR®... ISOPTINE®, OCADRIK® TARKA®
Certains anti-cholinestérasique	donépézil galantamine néostigmine pyridostigmine rivastigmine	ARICEPT® REMINYL® PROSTIGMINE®... MESTINON® EXELON®
Autres :	ambénonium bépridil clonidine deslanoside méfloquine pilocarpine	MYTELASE® UNICORDIUM® CATAPRESSAN® CETILANIDE® LARIAM® SALAGEN®, CARPILO®...

RISQUE :

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

MECANISME D'INTERACTION :

Potentialisation des effets indésirables du sultopride :
Le sultopride est un médicament fortement torsadogène

Les antidépresseurs imipraminiques :

Les antidépresseurs imipraminiques tricycliques ont la propriété d'entraîner un allongement de l'intervalle QT [128].

Les médicaments bradycardisants dont les bêtabloquants
quelles que soient leurs indications :

Comme leur nom l'indique, ils sont susceptibles d'entraîner une bradycardie. Une bradycardie importante, voire une pause, peut entraîner un prolongement de l'intervalle QT et une induction de TdP.

En effet, la repolarisation cardiaque est étroitement liée à la fréquence cardiaque : plus la fréquence cardiaque est basse, plus la repolarisation cardiaque s'effectuera lentement. [2]

La bradycardie est un facteur de risque d'apparition de torsades de pointes (TdP) en présence d'un médicament torsadogène.

CAS DE PHARMACOVIGILANCE :

En juillet 1991, un rapport de la Commission nationale de pharmacovigilance a fait état d'une vingtaine d'observations de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes dont certains cas mortels, survenus chez des patients ayant reçu plusieurs injections rapprochées de sultopride.

CONSEILS :**Patient dont le traitement par sultopride est équilibré :**

- instauration d'un traitement antidépresseur :
→ utiliser une autre classe d'antidépresseur que les imipraminiques.
- instauration d'un traitement par une molécule bradycardisante :
→ s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique à cette molécule bradycardisante et si sa prescription est nécessaire, il faudra modifier le traitement antipsychotique du patient, en utilisant un autre neuroleptique pour lequel le risque d'entraîner des torsades de pointes est plus faible.

**Patient traité par l'une des molécules
bradycardisantes :**

- Prise en charge des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques :
→ utiliser un neuroleptique antipsychotique sédatif autre que le sultopride : la lévomépromazine (NOZINAN®) par exemple.

46. Interaction : antiarythmiques de classe I / bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque

Il est contre-indiqué d'associer :

- un antiarythmique de classe I (sauf lidocaïne) à un bêtabloquant si celui-ci est prescrit dans l'insuffisance cardiaque.

Les interactions médicamenteuses des bêtabloquants, lorsqu'ils sont prescrits dans l'insuffisance cardiaque, peuvent avoir des conséquences cliniques plus sévères que celles rencontrées lors de leur prescription dans d'autres indications.

Ainsi, certaines associations médicamenteuses, couramment réalisées dans les indications classiques des bêta-bloquants, doivent être reconsidérées à la lumière de cette indication très particulière, avec un niveau de recommandation souvent plus contraignant.

PRINCIPES ACTIFS :

Les antiarythmiques de classe I :

Classification : antiarythmiques de classe I

Spécialités : Liste I

Classe Ia	Classe Ib	Classe Ic
disopyramide : ISORYTHM® RYTHMODAN®	flécaïnide : FLECAINE® propafénone : RYTHMOL®	mexiletine : MEXITIL® cibenzoline : CIPRALAN® EXACOR®
hydroquinidine : SERECOR®		
quinidine : QUINIMAX®		

Indications :

La principale indication des antiarythmiques de classe I est la prévention des flutter ou de la fibrillation auriculaire paroxystique chez le sujet indemne de toute cardiopathie structurelle.

MECANISME D'INTERACTION :

Addition des effets inotropes négatifs chez un patient avec une insuffisance cardiaque préexistante.

Les bêtabloquants :

Les effets des β-bloquants sont essentiellement **cardiovasculaires**. Ils ralentissent le cœur en diminuant la pente de dépolarisation diastolique lente. Ils diminuent le travail du cœur et réduisent ses besoins en oxygène : effet chronotrope et inotrope négatif.

Bien qu'il existe un risque théorique d'aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante par diminution de l'inotropisme cardiaque, des essais cliniques ont montré que certains bêtabloquants pouvaient avoir des effets bénéfiques dans l'insuffisance cardiaque.

Les bêtabloquants utilisés dans cette indication ont une MTE et les augmentations de la dose doivent être prudentes et progressives faute de quoi le patient risque une décompensation cardiaque.

Les antiarythmiques de classe I :

L'effet inotrope négatif peut aggraver une insuffisance cardiaque.

Le potentiel dépresseur myocardique des antiarythmiques de la classe I dépend :

- de la durée du blocage des canaux sodiques,
- de l'importance du ralentissement de la conduction ventriculaire,
- de la diminution du pool calcique intracellulaire,
- de l'altération du métabolisme énergétique myocardique.

Cependant, cet effet dépresseur varie avec l'agent considéré et le type de réponse du système nerveux autonome. Si l'effet vasoconstricteur du disopyramide peut être à l'origine d'une insuffisance cardiaque sévère, les antiarythmiques de la classe Ic semblent être les plus dépresseurs myocardiques, surtout en cas d'insuffisance cardiaque.

Les bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque:

Classification : bêtabloquants

Spécialités : Liste I

A l'heure actuelle, 3 bêta-bloquants ont l'indication "insuffisance cardiaque" :

carvédilol : KREDEX®	bisoprolol : CARDENSIEL® CARDIOCOR® DETENSIEL® LODOZ® WYTENS®	métoprolol : LOGIMAX® SELOZOK®
-------------------------	--	--------------------------------------

Indications :

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère, modérée et sévère (fraction d'éjection ≤ 35%), en association avec le traitement conventionnel.

L'intérêt des bêta bloquants dans cette indication : ils antagonisent les effets délétères cardiaques directs et indirectes des catécholamines
Administration à des doses progressivement croissante.

Rem : SELOKEN®, LOGROTON® et LOPRESSOR® n'ont pas l'indication AMM dans l'IC.

RISQUE :

Effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque parfois grave.

Cependant, la survenue d'une décompensation est impossible à prévoir.

ETUDES : [140]

Les études effectuées avec des antiarythmiques de classe Ib et Ic prescrits à des insuffisants cardiaques ont montré une surmortalité dans le groupe traité. Ces études ont été faites avant l'utilisation des bêtabloquants dans cette indication, mais qu'il s'agisse de l'étude IMPACT ou de l'étude CAST, il existe une surmortalité par rapport au placebo dans les groupes traités par l'antiarythmique.

Les antiarythmiques de la classe Ia n'ont pas fait l'objet d'études de cohorte spécifiques mais ils sont également contre-indiqués en raison de leur effet dépresseur sur la fonction ventriculaire gauche.

En conséquence, l'utilisation des bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque rend encore plus absolue la contre-indication des antiarythmiques de classe I dans cette pathologie, à l'exception de la lidocaïne intraveineuse.

CONSEILS : [140]

En pratique, chez les patients insuffisants cardiaques recevant des bêtabloquants, et en cas de troubles du rythme, l'utilisation d'un défibrillateur implantable reste possible. Par la suite, s'il est nécessaire de recourir à un antiarythmique, c'est l'amiodarone qui est privilégiée.

Remarque : depuis avril 2006, la lidocaïne fait exception à cette contre-indication, car dans certaines situations, l'usage de la lidocaïne peut se justifier.

Il est contre-indiqué d'associer les morphiniques agoniste-antagonistes :

- aux analgésiques morphiniques de palier III
- à la méthadone

PRINCIPES ACTIFS :

Les agonistes-antagonistes morphiniques :

Classification: antalgiques opioïdes / médicament utilisés dans la dépendance aux opiacés

Spécialités :

Agoniste antagoniste de forte activité :

nalbuphine : NALBUPHINE Renaudin® NUBAIN®	pentazocine : FORTAL®	Stupéfiant
--	--------------------------	------------

buprénorphine : TEMGESIC SUBUTEX®	Agoniste partiel :	TEMGESIC® : Stupéfiant SUBUTEX® : Liste I
---	--------------------	--

Indications :

Le SUBUTEX® est indiqué dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

Les autres spécialités sont indiquées dans le traitement des douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible

Les analgésiques morphiniques de palier III :

Classification: analgésiques opioïdes

Agoniste pur de forte activité : Stupéfiant

alfentanil : RAPIFEN® H fentanyl : ACTIQ® DUROGESIC® hydromorphone SOPHIDONE®	morphine : ACTISKENAN® KAPANOL® MOSCONTIN® SEVREDOL® SKENAN® sufentanil : SUFENTA®	oxycodone : OXYCONTIN® OXYNORM® péthidine : PETHIDINE® remifentanil : ULTIVA® RH
---	---	--

Indications :

Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible

Agent analgésique pendant l'anesthésie générale

La méthadone :

Classification: agoniste morphinique

Spécialités : Stupéfiant

méthadone : METHADONE®

Indications :

Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique

RISQUE :

Diminution de l'effet antalgique ou de l'effet de la méthadone.
Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage

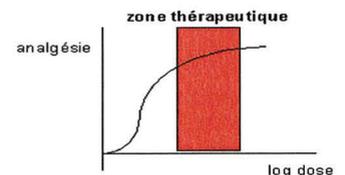
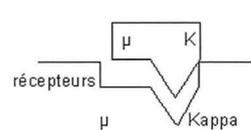
MECANISME D'INTERACTION :

Il s'agit d'une interaction pharmacodynamique directe par blocage compétitif des récepteurs.

Les opiacés, comme les opioïdes endogènes sont des agonistes des récepteurs morphiniques. On a individualisé cinq types dont 3 sont classiques, clonés et séquencés. Il s'agit des récepteurs Mu, Delta et Kappa.

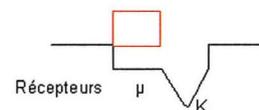
La pluralité fonctionnelle de ces récepteurs et la disparité des interactions ligands-récepteurs font qu'on distingue 4 catégories de produits dont :

Les agonistes purs :



Les deux récepteurs sont activés.
L'analgésie est illimitée avec la hausse des doses.
Agoniste pur : activités intrinsèques de 1

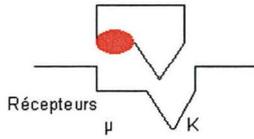
Les agonistes partiels : la buprénorphine



Activation partielle du récepteur μ .

Il existe un plateau limitant l'activité maximale. L'activité intrinsèque est située de 0 à 1: il ne sert à rien d'augmenter les doses.

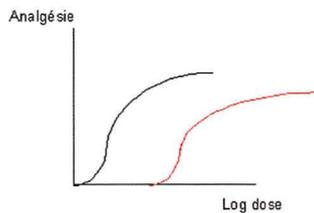
Les agonistes-antagonistes : la nalbuphine et la pentazocine



Ils sont agonistes des récepteurs Kappa et antagonistes des récepteurs Mu.

Tout comme l'agoniste partiel, il y a un effet plateau.

Association d'un agoniste pur à un agoniste partiel ou à un agoniste-antagoniste :



La nalbuphine, la pentazocine et la buprénorphine ont une forte affinité pour les récepteurs opioïdes.

Ils empêchent l'agoniste pur de se fixer, ce qui déplace la courbe dose réponse vers la droite.

Administrés après un agoniste pur, ils peuvent le déplacer de son site récepteur et y exercer une moindre activité intrinsèque, ce qui se traduit par une levée d'analgésie avec un risque de phénomène de sevrage.

Administrés avant un agoniste partiel, leur fixation importante aux récepteurs rend difficile le maniement des agonistes purs par la suite.

Remarque :

La méthadone, même si elle n'a pas d'indication dans l'analgésie, est un agoniste des récepteurs opiacés qui agit principalement sur les récepteurs μ . En cas, d'association avec des agonistes-antagonistes il y a également un risque de sevrage.

CONSEILS :

Association agonistes purs et agonistes antagonistes :

Cette association est illogique du point de vue du traitement de la douleur et donc à proscrire.

Relais entre agonistes-antagonistes et agonistes purs :

Les propriétés pharmacologiques imposent de respecter un intervalle libre entre l'administration d'agoniste-antagoniste et celle d'agoniste partiel afin d'éviter tout phénomène de compétition.

Il est contre indiqué d'associer:

- les dopaminergiques ou la lévodopa :
 - aux neuroleptiques antiémétiques
- les dopaminergiques non antiparkinsoniens :
 - aux neuroleptiques antipsychotiques

Jusqu'en 2000, l'association d'un neuroleptique (antipsychotique ou autre) avec un dopaminergique ou la lévodopa était contre indiquée.

Compte tenu de la difficulté à gérer cette interaction sur le plan pratique et des risques de sevrage à l'arrêt des dopaminergiques, cette interaction a été réévaluée.

Elle prend désormais en compte :

- le contexte médical (Parkinsonien ou non)
- l'indication (psychose ou vomissements)
- le type d'antagoniste (dopaminergique ou L-dopa)

LES PRINCIPES ACTIFS

Les dopaminergiques et la lévodopa:

Les agonistes dopaminergiques :

Spécialités : Liste I ou II

- Parkinsoniens

apomorphine : APOKINON® UPRIMA®	lisuride : DOPERGINE®	pergolide : CELANCE®	ropinirole : REQUID®
---------------------------------------	--------------------------	-------------------------	-------------------------

- Parkinsonien ou inhibiteur de la prolactine

bromocriptine BROMOKIN® PARLODEL®

L'entacapone :

Spécialités : Liste I

entacapone : COMPTAN® STALEVO®*

Indications :

On utilise l'entacapone dans le traitement de la maladie de Parkinson en complément de l'association L-Dopa / inhibiteur de la dopa décarboxylase.

La sélégiline :

Spécialités : Liste I

sélégiline : DEPRENYL® OTRASEL®

Indications :

Elle est utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson.

La lévodopa :

Spécialités : Liste I

Lévodopa : DUODOPA® SINEMET®*	MODOPAR® STALEVO®*
-------------------------------------	-----------------------

Indications :

Traitement de la maladie de Parkinson.

- Parkinsonien ou traitement des jambes sans repos

pramipéxole: SIFROL®

- Parkinsonien ou autres indications

piribédil: TRIVASTAL®

Le piribédil est un médicament proposé comme dopaminomimétique périphérique (artériopathies) et central (maladie de Parkinson, déficit pathologique cognitif et neurosensoriel du sujet âgé...)

- Inhibiteur de la prolactine

cabergoline : DOSTINEX®	quinagolide NORPROLAC®	lisuride : AROLAC®
----------------------------	---------------------------	-----------------------

- Traitement des jambes sans repos

ropinirole : ADARTREL®

L'amantadine :

Spécialités : Liste I

amantadine : MANTADIX®

Indications :

Il s'agit d'un antiparkinsonien mineur, utilisé seul dans les formes débutantes ou associé à un autre antiparkinsonien pour en compléter l'effet.

Elle est utilisée dans la prophylaxie et le traitement de la grippe à virus A.

Les neuroleptiques :

1. Les neuroleptiques antipsychotiques : (sauf clozapine)

Classification chimique des antipsychotique :

1. Phénothiazines :

Aliphatiques	chlorpromazine cyamémazine lévomépromazine	LARGACTIL® TERCIAN® NOZINAN®
Pipéridiniques	thioridazine pipotiazine propériciazine	MELLERIL® PIPORTIL® NEULEPTIL®
pipérazinées	perphénazine fluphénazine	TRILIFAN® MODITEN® MODECATE®

2. Thioxanthènes :

pipérazinées	flupentixol zuclopenthixol	FLUANXOL® CLOPIXOL®
--------------	-------------------------------	------------------------

3. Butyrophénones :

Pipéridinées	halopéridol pipampérone dropéridol	HALDOL® DIPIPERON® DROLEPTAN®
apparenté	penfluridol pimozide	SEMAP® ORAP®

4. Benzamides

	tiapride sultopride sulpiride amisulpride	TIAPRIDAL® BARNETIL® DOGMATIL® SOLIAN®
--	--	---

5. Autres :

benzisoxazoles	rispéridone	RISPERDAL®
dibenzoazépine	carpipramine	PRAZINIL®
dibenzooxazépine	loxapine	LOXAPAC®
dibenzodiazépines	clozapine olanzapine	LEPONEX® ZYPREXA®
Dérivé des quinolinones	aripiprazole	ABILIFY®

Remarque :

Fluanisone, thioproperazine, trifluopérazine, triflupéridol

→ arrêt de commercialisation

Prochlorpérazine → non commercialisé

Chlorproéthazine → uniquement commercialisée sous forme de crème (NEURIPLEGE)

2. Les neuroleptiques cachés :

Somnifères: Acépromazine + acéprométazine+clorazépam : NOCTRAN® Acépromazine + méprobamate: MEPRONIZINE®	
Traitement non hormonal des bouffées de chaleur : Véralipride : AGREAL®	
Certains antihistaminiques H1 dérivés de la phénothiazine : Aliménazine : THERALENE® Prométhazine : TOPLEXIL® Oxoméazine : FLUSEDAL®, PHENERGAN®, RHINATHIOL prométhazine	
Rem : le mécanisme d'action principal est l'action antihistaminique mais elles possèdent également les actions des phénothiazides.	
Vermifuge : antihelminthique (ascaris, oxyures) Pipérazine : VERMIFUGE CHIARINI® VERMIFUGE SORIN®	
Propriété neuroleptique secondaire.	

3. Les neuroleptiques antiémétiques : anti-nauséux

Métoclopramide : ANAUSSIN® CEPHALGAN® MIGPRIV® PRIMPERAN® PROKINYL®	Métopimazine : VOGALENE® Alizapride : PLITICAN®
--	--

RISQUE :

- L'effet antiémétique des neuroleptiques est diminué.
- L'agoniste dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques.
- Les antiparkinsoniens dopaminergiques (sauf l'amantadine) sont inefficaces dans le traitement des syndromes extra-pyramidaux aigus des neuroleptiques.

MECANISME D'INTERACTION :

Le mécanisme de cette interaction correspond à l'antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et du neuroleptique.

Rappel du mécanisme des dopaminergiques :

Les dopaminergiques sont principalement utilisés pour compenser une déficience en dopamine, observé dans la maladie de Parkinson.

Les agonistes dopaminergiques :

La bromocriptine, le lisuride, le pergolide stimulent à la fois les récepteurs dopaminergiques D1 et D2 et ils inhibent la sécrétion de prolactine par l'hypophyse.

La cabergoline est un agoniste assez sélectif des récepteurs D2 et un puissant inhibiteur de la sécrétion de prolactine.

L'apomorphine stimule les récepteurs D1 et D2.

Rappel du mécanisme d'action des neuroleptiques :

Tous les neuroleptiques ou « antipsychotiques classiques » ont des propriétés antidopaminergiques.

Le blocage des récepteurs dopaminergiques centraux post- et pré synaptiques entraîne sur :

- les voies méso-limbique et méso corticale : les effets antipsychotiques ;
- la voie nigrostriée : les effets extrapyramidaux
- la voie tubéro-infundibulaire : les effets neuro-endocriniens

Le blocage des récepteurs périphériques provoque des effets antiémétiques.

Malgré cette propriété commune, il existe une diversité entre eux car l'action antidopaminergique peut varier selon :

- le système dopaminergique considéré,
- l'affinité différentielle sur les récepteurs dopaminergiques (D1, D2, D3 et D4),
- la posologie

De plus beaucoup de neuroleptiques interagissent avec d'autres neurotransmetteurs à l'origine d'effets bénéfiques ou indésirables.

Les neuroleptiques agissent en partie comme antagoniste compétitif des récepteurs dopaminergique D2.

(La clozapine n'est pas contre indiquée car elle agit préférentiellement sur les récepteurs D4)

Le métoclopramide est un agoniste dopaminergique périphérique, mais qui de part ses propriétés pharmacocinétiques, est capable de passer la barrière hématoencéphalique.

La quinagolide ne stimule que les récepteurs dopaminergiques D2.
Le ropinirole et le pramipexole sont des agonistes des récepteurs dopaminergiques D3 et à un moindre degré D2.

La lévodopa ou L-dopa :

La lévodopa ou L-Dopa est un précurseur de la dopamine.

Comme la dopamine elle-même ne pénètre pas dans le cerveau, pour pallier sa déficience, on a recours à son précurseur la L-Dopa qui y pénètre par transport actif puis est transformée en dopamine.

La dopamine stimule les récepteurs dopaminergiques sans spécificité vis-à-vis des sous types.

L'amantadine :

Elle agit en augmentant la libération de dopamine.

Il s'agit d'un antiparkinsonien mineur, utilisé seul dans les formes débutantes ou associé à un autre antiparkinsonien pour en compléter l'effet.

L'entacapone :

C'est un inhibiteur spécifique et réversible de la COMPT, il a un effet essentiellement périphérique.

La COMT est une des deux enzymes que catabolisent les catécholamines: elle transforme la L-Dopa en 3-O-méthyl-dopa, métabolite inactif qui entre en compétition avec la L-Dopa pour pénétrer dans le cerveau.

On utilise l'entacapone dans le traitement de la maladie de Parkinson en complément de l'association L-Dopa / inhibiteur de la dopa décarboxylase : en inhibant la dégradation de la L-Dopa, il augmente sa concentration sanguine et on facilite son passage dans le cerveau.

La sélégine :

En inhibant la monoamine oxydase, plus spécifiquement la monoamine oxydase B, la sélégine réduit le catabolisme de la dopamine endogène.

CONSEILS :**Prise en charge des nausées, vomissements induits par un dopaminergiques ou la lévodopa :**

Les médicaments dopaminergiques ou la lévodopa provoquent des nausées, vomissements.

Il ne faut pas utiliser un antiémétique ayant des propriétés neuroleptiques marquées. Il faut utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux comme la dompéridone (MOTILIUM®, PERIDYS®) : cette molécule supprime les effets indésirables des agonistes dopaminergiques (troubles digestifs, nausées, vomissements) sans contrecarrer leurs propriétés centrales car la dompéridone ne franchit que faiblement pas la barrière hématoencéphalique, elle n'entraîne pas, dans les conditions habituelles d'utilisation, d'effets indésirables liés au blocage des récepteurs dopaminergiques centraux.

Prise en charge des syndromes extrapyramidaux aigus induits par les neuroleptiques :

Les neuroleptiques ont des propriétés antidopaminergiques, qui sont à l'origine d'une part de l'effet antipsychotique recherché en thérapeutique, et d'autre part d'effets indésirables extrapyramidaux (dyskinésie, dystonie, syndrome parkinsonien...).

En dehors du patient parkinsonien, le syndrome extrapyramidal aigu induit par les neuroleptiques ne constitue pas une indication de la lévodopa, ni des agonistes dopaminergiques (inefficacité)

La stratégie de prise en charge de ces syndromes a déjà fait l'objet de nombreuses publications []. Elle peut être divisée en 3 étapes :

- diminution de la posologie du neuroleptique
- substitution du composé utilisé par un autre neuroleptique entraînant moins d'effets extrapyramidaux
- prescription d'un anticholinergique

Prise en charge des troubles psychiatriques provoqués ou aggravés par la dopathérapie :

Lorsque l'on rencontre, ce type d'interaction, on se doit de se demander dans quelle indication a été prescrit le dopaminergique. On doit différencier, le patient Parkinsonien du patient non Parkinsonien.

Chez les Parkinsoniens traités par un antiparkinsoniens dopaminergique, en cas de nécessité de traitement par neuroleptiques, en théorie il n'est pas logique de poursuivre la dopathérapie, car celle-ci aggrave les troubles psychotiques et ne peut agir sur des récepteurs bloqués par les neuroleptiques.

Mais du fait des difficultés de traitement des troubles psychiques dont souffrent certains parkinsoniens à un stade avancé de leur maladie, l'utilisation d'un neuroleptique antipsychotique (sauf la clozapine) avec un parkinsonien dopaminergique ou la lévodopa est déconseillée.

La clozapine est le neuroleptique dont l'évaluation dans cette indication est la moins réduite et la plus favorable.

Il est contre-indiqué d'associer
- la lévodopa à la réserpine

PRINCIPES ACTIFS :

La lévodopa :

Classification : antiparkinsonien

Spécialité : Liste I

lévodopa : MODOPAR®* SINEMET®* STALEVO®*

Indications :

Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative.

La réserpine :

Classification : antihypertenseur

Alcaloïde sympathomimétique du Rauwolfia Serpentina.
En France ses dérivés, ruscinnamine et deserpidine, ne sont pas commercialisés.

Spécialités : Liste I

Réserpine : TENSIONORME®*

Indication :

Le TENSIONORME® est une association de réserpine et de bendrofluméthiazide (diurétique thiazidique). Il est indiqué dans le traitement de la tension artérielle.

La réserpine est peu prescrite en France en raison de ses nombreux effets indésirables.

RISQUE :

Inhibition des effets de la lévodopa.

MECANISME D'INTERACTION :

Antagonisme non-compétitif :

Mécanisme d'action de la lévodopa :

La lévodopa ou L-Dopa est un précurseur de la dopamine. Comme la dopamine elle-même ne pénètre pas dans le cerveau, pour pallier sa déficience, on a recours à son précurseur la L-Dopa qui y pénètre par transport actif puis est transformée en dopamine.

Elle est utilisée pour pallier le déficit central en dopamine engendré par la maladie de Parkinson.

Mécanisme d'action de la réserpine :

La réserpine est un sympatholytique par déplétion des granules de stockage des monoamines centrales ou périphériques: elle bloque de façon irréversible le système de transport des vésicules.

- Au niveau périphérique, elle lève ainsi les résistances entraînant une bradycardie. Ceci explique ses propriétés antihypertenseurs périphériques.

- A l'effet principal de la réserpine s'ajoute un effet latéral neuroleptique lié à une inhibition du stockage de la dopamine au niveau central entraînant une moindre libération de dopamine dans la fente synaptique.

→ La réserpine épuise les réserves des neurones en monoamines, dont la dopamine, et s'oppose de ce fait à l'effet de la lévodopa.

CONSEILS :

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Les troubles extrapyramidaux que pourrait induire un traitement par agent réserpinique ne doivent pas être traités par la levodopa. - En cas de traitement par lévodopa, utiliser un autre antihypertenseur: la réserpine est remplaçable avantageusement par d'autres antihypertenseurs. |
|--|

Il est contre-indiqué d'associer le dantrolène par voie IV :

- au bépridil,
- au diltiazem,
- au vérapamil.

PRINCIPES ACTIFS :

Le dantrolène :

Classification: myorelaxant à action directe

Spécialités : Liste I

dantrolène : DANTRIUM® IV

Indications :

Par voie intraveineuse, il est utilisé dans le traitement des hyperthermies malignes per-anesthésiques pour réduire les contractures musculaires.

Les hyperthermies malignes avec une rigidité musculaire, seraient la conséquence de l'augmentation de la libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique en raison d'une anomalie des récepteurs à la ryanodine. C'est pourquoi le dantrolène est utilisé pour traiter ces hyperthermies.

Le bépridil, le diltiazem, le vérapamil :

Classification : antagoniste calcique

Spécialités :

bépridil : UNICORDIUM®	diltiazem : TILDIEM® BI-TILDIEM® DIACOR® DILRENE® MONO-TILDIEM® DELTAZEN®	vérapamil : ISOPTINE® ARPAMYL® OCADRIK®* TARKA®*
---------------------------	---	--

Indications :

Le **bépridil** est indiqué dans le traitement préventif des crises d'angine de poitrine réfractaires aux autres traitements.

Le **diltiazem** est prescrit dans le traitement préventif des crises d'angine de poitrine, angor d'effort et angor spontané. Sous forme injectable, il peut être utilisé pour traiter certaines tachycardies et, sous forme orale à libération prolongée, dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Le **vérapamil** est indiqué dans le traitement préventif et curatif des tachycardies paroxystiques supraventriculaires. Il est également utilisé dans le traitement de l'angine de poitrine et, sous forme à libération prolongée, dans le traitement de l'hypertension artérielle.

RISQUE :

Hyperkaliémie observée chez l'animal avec risque de collapsus et de fibrillation ventriculaire.

CIRCONSTANCES POSSIBLES DE L'ASSOCIATION :

On peut retrouver cette interaction dans le traitement du syndrome malin des neuroleptiques [59] ou dans le traitement de l'hyperthermie maligne peranesthésique (HTPMA).

L'HTPMA se caractérise cliniquement par une hyperthermie assez élevée déclenchée par une incapacité des membranes du cytoplasme et des organites cellulaires à limiter, puis à baisser le taux de calcium libre dans la cellule musculaires.

Pour traiter cette hyperthermie, il faudra donc abaisser le taux de calcium libre intracellulaire et, pour ce faire, utiliser le dantrolène et d'un inhibiteur des canaux calciques.

MECANISME D'INTERACTION : [91,95]

Des études sur le porc ont montré que l'utilisation du dantrolène dans l'hyperthermie maligne peranesthésique (HTPMA) provoque une hyperkaliémie.

Mais le mécanisme de l'hyperkaliémie reste encore inconnu ; peut-être s'agit-il d'une action directe du dantrolène sur les échanges potassiques ou peut-être s'agit-il d'une hyperkaliémie réactive du fait de l'abaissement des taux de calcium intracellulaire.

Les inhibiteurs calciques facilitent le passage transmembranaire du calcium tant au niveau musculaire qu'au niveau cardiaque.

De part cette propriété, les inhibiteurs calciques vont abaisser les concentrations en calcium intracellulaire mais vont également avoir des effets chronotropes, dromotropes et inotropes négatifs.

Il a été démontré que l'hyperkaliémie, induite dans ce cas par le dantrolène, potentialise ces effets chronotropes, dromotropes et inotropes négatifs chez l'animal et entraîne des risques de collapsus graves [96]

CONSEILS :

Ne pas injecter du dantrolène chez un patient déjà traité par antagoniste calcique.

Il est contre-indiqué d'associer

- les digitaliques aux sels de calcium par voie IV

PRINCIPES ACTIFS :

Les digitaliques :

Classification : hétérosides cardiotoniques d'origine végétale.

Spécialités : Liste I

digitoxine : DIGITALINE®	digoxine : DIGOXINE® HEMIGOXINE®
-----------------------------	--

Indications :

Certaines insuffisances cardiaques et troubles du rythme supraventriculaires.

Les sels de calcium IV :

Classification : électrolytes

Spécialités :

chlorure de calcium :
CHLORURE DE CALCIUM COOPER®
RINGER AGUETTANT®, BAXTER®, BIOSEDRA®,
FRESENIUS® ...
RINGER LACTATE AGUETTANT®, LAVOISUIER®
POLYONIQUE B66 AP-HP®

gluconate de calcium :

GLUCONATE DE CALCIUM AGUETTANT®
GLUCONATE DE CALCIUM LAVOISSIER®
DEXTRION®*

glucoheptomate de calcium :

IONITAN®*
PLASMALYTE®*

gluconate de calcium + glucoheptomate de calcium :
GLUCALCIUM®

Indications :

Les sels de calcium seuls sont indiqués dans la calcithérapie d'urgence (hypocalcémie, tétanie hypocalcémique) et dans le rachitisme hypocalcémique).

Les sels de calcium en association peuvent avoir pour indications :

- les déshydratations à prédominance extracellulaire
- l'hypovolémie
- la rééquilibration hydro-électrolytique des patients en nutrition parentérale.

RISQUE :

Les sels de calcium peuvent, lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante aux digitaliques, peuvent précipiter l'apparition d'arythmies graves voire létales.

MECANISME D'INTERACTION :

Rappel sur le mécanisme d'action des digitaliques :

Les hétérosides cardiotoniques vont être responsables d'un blocage de la Na⁺/K⁺ ATPases du sarcolemme des myocytes, ce qui se traduit par une élévation des concentrations intracellulaires de Na⁺, qui va activer l'échangeur Na⁺/Ca⁺⁺ et de ce fait élever la concentration intracellulaire de Ca⁺⁺.

Cette élévation des concentrations intracellulaires d'ions Ca⁺⁺, va entraîner une augmentation de la contractilité cardiaque (effet inotrope +).

Ces composés ont également une action sur le système parasympathique, par augmentation de libération d'acétylcholine, ainsi que sur le tonus sympathique : on a alors une diminution de la fréquence cardiaque (effet chronotrope -) qui va permettre un meilleur remplissage des ventricules durant la diastole.

Effets électriques des digitaliques :

Ces effets, résultant d'un mélange complexe d'actions directes et indirectes, sont responsables d'une partie des effets thérapeutiques des digitaliques mais surtout de la majeure partie de leurs effets toxiques.

Les effets directs des digitaliques vont s'exercer sur les fibres de Purkinje ainsi que sur les autres tissus spécialisés (nœuds sinusal et auriculoventriculaire), mais également sur les fibres musculaires ventriculaires et auriculaires. Ces effets vont se traduire par une élévation de l'automatisme.

Du fait du mécanisme particulier des digitaliques qui augmentent de façon indirecte les concentrations intracellulaires en calcium, l'introduction en IV de calcium immédiatement mobilisable va créer un véritable surdosage en calcium myocardique intracellulaire.

Or, lorsque la concentration cytosolique en ions Ca⁺⁺ est augmentée il peut se produire des oscillations de ce potentiel diastolique, nommées post-dépolarisations retardées, lesquelles peuvent donner lieu à de l'activité déclenchée qui se caractérise par des épisodes de tachycardies ventriculaires atypiques. C'est ce surdosage en calcium qui provoquera les graves troubles du rythme.

CONSEILS :

Ne pas administrer de calcium injectable chez un patient digitalisé.

Il est contre-indiqué d'associer :

- la floctafénine aux bêtabloquants -sauf esmolol- (y compris les collyres)

PRINCIPES ACTIFS :

La floctafénine :

Classification : antalgique

Spécialités : Liste II

floctafénine : IDARAC®

Indications :

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée. La floctafénine est peu prescrite en raison du risque d'apparition de manifestations allergiques (cutanées, respiratoires,...)

Les bêtabloquants (sauf esmolol):

Spécialités :

- Voix orale : liste I

acébutolol : SECTRAL®	bisoprolol: CARDENSIEL® CARDIOCOR®	labétalol: TRANDATE®	oxéprénolol : TRASICOR®
aténolol : BETA ADALATE TENORDATE®	DETENTIEL® LODOZ®	métoprolol: LOPRESSOR® SELOKEN®	pinolol : VISQUEN®
TENORMINE® TENORETIC®	SOPROL® WYTENS®	LOGIMAX® LOGOTRON® SELOZOK®	propranolol : AVLOCARDYL® HEMIPRACTON®
bétaboxolol: KERLONE®	cartéolol : MIKELAN®	nadolol : CORGNARD®	sotalol : SOTALLEX®
	carvédilol : KREDEX	néбиволol : NEBILOX®	tertatolol : ARTEX®
	céliprolol: CELECTOL®	TEMERIT®	

- Collyre : liste I

béfunolol : BENTOS®	cartéolol : CARPILO®*	timolol : COSOPT®*	TIMABAK®
bétaxolol : BETOPTIC®	CARTEABAK® CARTEOL®	DIGAOL® AOPTOL®	TIMACOR® TIMOPTOL®
carbacol: ISOPTO®	lévobunolol : BETAGAN®	MODUCREN® NYOGEL®*	PILOBLOQ®* IMOCOMOD®
	métipranolol: BETANOL®	NYOLOL® OPHTIM®	TIMPILO® XALACOM®*

Indications :

Par voie orale, les bêtabloquants ont des indications :

1. cardiovasculaires dont :
 - l'hypertension artérielle
 - l'insuffisance coronaire
 - prévention secondaire de l'IDM
 - certains troubles du rythme...

Le carvedilol, le bisoprolol et le métoprolol ont l'indication « insuffisance cardiaque ».

2. non cardiovasculaires : migraines...

Par voie locale, les bêtabloquants sont utilisés dans les glaucomes à angle ouvert et l'hypertonie intra oculaire.

RISQUE :

En cas de choc ou d'hypotension à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants.

Le choc anaphylactique survenant chez des patients traités par des bêtabloquants est particulièrement grave.

MECANISME D'INTERACTION :

Il s'agit d'une réaction pharmacodynamique indirecte : les modifications physiologiques induites par les bêtabloquants aggravent le choc anaphylactique qui est un effet indésirable possible de l'IDARAC®

Les bêtabloquants jouent un rôle aggravant à différents niveaux : [48,72,73]

1. en potentialisant la réponse immuno-allergique :

Le bêtabloquant pourrait faciliter le processus d'histaminolibération : en effet la production endogène d'histamine et des autres médiateurs de l'anaphylaxie est normalement inhibée par le système bêta-adrénergique, par le biais de l'AMPc, et stimulée par les mécanismes alpha adrénergique et cholinergique.

L'introduction d'un bêtabloquant perturbe cet équilibre en augmentant la synthèse et en abaissant le seuil de libération des médiateurs par les mastocytes et les basophiles.

Les bêtabloquants augmentent donc la réactivité des différents systèmes pulmonaire, cutané et cardiovasculaire, aux médiateurs de l'allergie.

2. en influant sur les organes cibles avec perte des mécanismes compensateurs :

Lors d'un choc anaphylactique, des phénomènes cardiovasculaires de compensation de l'hypovolémie se mettent en place.

La chute de pression artérielle est compensée dans un premier temps par la mise en jeu des baroréflexes haute pression, entraînant une réaction sympathique majeure avec augmentation des résistances systémiques par vasoconstriction adrénérergique. De plus l'hypotension artérielle stimule l'activité rénine-angiotensine qui augmente l'action sympathique.

L'efficacité de ces mécanismes nécessite donc l'intégrité du système sympathique. En bloquant les récepteurs bêta 1 au niveau cardiaque, les bêtabloquants rendent insensible le cœur à la stimulation adrénérergique → pas d'adaptation du débit cardiaque.

3. en rendant l'individu résistant aux thérapeutiques habituelles du choc anaphylactique :

Le premier geste du choc anaphylactique est l'injection d'adrénaline, qui permet de rétablir l'hémodynamique. L'adrénaline est une amine sympathomimétique, agoniste des récepteurs adrénérergiques bêta 2, bêta 1 et alpha.

Or les bêtabloquants sont des antagonistes compétitifs et spécifiques des récepteurs bêta-adrénérergiques. Ils empêchent donc l'adrénaline de se fixer à ses récepteurs : les récepteurs bêta deviennent réfractaires aux substances adrénérergiques.

Le patient ne répond pas au traitement par adrénaline.

ETUDES : [28]

Les accidents sévères à type de choc décrits dans la littérature surviennent alors que le patient est traité par un bêtabloquant administré aussi bien par voie générale que locale. Le passage systémique des bêtabloquants à usage local (collyre) est maintenant largement reconnu.

CONSEILS :

Il existe de nombreuses alternatives à l'utilisation de la floctafénine

Remarque :

Seule la floctafénine a cette contre-indication alors que d'autres médicaments peuvent provoquer des réactions allergiques graves entraînant le même problème avec les bêtabloquants.

Il est contre-indiqué d'associer :

- le vaccin antiamaril à un médicament cytotoxique.

PRINCIPES ACTIFS :

Le vaccin antiamaril :

Classification : vaccin contre la fièvre jaune

Spécialités :

vaccin antiamaril : STAMARIL®

Réservé aux centres de vaccinations habilités à effectuer la vaccination antiamarile.

Indications :

Ce médicament est un vaccin vivant stabilisé destiné à la prévention de la fièvre jaune.

La vaccination est exigible dans certains pays à partir de l'âge de 1 an -possible dès l'âge de 6 mois-.

Cette vaccination est indiquée pour tout voyage en zone d'endémie même en l'absence d'obligation administrative.

Les cytotoxiques :

Classification : cytotoxique

Liste des molécules cytotoxiques :

altretamine	cytarabine	idarubicine	pipobroman
amsacrine	dacarbazine	ifosfamide	pirarubicine
asparaginase	dactinomycine	irinotecan	plicamycine
azathioprine	daunorubicine	lomustine	procarbazine
bleomycine	docetaxel	melphalan	raltitrexed
busulfan	doxorubicine	mercapto- purine	streptozocine
capecitabine	epirubicine	methotrexate	tegafur
carboplatine	estramustine	miltefosine	temozolomide
carmustine	etoposide	mitoguazone	thiotepa
chlorambucil	fludarabine	mitomycine	tioguanine
chlorméthine	fluorouracile	mitoxantrone	topotecane
cisplatine	fotemustine	oxaliplatine	vinblastine
cladribine	gemcitabine,	paclitaxel	vincristine
cyclo- phosphamide	hydroxy- carbamide	pentostatine	vindesine
			vinorelbine

Indications :

Les médicaments cytotoxiques ont comme leur nom l'indique un effet toxique sur une ou des cellules.

Ils sont utilisés en chimiothérapies (médicaments anticancéreux) mais également dans le traitement de certaines maladies immunitaires.

RISQUE :

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

MECANISME D'INTERACTION :

Modification des défenses de l'organisme par les cytotoxiques ce qui contre-indique la vaccination antiamarile.

Les cytotoxiques ont pour effet indésirable (EI) commun le risque de neutropénie. C'est un EI sévère, fréquent, lié à la toxicité hématologique.

Le risque infectieux découlant de la neutropénie peut être bactérien, fongique ou viral. [130]

Or le vaccin antiamaril est un vaccin vivant atténué : il est fabriqué à partir d'un virus amaril de type sauvage et atténué par passages en série. Il peut théoriquement être pathogène en l'absence de défense de l'organisme.

CONSEILS :

Le vaccin antiamaril est le seul vaccin existant contre la fièvre jaune.

C'est le centre de vaccination qui sera amené à le contre-indiquer.

En cas de contre-indication, un certificat de contre-indication à la vaccination amarile sera rédigé. Tous les pays n'accordant pas de dérogation, il est nécessaire de se renseigner auprès de l'ambassade.
--

Il est contre-indiqué d'associer :

- un préservatif en latex à une huile minérale.

Les préservatifs en latex :

Les préservatifs sont utilisés en prévention de la transmission du VIH lors de rapports sexuels.

Ils sont commercialisés en pharmacie, en grandes surfaces, sur Internet.

La majorité des préservatifs commercialisés sont en latex.

Parmi les marques commercialisées on peut citer :

DUREX, MANIX, TERPAN, HOT RUBBER, CONDOMI...

Les huiles minérales :

Les substances :

Cette contre-indication concerne les huiles minérales mais plus généralement tous les corps gras ou les lubrifiants contenant ces huiles.

Parmi les huiles minérales on peut citer :

4. les huiles de silicones : diméthicones, phénylméthicones
5. les huiles de vaseline = paraffine liquide, la vaseline

Ces « huiles » minérales sont des corps gras très utilisés comme excipients hydrophobes dans de nombreuses préparations : pommades, crèmes, gels.

La vaseline a une consistance qui permet de l'employer seule. [12]

Parmi les autres corps gras pouvant, par méconnaissance, être utilisés comme lubrifiant, on trouve :

- le beurre, les huiles alimentaires, la crème solaire, le lait hydratant, huile pour massage...

RISQUE :

Risque de rupture du préservatif lors de l'utilisation avec des corps gras ou des lubrifiants contenant des huiles minérales.

MECANISME D'INTERACTION :

Quand le latex entre en contact avec un produit à base d'huile, le latex s'assouplit et les risques de ruptures augmentent [106].

Même si le préservatif ne se déchire pas ou ne porte pas de dégâts visibles, le préservatif devient poreux et ne protège pas efficacement contre le VIH.

Les substances grasses endommagent la structure en latex en moins de 5 minutes et rendent le préservatif perméable au virus du VIH [101].

CONSEILS :

- Utiliser un lubrifiant adapté :

- lubrifiants hydrosolubles:

On les appelle communément « gel », ils peuvent être à base de glycérine, de polyacrylamide... Ce sont les lubrifiants les plus courants : ils sont compatibles avec les préservatifs, n'irritent pas les muqueuses et se rincent facilement à l'eau.

Exemples: SENSILUBE®, DUREX Top Gel, HOT RUBBER...

- lubrifiants à base de silicone:

Il s'agit d'une nouvelle génération de lubrifiants, il en existe peu sur le marché. Ils séchent moins vite, durent plus longtemps, sont compatibles avec le préservatif, mais ils tachent et ne s'éliminent pas à l'eau.

- Utiliser un préservatif en polyuréthane :

Il ne réagit pas à l'huile [113] mais il présente l'inconvénient d'être plus cher.

Exemples : AVANDI® de Durex,
PROTEX ORIGINAL® de Prophyltex.

Rem : le préservatif féminin commercialisé en France est en polyuréthane (FEMIDOM®).

4. DISCUSSION

4.1. ANALYSE CRITIQUE DES FICHES

4.1.1. Le référentiel :

Notre travail peut servir de document de référence puisqu'il s'appuie sur la liste officielle des interactions fournie par l'AFSSaPS et réactualisée en avril 2006.

Actuellement peu d'ouvrages sur les interactions médicamenteuses sont mis à jour.

En effet, la commercialisation de "*l'Incompatex*" [115] – dont la dernière version date de 2003- et la diffusion du fascicule "*Interaction Médicamenteuse*" du VIDAL [126] ont été arrêtées.

Quant au supplément "*Interaction Médicamenteuse*" de la revue Prescrire [86], il n'inclut pas toutes les interactions.

Il existe certes une autre source officielle d'informations sur les IAM : les "*Résumés des Caractéristiques Produit*" (RCP). Les monographies des médicaments, présentes dans le "*Dictionnaire VIDAL*" [125], reprennent scrupuleusement le libellé officiel du RCP. Dans ces monographies, se trouve une rubrique, intitulée « *Interactions Médicamenteuses* ». Afin de déterminer une liste complète des IAM CI, il aurait fallu consulter toutes les monographies.

C'est pourquoi, comme référentiel, nous avons préféré le "*Thésaurus*" de l'AFSSaPS [137].

La concordance entre ces deux sources est essentielle à l'analyse des IAM d'une prescription. Nous pouvons nous demander si les informations sur les interactions contenues dans les RCP sont identiques à celle du "*Thésaurus*".

En 2002, le CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament) a développé une nouvelle activité "l'infovigilance" qu'il définit comme « *un moyen de prévenir les erreurs dans l'information sur le médicament notamment afin de participer à prévenir l'erreur médicamenteuse* ». [42]

Concrètement cette activité s'organise de 2 façons :

- analyse de l'information contenue dans les RCP
- comparaison entre les 2 sources d'informations officielles concernant les interactions médicamenteuses.

Entre le 03/01/05 et le 01/08/05, les IAM de nouvelles spécialités renseignées dans le site « www.theriaque.org » [160] ont été étudiées. Une discordance était définie à partir de 2 critères :

- absence de l'interaction dans le “*Thésaurus*” ou dans le RCP,
- niveaux de contraintes différents dans les deux sources

531 spécialités (contenant 181 substances actives) ont été étudiées:

- 3396 IAM étaient impliquées dans les RCP
- 3350 IAM étaient impliquées dans le “*Thésaurus*”

Concordances entre “*Thésaurus*” et RCP : [42]

Si les 2 sources étaient concordantes pour 236 spécialités (44,6%), elles étaient discordantes pour 295 spécialités (55,4%) :

658 IAM (1,24 +/- 2,2 par spécialité) étaient discordantes :

- 261 absentes des RCP,
- 319 absentes du “*Thésaurus*” dont 96 cliniquement significatives
- 78 avec des niveaux de contrainte différents.

Le nombre important des discordances est une difficulté pour le médecin et le pharmacien dans l'acte de prescription/dispensation. L'information sur le médicament conditionne la qualité et la sécurité de la prise en charge thérapeutique du patient. Une information imprécise, erronée ou absente (quel que soit son support : papier, base de données, logiciels d'aide à la prescription ou à la dispensation) favorise la survenue d'une erreur médicamenteuse en générant une défaillance dans le circuit du médicament.

Ces difficultés rencontrées dans l'utilisation d'informations officielles ne peuvent qu'entraîner des confusions, voire des erreurs dans les décisions des professionnels de santé, ce qui n'est pas au bénéfice des patients.

- Une homogénéisation est donc indispensable pour garantir la mise à disposition de données sur le médicament fiables, précises, compréhensibles, et offrir aux professionnels de santé des outils pertinents d'aide à la décision.

4.1.2. La classification

La classification par mécanismes d'interaction, et non par ordre alphabétique comme dans la plupart des autres documents, permet, à mon sens, une meilleure mémorisation.

Elle permet de bien distinguer les interactions pharmacodynamiques des interactions pharmacocinétiques et également de regrouper, dans le cas des interactions pharmacodynamiques, les inducteurs, les inhibiteurs et les principes actifs dont le métabolisme peut être inhibé.

Par contre cette classification ne paraît pas adaptée à une recherche rapide d'interactions concernant une molécule. Pour cela, le "*Thésaurus*" semble plus approprié, mais il ne se présente pas comme un outil pédagogique.

Le sommaire des fiches est présenté de manière ludique, avec des schémas et des tableaux. Ainsi, le pharmacien a une vision globale des interactions qui vont être détaillées par la suite dans les fiches.

Outre la classification par mécanisme d'interaction, figure une classification par risque encouru ; elle constitue une autre approche du problème sur les interactions médicamenteuses et peut également être un moyen de mémoriser ces interactions.

- Le sommaire des fiches, avec ces deux classifications, représente en fait la synthèse du travail effectué. Il peut servir de base pour l'apprentissage ou la remise à niveau en matière d'IAM CI. Pour plus d'information, il suffit alors de se reporter à la fiche correspondante.

4.1.3. Le choix des interactions

Contrairement aux autres ouvrages traitant des interactions médicamenteuses, notre travail concerne uniquement les interactions médicamenteuses contre-indiquées. Il permet donc de cibler le plus haut niveau de contrainte pour lequel la délivrance est formellement interdite.

Mais ce choix ne permet pas de prendre en compte les associations déconseillées. Or il est également très important pour le pharmacien de pouvoir les détecter, les analyser et les gérer. Leur présence, lors d'une délivrance, nécessite de prendre contact avec le prescripteur. Dans le cas où ces associations déconseillées ne peuvent être évitées, après évaluation du rapport bénéfice / risque, une surveillance étroite du patient s'impose. Le pharmacien se doit donc, de les connaître, au même titre que les associations contre-indiquées. Ces fiches pourraient donc être enrichies des associations déconseillées : elles présenteraient ainsi l'ensemble des interactions nécessitant une intervention pharmaceutique.

Dans cette thèse, n'ont été traitées que les IAM CI concernant l'association de 2 principes actifs. Mais il ne faut pas oublier qu'il existe des contre-indications de médicaments liées à l'état physiopathologique du patient.

C'est un vaste domaine pour lequel il existe peu de documents de synthèse. Elles apparaissent dans le *RCP* sous l'intitulé "contre-indication" au même titre que les associations entre 2 principes actifs. Or les situations physiologiques ou pathologiques sont nombreuses. Si on interroge la banque de données "*Thériaque*" [160], plus de 140 terrains peuvent être impliqués.

Dans l'"*Incompatex*" ce problème était abordé puisque 27 états physiopathologiques étaient pris en compte.

Une meilleure connaissance des états physiopathologiques impliqués dans une contre-indication permettrait au pharmacien de mieux questionner le patient. Il éviterait ainsi les contre-indications de ce type.

4.1.4. Le contenu des fiches

A la différence de la liste de l'AFSSaPS, où l'information sur les interactions médicamenteuses se veut succincte, nous avons voulu être la plus exhaustive possible tout en veillant à la clarté des informations.

PRINCIPES ACTIFS :

Aux principes actifs concernés par l'interaction, sont associés le nom des spécialités correspondantes, la classification et les principales indications. Ces informations ont pour objectif de replacer le principe actif dans son contexte de prescription et de faciliter la mémorisation.

Certaines spécialités sont suivies de la mention RH qui signifie "Réserve Hospitalière". Elles sont parfois peu connues des pharmaciens d'officine. Avec l'arrivée prochaine du dossier médical personnalisé (DMP), le pharmacien aura accès à l'ensemble des délivrances de médicaments pour un patient, notamment celles provenant de l'hôpital : il devra en tenir compte dans sa recherche d'interaction.

Notons que certains principes actifs indiqués dans le *Thésaurus* ne sont pas encore commercialisés en France ou ne le sont plus.

RISQUE :

Le risque encouru, en cas d'associations, est parfois simplement énoncé. Or, dans certains cas, il mériterait d'être développé afin d'être mieux connu et ainsi mieux appréhendé. Mais il ne faut pas alourdir le contenu des fiches avec trop d'informations, d'autant plus que le risque est souvent commun à plusieurs interactions. Il est possible alors d'ajouter des fiches annexes traitant de ce sujet, qui pourraient préciser entre autres :

- la définition du risque
- le diagnostic
- les circonstances d'apparition du risque (médicamenteuses ou non)
- les facteurs favorisant ce risque
- la fréquence, le taux de mortalité...

MECANISME D'INTERACTION :

Un des objectifs, lors de la réalisation de ces fiches, était de mieux comprendre les mécanismes d'interaction. C'est pourquoi nous avons essayé de développer cette rubrique. Nous nous sommes alors rendu compte que, si pour certaines interactions les mécanismes étaient connus avec précision, pour d'autres ils étaient encore inconnus.

Les mécanismes sont parfois complexes et il n'est rare que plusieurs d'entre eux soient à l'origine d'une même interaction.

CONSEILS :

Cette partie apporte un plus, par rapport au "*Thésaurus*", dans la gestion des IAM CI.

4.1.5. La mise en page des fiches

La présentation de chaque fiche, telle que nous la proposons ici – divisée en 4- peut être discutée. Mais notre choix se justifie.

Afin d'avoir un aperçu global de la fiche nous avons essayé de regrouper toutes les données sur une page (parfois plus). Nous avons pu ainsi réduire le volume des fiches.

En revanche, cette disposition entraîne une réduction des caractères, pouvant gêner la lecture ou surcharger certaines rubriques.

Pour un accès plus aisé, dans le cadre de la pratique officinale ou de la formation, il serait possible de présenter ces fiches différemment, en créant 2 fichiers distincts, l'un pour les interactions pharmacocinétiques, l'autre pour les interactions pharmacodynamiques.

Chacun de ces fichiers pourrait se présenter de la façon suivante :

- orientation des feuilles en « paysage »,
- feuilles reliées par le haut par une spirale,
- page de garde intitulée « Interactions pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques »,
- fiches divisée en 2 sur une page, impression recto-verso.

Chaque série de fiches présentant le même mécanisme d'interaction, serait précédé du tableau récapitulatif présent dans le sommaire.

4.1.6. La diffusion des fiches

Nous pouvons envisager que les fichiers, tels qu'ils sont décrits ci-dessus, soient mis à la disposition des pharmaciens d'officine via Internet.

Nous pourrions également imaginer un jeu de cartes comportant quatre séries de cartes de couleurs différentes :

- une pour le ou (les) PA ou une classe médicamenteuse
- une pour le ou (les) PA ou une classe médicamenteuse interagissant
- une pour le mécanisme d'interaction
- une pour le risque encouru

L'objectif de ce jeu consisterait à associer 2 PA de chaque couleur à un mécanisme d'interaction et à un risque. Les fichiers « *Interactions pharmacodynamiques* » et « *Interactions pharmacocinétiques* » permettraient de vérifier les réponses et d'approfondir les connaissances.

4.2. LES INFORMATIONS SUR LE PATIENT

Même si le pharmacien a une bonne connaissance théorique de ces interactions, dans la pratique officinale, il est essentiel et indispensable qu'il ait accès à certaines informations sur le patient pour ne pas passer à côté d'une contre indication.

4.2.1. Le dossier patient : ses limites

La prévention des IAM CI passe par la constitution du dossier patient. Celui-ci devrait inclure un historique des prescriptions réalisées pour un même patient, afin de rechercher les interactions possibles entre médicaments figurant sur des ordonnances différentes. Ce dossier doit être établi, par le médecin.

Un deuxième dossier, constitué par le pharmacien, présente l'intérêt de regrouper les médicaments issus de prescriptions différentes. Mais, on le sait, un même patient peut fréquenter plusieurs pharmacies. L'exhaustivité d'un tel document ne peut être atteinte.

La constitution d'un Dossier Pharmaceutique (DP), outil professionnel, dont les informations viendront alimenter la rubrique "médicaments" du Dossier Médical Personnalisé (DMP) est la solution. L'un des premiers rôles de ce DP consiste à éviter les interactions médicamenteuses. [37]

Le DMP devrait être disponible, pour chaque Français, en principe en 2007.

4.2.2. Le dossier pharmaceutique (DP) [37]

Le DP, c'est "l'onglet" pharmaceutique du DMP, la partie dans laquelle seront stockées toutes les données concernant les médicaments dispensés au titulaire du DMP. Dans le cadre de la coordination des soins, il permet aux autres professionnels de santé, et notamment aux médecins, de disposer de ces informations pour mieux prescrire. Mais il est aussi conçu pour devenir un véritable outil professionnel utilisable quotidiennement par le pharmacien.

Le DP intégrera l'historique pharmaceutique du patient, c'est-à-dire tous les médicaments qui lui ont été dispensés dans quelque officine ou hôpital du territoire que ce soit. Les "médicaments conseils" pourront également être consignés. Ainsi, le pharmacien d'officine aura accès à l'ensemble des médicaments délivrés, y compris ceux délivrés par l'hôpital ou une autre pharmacie.

Le décret fixant le contenu du DPM est en cours de préparation. Seraient mis à disposition : le descriptif des pathologies, les comptes rendus médicaux, l'imagerie, les résultats d'analyses biologiques, les médicaments dispensés, les facteurs de risque du patient et des informations sur la prévention.

Mais le pharmacien n'aura pas accès à toutes ces données -ce qui est sans doute regrettable-.

Ainsi dans le cadre de la détection des IAM CI, l'accès aux résultats d'analyses biologiques par exemple, permettrait, après vérification, de lever certaines "contre-indications avec réserve".

L'accès aux pathologies pourrait également permettre de distinguer la prescription de bêtabloquants dans le cadre d'une insuffisance cardiaque.

4.3. LES LOGICIELS D'AIDE A LA PRESCRIPTION

La généralisation des logiciels d'aide à prescription et à la dispensation devrait permettre de mieux prévenir le risque lié aux IAM CI. Mais encore faut-il que les informations scientifiques de ces logiciels soient validées et mises à jour régulièrement.

Dès la mise en place du DMP, les logiciels actuels, qui étudient les contre-indications et les interactions, devront le faire par rapport à l'ensemble des médicaments délivrés au patient, et non par rapport à l'historique de l'officine [62].

Ces logiciels peuvent donc être une aide pour détecter les IAM CI, mais seules les connaissances du pharmacien permettront d'analyser la situation. En effet celui-ci doit être en mesure de motiver son choix en cas de refus de délivrance et de proposer, si possible, une alternative au prescripteur.

4.4. L'OPINION PHARMACEUTIQUE

Lorsque le pharmacien a détecté une IAM CI lors de la dispensation, il doit réagir et de prendre une décision.

S'il est amené à modifier la prescription, même après accord du médecin, il se doit de rédiger une opinion pharmaceutique. [61, 68,117, 154]

« Il s'agit d'un avis motivé du pharmacien , établi sous son autorité, portant sur la pertinence pharmaceutique d'une ordonnance consignée dans l'officine et impérativement communiqué par écrit au médecin lorsqu'il invite à la révision , ou fonde le refus de délivrance ou la modification d'office de la prescription. » [154]

L'opinion pharmaceutique est une méthodologie qui rend compte de la dispensation dans l'hypothèse d'un incident réglementaire ou thérapeutique (contre-indications non respectées, posologie élevée, interactions médicamenteuses contre-indiquées, etc.)

Dans cette optique, la tâche pharmaceutique est formalisée suivant une démarche d'assurance qualité dans le but d'assurer une lisibilité, une mémoire et une opposabilité.

Pour que l'opinion pharmaceutique soit utile au médecin prescripteur, elle doit être justifiée et présenter une alternative thérapeutique ou un refus motivé de délivrance lorsque la santé du patient l'exige.

Cette alternative peut être :

- une proposition de substitution par un médicament équivalent
- une proposition de modification du traitement

L'avis motivé du pharmacien a donc une double valeur, une valeur thérapeutique, mais aussi une valeur légale :

- L'opinion pharmaceutique permet au pharmacien de conserver en mémoire des dispensations définies par l'article R.5010-48 et élargies par les articles imposant la prise en compte de « *l'intérêt du malade* » qui peuvent fonder la mise en cause d'une prescription ou d'une délivrance ;

- La communication au prescripteur des constats et des initiatives du pharmacien dans une "opinion pharmaceutique" permet de clarifier les responsabilités de chacun dans leur intérêt et celui du patient.

Ainsi, l'opinion pharmaceutique peut servir, en cas de plainte, de trace écrite. Elle constitue alors la preuve que le pharmacien a détecté l'anomalie du traitement et a averti le médecin.

Si certaines situations justifient la présence sur une même ordonnance de médicaments dont l'association est contre-indiquée, tous les conseils nécessaires doivent être donnés au patient pour éviter la prise concomitante de ces médicaments. Le pharmacien doit alors porter des observations écrites sur l'ordonnance.

Exemples de consignes permettant de lever la contre-indication :

- « *arrêt de la dihydroergotamine pendant la prise de macrolides* »
- « *confirmation par le prescripteur d'une association diurétique épargneur potassique avec du potassium chez le malade en hypokaliémie* ».

La remise d'un document écrit reprenant les conseils formulés semble être un des moyens les mieux adaptés à la prévention du risque.

4.5. LA CONVENTION NATIONALE PHARMACEUTIQUE

Le Journal officiel a publié le 25 juillet 2006 [169] un arrêté portant approbation de la première convention pharmaceutique, signée fin mars entre les Syndicats de pharmaciens et l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM).

Cette convention nationale organise les rapports entre l'Assurance Maladie et les pharmaciens titulaires d'officine, prévue par l'article L. 162-16-1 du code de la Sécurité Sociale [172].

C'est un accord novateur dans la mesure où il ne se limite pas, comme les textes conventionnels précédents, à organiser la facturation des prestations en dispense d'avance des frais. Il contient en effet des dispositions confirmant le pharmacien dans son rôle de professionnel de santé, ce qui contribue à renforcer son monopole en matière de dispensation de produits de santé.

Le titre II de cette convention, intitulé « *des conditions et critères de la dispensation de produits de santé aux assurés sociaux* » est en partie consacré à la qualité de la dispensation pharmaceutique : il rappelle les missions et les objectifs du pharmacien :

- favoriser l'observance des traitements,
- prévenir les incidents ou accidents iatrogéniques,
- développer l'éducation thérapeutique du patient,
- exercer si nécessaire en coordination avec les autres professionnels de santé,
- soutenir les campagnes de Santé Publique et participer, le cas échéant, à leur élaboration.

Des accords de santé publique -les avenants- seront conclus sur le développement d'actions de prévention et d'éducation thérapeutique. Ils seront rédigés sur le même principe que les accords de bon usage des médicaments (ABUM).

Des contrats d'objectifs ayant trait à la pratique de la dispensation seront fixés. Parmi les thèmes envisagés (asthme, diabète, hypertension artérielle, contraception d'urgence, vaccination antigrippale...) figurent les associations médicamenteuses formellement contre-indiquées.

THESE SOUTENUE PAR : **FRAISSE Muriel**

TITRE : **“LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES CONTRE-INDIQUEES :
DETECTION, ANALYSE ET GESTION A L’OFFICINE.”**

CONCLUSION

Les Interactions Médicamenteuses Contre-Indiquées (IAM CI), ayant des conséquences cliniques graves, sont relativement peu nombreuses. Néanmoins l’iatrogénie évitable induite par ces associations reste un problème de santé publique. En effet les études ont montré que la délivrance des associations contre-indiquées n’est pas exceptionnelle.

Deux acteurs interviennent dans la gestion des interactions : le médecin et le pharmacien. Le pharmacien, dernier maillon de la chaîne, doit au travers de la tâche pharmaceutique, détecter, analyser et gérer ces interactions afin de prévenir le risque encouru, d’autant que sa responsabilité est engagée. Cette mission est désormais mentionnée dans la *“Convention Nationale Pharmaceutique”* de juillet 2006.

La généralisation prochaine de la carte vitale personnalisée permettra au pharmacien d’avoir une liste exhaustive des médicaments délivrés à un patient, ce qui améliorera la recherche des interactions.

Evidemment, la connaissance de ces interactions est indispensable. Or il se trouve que les ouvrages ou bases de données, traitant de ce sujet sont peu nombreux. Les deux référentiels officiels - *“Résumés des Caractéristiques du Produit”* et *“Thésaurus”* de l’AFSSAPS- ne semblent pas adaptés à la formation sur les IAM CI.

C’est la raison pour laquelle, nous basant sur la liste officielle des IAM CI établies et mises à jour en avril 2006 par l’AFSSAPS, nous avons réalisé une série de fiches pédagogiques.

Pour une bonne utilisation de ces fiches, les principaux mécanismes explicitant les interactions entre médicaments sont détaillés dans la première partie de notre travail. Les 54 fiches présentent un aperçu global de l’interaction avec, notamment, les principes actifs concernés, les spécialités correspondantes, le risque encouru, le mécanisme d’interaction, ainsi que des conseils au prescripteur. Dans un souci pédagogique, ces fiches sont classées en fonction du mécanisme d’interaction. Elles sont donc subdivisées en deux grandes parties : les interactions pharmacocinétiques et les interactions pharmacodynamiques.

Souhaitons que ces fiches soient des outils pratiques facilitant ainsi l’apprentissage des interactions médicamenteuses contre-indiquées au sein des officines.

Ces IAM CI, ne sauraient faire oublier qu'il existe également des associations déconseillées tout aussi importantes pour le pharmacien d'officine, ainsi que des contre-indications d'un médicament par rapport à l'état physiopathologique du patient. Ces deux dernières remarques pourraient faire l'objet d'un autre travail.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 27 octobre 2006

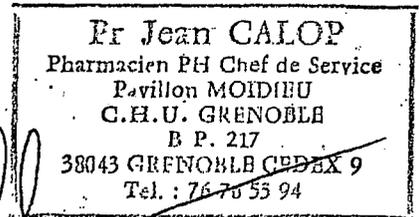
LE DOYEN

P. DEMENGE



LE PRESIDENT DE LA THESE

J. CALOP



BIBLIOGRAPHIE

Articles de périodiques :

- [1] ABAKAROV M.G., BELOUSOV IuB., GOTOVSKII IuV. [Biological resonance as a possible mechanism of an ototoxic action of aminoglycoside antibiotics] *Vestn. Otorinolaringol.*, 2005, (1) :10-12.
- [2] ALDERMAN J. Coadministration of sertraline with cisapride or pimoziide: an open-label, nonrandomized examination of pharmacokinetics and corrected QT intervals in healthy adult volunteers. *Clin. Ther.*, 2005 ; **27**: 1050-1063
- [3] ALLAIN H. Neuromédiateurs et pharmacologie des monoamines oxydases. *Lett.Pharmacol.*, 1995, **9**, suppl. 7 : 3-7
- [4] ALLORGED., LORIOT M.A. La pharmacogénétique ou la promesse d'une médecine personnalisée : variations du métabolisme et du transport des médicaments. *Ann Biol Clin* 2004, **62** : 499-511
- [5] ARRY M., ULCAMY F., MERRY C. *et al.* Pharmacokinetics and potential interaction among antiretroviral agents used to treat patient with HIV. *Clin. Pharmacokinetics.*, 1999, **36** : 289-304
- [6] BACKMAN J.T., KIVISTO K.T., OLKKOLA K.T., NEUVONEN P.J. The area under the plasma concentration-time curve for oral midazolam is 400-fold larger during treatment with itraconazole than with rifampin. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 1998; **54**:53-58
- [7] BACKMAN J.T., KYRKLUND C., NEUVOMEN M., *et al.* Gemfibrozil greatly increases plasma concentration of cerivastatin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002, **72** : 685-691
- [8] BARDIN T. Comment traiter un goutteux résistant ou allergique à l'allopurinol en 2004 ? *Rev.Rhum.*, 2004, **71** : 860-864
- [9] BASIN K.S., ESCALANTE A., BEARDMORE T.D. Severe pancytopenia in a patient taking low dose methorexate and probenecid. *J. Rheumatol.*, 1991, **18** : 609-10.
- [10] BAUER G., ZECH F., HORSMANS Y., LAMBERT M. Potentialisation de l'effet anticoagulant de l'acénocoumarol par un gel oral de miconazole. *Louvain Med.* 1998, **117** : 177-178
- [11] BAYOUMEU F., AALLAL M., KOEBELE A., STESCHENKO G., LAXENAIRE M.G. Angor et sulprostone au cours d'une hémorragie de la délivrance *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 2002, **21** : 668-671

- [12] BENETON C., BENTUE-FERRER D., REYMANN J.M. Les interactions médicamenteuses
Angeiologie, 1997, **49** : 67-77
- [13] BESSARD G., HARDY G., CHARTIER A. Polymorphisme génétique et traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : exemple de l'azathioprine
Thérapie, 2004, **59** : 71-75
- [14] BLACK *et al.* TPMT genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine.
Ann. Int. Med., 1998, **129** : 716-718.
- [15] BODIN L., LORIOT M.A. La pharmacogénétique : application aux anticoagulants oraux.
Sang Thrombose Vaisseaux. 2003, **15** : 357-633
- [16] BOUSQUET P., GAYET J. Caractéristiques pharmacologiques de la rovistatine, un nouvel antagoniste de l'HMGCoA reductase.
Thérapie, 2003, **58** : 113-121
- [17] BRANCH R.A., ADEDOYIN A., FRYE R.F., WILSON J.W., ROMKES M. *In vivo* modulation of CYP enzymes by quinidine and rifampin.
Clin Pharmacol Ther 2000 ; **68** : 401-11.
- [18] BUSZMAN E., WRZESNIOK D., MATUSINSKI B. [Ototoxic drugs. I. Aminoglycoside antibiotics]
Wiad. Lek., 2003, **56** : 254-259
- [19] CHAN A.Y.K., LIU D.T.L., FRIEDMAN D.I., GORDON L.K., EGAN R.A. Doxycycline and intracranial hypertension.
Neurology. 2005, **64** : 765-766
- [20] CHOI KH., KIM TI., CHONG DL., LEE HY., HAN DS. Gentamicin induced apoptosis of renal tubular epithelial (LLC-PK1) cells.
Korean. J. Intern. Med., 2000, **15** : 218-223
- [21] CHRISTIANS U., SCHMIDT G., BADER A. *et al.* Identification of drugs inhibiting the *in vitro* metabolism of tacrolimus by human liver microsomes.
Br. J. Clin. Pharmacol., 1996, **41** : 187-90.
- [22] CLEMENT JERDI M., DESMEULES P., DAYER P. La glycoprotéine P : un transporteur de médicaments à ne pas négliger.
Med. Hyg., 2004, **62**, 704-709
- [23] CONNELL W.R., KAMM M.A., RITCHIE J.K., LENNARD-JONES J.E. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience.
Gut. 1993, **34** : 1081-1085.
- [24] COPELAN E.A., MROZEK E., PENZA S.L., *et al.* Delayed development of pulmonary toxicity syndrome following busulfan preparative therapy for allogeneic marrow transplantation.
Blood, 2000, **96** : 346b

- [25] CUMMINS D., SEKAR M., HALIL O., BANNER N. Myelosuppression associated with azathioprine-allopurinol interaction after heart and lung transplantation. *Transplantation*. 1996, **61** : 1661-1662.
- [26] DAHLGREN S., HOLM G., SVANBORG N., WATZ R. Clinical and morphological side effects of Busulfan (Myrelan) treatment. *Acta. Med. Scand.*, 1972, **192** : 129-135
- [27] DEMANGE C. Interactions avec les nouveaux macrolides. *Journal de Pharmacie Clinique*. 1997, **16** : 82-89,
- [28] de DIEULEVEULT C., QUEINNEC M., PINAUD M., SOURON R. Comparaison chez le volontaire sain du blocage bêta-adrénergique systémique par les collyres bêta-bloquants. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, 1989, **8** : 46-50
- [29] DINGEMANSE J. An update of recent moclobemide interaction data. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1993, **7** : 167- 180
- [30] DOUCET J., JEGO A., NOEL D., GEFFROY C.E., CAPET C., COQUARD A. Preventable and non-preventable risk factors for adverse drug events related to hospital admissions in the elderly. A prospective study. *Clin. Drug Invest.*, 2002, **22** : 385-392.
- [31] DOUCET J., CHASSAGNE P., TRIVALLEC *et al.* Drug – drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1 000 patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1996, **44** : 944-948 rapporté dans *Rev. Prescr.* 1998, **18**: 142-143.
- [32] DRESSER G.K., SOPENCE J.D., BAILLEY D.G. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P-450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet*, 2000, **38** : 41-57
- [33] DUN D., STIEGER B., KULLAK-UBDLICH G.A. *et al.* St John's wort extract induces intestinal p glycoproteine /MDR1 and intestinal and hepatic cytochrome CYP 3A4 in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000, **68**: 598-604
- [34] DRESSER G.K., SCHARZ U.I., WILKINSON G.R., KIM R.B. Coordinate induction of both cytochrome P450 3A and MDR 1 by St John's wort in healthy subjects *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003, **73** (1):41-50.
- [35] EVANS M., REES A. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on skeletal muscle: are all statins the same? *Drug., Saf.*, 2002, **25** : 649-663
- [36] FLEISHAKER J.C., RYAN K.K., JANSAT J.M., *et al.* Effect of MAO-A inhibition on the pharmacokinetics of almotriptan, an antimigraine agent in humans. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2001, **51** : 437- 41.
- [37] FONTENELLE N. Dossier pharmaceutique : un outil professionnel en devenir. *Le Moniteur des pharmacies*, 2006, **2614** : 16-20

- [38] FRAUNFELDER F.W., FRAUNFELDER F.T. Evidence for a probable causal relationship between tretinoin, acitretin, and etretinate and intracranial hypertension. *J. Neuroophthalmol.*, 2004, **24** : 214-216.
- [39] FRAUNFELDER F.W., FRAUNFELDER F.T., CORBETT J.J. Isotretinoin-associated intracranial hypertension. *Ophthalmology*, 2004, **111** : 1248-1250
- [40] FRIEDMAN D.I. Medication-induced intracranial hypertension in dermatology. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2005, **6** : 29-37.
- [41] FRIEDMAN D.I., GORDON L.K., EGAN R.A. *et al.* Doxycycline and intracranial hypertension. *Neurology*, 2004, **62**: 2297-2299
- [42] FUSIER I, FREVILLE C., TOLLIER C., HUSSON M., CENTRE NATIONAL HOSPITALIER D'INFORMATION SUR LE MEDICAMENT. Discordances d'informations sur les interactions médicamenteuses : analyse par un auteur d'une base de données informatisée sur le médicament pour les professionnels de santé. *J. Pharm. Clin.*, 2004, **23** : 25-30
- [43] GILLMAN P.K. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br. J. Anaesth.*, 2005, **95** : 434-41.
- [44] GORSKI J.C. HAMMAN M.A., WANG Z., VASAVADA N. HUANG S. HALL S.D. The effect of StJohn's wort on the efficacy of oral contraception. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; **71**:25
- [45] GURY C., ADVENIER E., CANCEIL O., IARIA P. Risk of QT prolonged and torsades de pointe induced by antipsychotics. *J. Pharm Clin.* 2002, **21** : 47-55
- [46] HENDERSON L., YUE Q.Y., BERGGUIST C., GERDEN B., ARLETT P. St John's wort: drug interactions and clinical outcomes *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002; **54**:349-56
- [47] IMBS J.L., POUYANE P., HARAMBURU F. *et al.* Iatrogénie médicamenteuse : estimation de sa prévalence dans les hôpitaux publics français. *Thérapie*, 1999, **54** : 21-27.
- [48] JAVEED N., JAVEED H., JAVEED S, MOUSSA G., WONG P., REZAI F. Refractory anaphylactoid shock potentiated by beta-blockers. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.*, 1996, **39** : 383-384.
- [49] JOHNE A. Pharmacokinetic interaction of digoxine with an herbal extract from St John's wort. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; **66** (4): 358-45
- [50] KAJOSAARI L.I., BACKMAN J.T., NEUVONEN M., LAITILA J., NEUVONEN P.J. Lack of effect of bezafibrate and fenofibrate on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2004, **58** : 390-396

- [51] KAJOSAARI L.I., LAITILA J., NEUVONEN P., BACKMAN J.T. Metabolism of Repaglinide by CYP2C8 and CYP3A4 in vitro: Effect of Fibrates and Rifampicin. *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2005, **97** : 249-256
- [52] KEY N.S., KELLY P.M.A., EMERSON P.M., CHAPMAN R.W.G., ALLAN N.C., GEE J.O. Oesophageal varices associated with busulphan-tioguanine combination therapy for chronic myeloid leukemia. *Lancet*, 1987, **2** : 1050-1052
- [53] KINSIG-SCHIPPERS M., FUHR U. , ZAIGLER M. *et al.* Interaction of pefloxacin and enoxacin with the human cytochrome P450 enzyme CYP 1A2 *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1999, **65** : 262-274
- [54] KLONER R.A., HUTTER A.M., EMMICK J.T. *et al.* Time course of the interaction between tadalafil and nitrates. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, **43** : 2150-2151
- [55] KORN A., WAGNER B., MORITZ E., DINGEMANSE J. Tyramine pressor sensitivity in healthy subjects during combined treatment with moclobemide and selegiline. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1996 : 273-278.
- [56] KUANG X., LIU D., BAO D. [Effect of enoxacin on pharmacokinetics of theophylline in rats] *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao.*, 1999, **30** : 334-336
- [57] LAMPEN A., CCHRISTIANS U., GUENGERICH F.P. *et al.* Metabolism of the immunosuppressant tacrolimus in the small intestine : cytochrome P450, drug interactions, and interindividual variability. *Drug. Metab. Disp.*, 1995 , **23** : 1315-24.
- [58] LAUBEY V., MALLARET M., DUFRENE I, AMOLFITANO G, STRANKE F. Macrolides et interactions médicamenteuses: revue de la littérature. *Thérapie.*, 1996, **51** : 177-184
- [59] LE BORGNE J.M., SADER R., GAUTHIER M., BASIN B. Emploi simultané des calcibloqueurs et du dandrolène dans le syndrome malin des neuroleptiques. *Réan. Soins Intens. Méd. Urg.* , 1986, **2** : 93-95
- [60] LEE A.J., MADDIX D.S. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. *Ann. Pharmacother.*, 2001, **35** : 26 - 31.
- [61] LEPAGE H. L'opinion pharmaceutique. *Actualités pharmaceutiques*, 2000, **382** : 6-8
- [62] LEPAGE F., MEGERLIN H., DUTERTRE H. Projet d'insertion de l'Opinion Pharmaceutique et du dossier de suivi pharmaco-thérapeutique dans les logiciels existant à l'officine. *Les Nouvelles pharmaceutiques : trimestriel : bulletin de l'Ordre des pharmaciens*, 2003, **380**: 247-261.

- [63] LEVEQUE D., WISNIEWSKI S., JEHL F. Rifampicine et P-glycoprotéine : un nouveau mécanisme d'interaction pharmacocinétique.
J. Pharm. Clin. 2001 ; **20** : 219-223.
- [64] LO A., BURCKART G.J. P-glycoprotein and drug therapy in organ transplantation.
J.Clin. Pharmacol., 1999, **39** : 995-1005
- [65] MAROTEL C., CERISAY D., VASSEUR P., ROUVIER B., CHABANNE J.P.
Potentialisation des effets de l'acénocoumarol par le gel buccal de miconazole.
Presse Méd., 1986 , **15** : 1684-5.
- [66] MATHIJSEN R.H., VERWEIJ J., BRUIJN P., LOOS W.J., SPARREBOOM A.
Effect of St John's Wort on irinotecan metabolism.
J. Natl. Cancer Inst. 2002; **94** (16):1247-9
- [67] MEGERLIN F. L'acte pharmaceutique. Réflexions juridiques pour une refondation intellectuelle et éthique.
Les Nouvelles pharmaceutiques : trimestriel : bulletin de l'Ordre des pharmaciens, 2002, **375** : 273-281.
- [68] MEGERLIN F. L'opinion pharmaceutique-une révolution à l'officine.
Revue de droit sanitaire et social, 1998, **34**, 665-690
- [69] MICHAUD V., TURGEON J. Les cytochromes P450 et leur rôle clinique
Le médecin du Québec, 2002, **37** : 73-84
- [70] MICHAUD V., TURGEON J. L'importance clinique des interactions médicamenteuses reliées aux isoenzymes du cytochrome P450: de la fiction à la réalité.
Pharmactuel., 2003, **36** : 88-96
- [71] MICK G. BAUD P. Crise migraineuse : que savons-nous vraiment des triptans ?
Neurologies, 2002, **5** : p 468-472
- [72] MILLER M.M, MILLER M.M. β -Blockers and anaphylaxis: Are the risks overstated?
J. Allergy Clin. Immunol., 2005, **116** : 931-933
- [73] MONERET-VAUTRIN D.A., KANNY G., FALLER J.P., LEVAN D. KOHLER C. Choc anaphylactique grave avec arrêt cardiaque au café et à la gomme arabique, potentialisé par un collyre bêta-bloquant.
Rev. Med. Interne, 1993, **14** : 107-111
- [74] MOULY S., LOWN K.S., KOMHAUSER D *et al.* Hepatic but not intestinal CYP3A4 displays dose-dependent induction by efavirenz in humans.
Clin. Pharmacol Ther., 2002, **72** : 1-9.
- [75] NAKAMURA Y., IKEDA S., FURUKAWA T. et coll. Cellular localization of the multidrugresistance gene product P glycoprotein in normal tissues.
Proc. Nat.l Acad. Sci., 1987, **84** : 7735-7738

- [76] NEBEL A., SNHEIDER B.J., BAKER R.K., KROLL D.J. Potential metabolic interaction between St John's and théophylline
Ann. Pharmacother. 1999, **33** : 502
- [77] NIEMI M., BACKMAN J.T., NEUVONEN M., *et al.* Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide.
Diabetologia, 2003, **46** : 347-351
- [78] NOBLET C et Coll. « French national post marketing surveillance of sildénafil: a five year experience study »: 9ème congrès annuel de la société française de pharmacologie/26^{ème} journée de pharmacovigilance, Bordeaux 26-28 avril 2005.
Fundamental. Clin. Pharmacol., 2005, **19** : 203 (abstract 051)
- [79] OLIVIER P. DUGUE A. MONTASTRUC JL *et al.* Effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques centraux des sympathomimétiques utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL : analyse de la Banque Nationale de pharmacovigilance.
Thérapie, 2003, **58** : 361-366
- [80] ORTIN M., OLALLA J. I. MURUZABAL M. J., PERALTA F. G., GUTIERREZ M. A. Miconazole oral get enhances acenocoumarol anticoagulant activity : A report of three cases.
Ann. pharmacother., 1999, **33** : 175-177
- [81] PAUWELLS O. Tacrolimus (FK506) et interactions médicamenteuses.
J. Pharm Clin., 1997, **16** : 75-81
- [82] PERITI P., MAZZEI T., MINI E., NOVELLI A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides.
Clin. Pharmacokinet., 1992, **23** : 106-131.
- [83] PHILIP D., HANSTEN P.D. Possible risks to patients receiving statins combined with other medications
Am. Coll. Cardiol., 2003, **41** : 519-520
- [84] POUYANNE P., HARAMBURU F., IMBS J.L., BEGAUD B. Admissions to hospitals caused by adverse drug reactions: cross sectionnal incidence study.
BMJ., 2000, **320** : 1036-1037.
- [85] PISCITELLI S.C., BURSTEIN A.H., CHAITT D. *et al.* Indinavir concentration and StJohn's Wort.
Lancet. 2000; **355** (923): 547-548 [Letter]
- [86] REDACTION PRESCRIRE. Interactions médicamenteuses : comprendre et décider.
Rev. Prescr., 2006, **26** (270 suppl) : 1-144
- [87] REDACTION PRESCRIRE. Coxibs + anticoagulants oraux : gare aux interactions
Rev. Prescr., 2002, **225** : 121-122

- [88] REILLY R.A., GOULART D.A., KUNZE K.I., et al. Mechanisms of the stereoselective interaction between miconazole and racemic warfarin in human subject.
Clin. Pharmacol. Ther., 1992, **51** : 656-67.
- [89] ROLAN P. Potential drug interactions with the novel antimigraine compound zolmitriptan (Zomig, 311C90).
Cephalalgia, 1997, **17** Suppl 18 : 21-27.
- [90] de la ROSA-GALVEZ A., JAUREGUI-RENAUD K. HERNANDEZ-GORIBAR M. Aminoglycosides, their ototoxic effect.
Gac. Med. Mex., 1998, **134** : 705-711
- [91] RUBIN A.S., ZABLOCKI A.D. Hyperkalemia, verapamil, and dantrolene
Anesthesiology, 1987, **66** : 246-249
- [92] RUSCHITZKA F., MEIER P.J., TURINA M. *et al.* Acute heart transplantation rejection due to St John's wort.
Lancet 2000; **355** (923); 548-549
- [93] SAKUMA I., AKAISHI Y., TOMIOKA H. *et al.* Interactions of sildenafil with various coronary vasodilators in isolated porcine coronary artery.
Eur. J. Pharmacol., 2002, **43** : 155-63
- [94] SALERNO S.M., JACKSON J.L., BERBANO E.P. Effect of oral pseudoephedrine on blood pressure and heart rate: a meta-analysis.
Arch. Intern. Med., 2005, **165** : 1686-1694.
- [95] SALTZMAN L.S., KATES R.A., CORKE B.C., NORLFLEET E.A., HEATH K. Hyperkalemia and cardiovascular collapse after verapamil and dantrolene administration in swine.
Anesth. Analg., 1984, **63** : 473-478
- [96] SAN JUAN A.C., WONG K.C., PORT J.D. Hyperkalemia after dantrolene and verapamil-dantrolene administration in dogs.
Anesth. Analg., 1988, **67** : 759-762
- [97] SCHNECH D.W., BIRMINGHAM B.K., ZALIKOUSKI J.A. *et al.* The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of roxustatin.
Clin. Pharmacol. Ther., 2004, **75** : 455-463
- [98] SERRE-DEBEAUVAIS F. *et al.* Hématotoxicité de l'azathioprine à déterminisme génétique aggravée par un déficit en xanthine oxydase chez une transplantée rénale.
Presse Méd., 1995, **24** : 987-988.
- [99] SILINGARDI M., GHIRARDUZZI A., TINCANI E., IORIO A., IORI I. Miconazole oral gel potentiates warfarin anticoagulant activity.
Thromb. Haemost. 2000, **83** : 794-795.
- [100] SIMARD C., DROLET B. Le syndrome du QT long médicamenteux.
Québec Pharmacie. 2003, **5** : 381-385

- [101] STEINER M., PIEDRAHITA C., GLOVER L. *et al.* The impact of lubricants on latex condoms during vaginal intercourse.
Int. J. STD AIDS., 1994, **5** : 29-36
- [102] THEVENET J.P., RISTORI J.M., CURE H., MIZONY M.H., BUSSIÈRE J.L.
Pancytopenie au cours du traitement d'une polyarthrite rhumatoïde par méthotrexate après administration de triméthoprime-sulfaméthoxazole.
Presse méd., 1987, **16** : 1487.
- [103] TISSOT E., CORNUZ J., DARIOLI R., MOOSER V., PANNATIER A. Nature et fréquence des associations médicamenteuses susceptibles de majorer la toxicité musculaire des statines.
J. Pharm. Clin. 2001, **20** : 167-170
- [104] TURGEON J., HREICHE R. Interactions médicamenteuses et risque de torsades de pointes.
Pharmactuel. 2005, **3** : 134-139
- [105] ULLMANN A.J. Review of the safety, tolerability, and drug interactions of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole.
Curr. Med. Res. Opin., 2003, **19** : 263-71.
- [106] VINET B. Dosage des nucléotides de la 6-thioguanine, de la 6-mercaptopurine et de la 6-méthylmercaptopurine lors de l'administration de l'azathioprine et de la mercaptopurine.
Ann. Biochim. Clin. Qué., 2000, **38** : 5-6.
- [107] VOELLER B., COULSON A.H., BERNSTEIN G.S., NAKAMURA R.M. Mineral oil lubricants cause rapid deterioration of latex condoms.
Contraception, 1989, **39**: 95-102.
- [108] VON MOLTKE L.L., GREENBLATT D.J., GRANDA B.W. *et al* Inhibition of human cytochrome P450 isoforms by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors.
J. Clin. Pharmacol., 2001, **41** : 85-91
- [109] WANG E.G., LEW K., CASCIANO C.N., CLEMENT R.P., JOHNSON W.W.
Interaction of common azole antifonfungals with P glycoproteine.
Antimicrob. Agents Chemother., 2002, **46** : 160-165.
- [110] WANG J.S., NEUVOMEN M., WEN X., *et al.* Gemfibrozil inhibits CYP 2C8-mediated cerivastatin metabolism in human liver microsomes.
Drug. Metab. Dispos., 2002, **30** : 1352-1356
- [111] WEBB D.J., FREESTONE S., ALLEN M.J., MUIRHEAD G.J. Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist.
Am. J. Cardiol., 1999, **83** : 21C-28C
- [112] WEBB D.J., MUIRHEAD G.J., WULFF M. *et al.* Sildenafil citrate potentiates the hypotensive effects of nitric oxide donor drugs in male patients with stable angina.
J. Am. Coll. Cardiol., 2000, **36** : 25-31

- [113] WILLIAMS D., FEELY J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors.
Clin. Pharmacokinet., 2002, **41** : 343-370
- [114] ANONYME. Carter-Wallace debuts new polyurethane condom in U.S.
Contracept. Technol. Update., 1999, **20** : 73-75

Ouvrages :

- [115] AULAGNER G., CALOP.J. *Incompatex : guide des interactions médicamenteuses et des contre-indications*. Semp, Paris, 1998
- [116] AYA A.G.M., ARNAUD E., de la COUSSAUE J.E. Utilisation actualisée des antiarythmiques en anesthésie. Conférences d'actualisation 2001. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, 2001.
- [117] CONSEIL CENTRAL DES PHARMACIENS D'OFFICINE « L'Opinion Pharmaceutique » In : CONSEIL CENTRAL DES PHARMACIEN D'OFFICINE *Guide de stage de pratique professionnelle en officine : pharmacie générale officine, 6^{ème} année*. – 13^{ème} édition. – 2006 : 64-71.
- [118] DOROZ P. *Guide pratique des interactions médicamenteuses*. Maloine, Paris, 1996.
- [119] GLAXO SMITH KLINE I.
Myleran product monograph.
Date de revision: avril 2003.
- [120] LILLY FRANCE S.A.S
Mentions Légales Complètes CIALIS
Date de dernière révision : 30 mai 2005
- [121] PHARMAFARM
Monographie de l'ALMOGRAN®
Date de révision : octobre 2002
- [122] PFIZER Canada Inc.
Monographie du VIAGRA
Date de révision : 05 février 2004
- [123] PFIZER
Mention légales RELPAX®
Date de révision : 05/11/01
- [124] PFIZER Canada
Monographie du ZYVOXAM (linézolide)
Date de révision : 23 septembre 2005
- [125] ANONYME. *Vidal 2005 Le Dictionnaire OV*, Editions du Vidal, Paris, 2005
- [126] ANONYME. *Interactions médicamenteuses*. OVP Editions du Vidal, Paris, 2003.

Chapitre d'un ouvrage ou d'une étude :

- [127] ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE. Interaction médicamenteuse, In : *dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologiques* 2^{ème} édition, Louis Pariente Paris, 2001 : 836-837
- [128] BORG S., OHMAN L. Antidepressant drugs. In DUKES MNG EDITOR. *Meyler's side effects of drugs*. ELSEVIER, Amsterdam, 2000 : 33-85
- [129] CALOP J., BRUDIEU E., ALLENET B. Méthodologie de validation d'ordonnance. In : GIMENEZ F., BRAZIER M., CALOP J., DINE T., TCHIAKPE L. *Pharmacie clinique et thérapeutique*-2^e édition, Masson, Paris, 2002, 29-34
- [130] FAURE P., FERNANDEZ C. « Prévention de l'iatropathologie liée à la chimiothérapie anticancéreuse ». In : GIMENEZ F., BRAZIER M., CALOP J., DINE T., TCHIAKPE L. *Pharmacie clinique et thérapeutique*-2^e édition, Masson, Paris 2002 : 635-661
- [131] FOUASIER E. Une quadruple responsabilité. In : FOUASIER E. *La responsabilité juridique du pharmacien*, Masson Paris, 2002 : 79-110
- [132] DANIEL V. Intoxications médicamenteuses : nouveautés en toxicologie. In Conférences d'actualisation 1998, p. 625-633. © 1998 Elsevier, Paris, et SFAR

Comptes rendus publiés de congrès ou Actes de congrès :

- [133] A GARWALA S., ELEY T., VILLEGAS C., *et al.* Pharmacokinetic effect of famotidine on atazanavir with and without ritonavir in healthy subjects. [Abstract 11.] Program and abstracts of the 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy; April 28-30, 2005; Quebec City, Quebec, Canada.
- [134] ANDREJAK M. *et Al.* "Spironolactone associated severe hyperkaliemia" 9^{ème} congrès annuel de la société française de pharmacologie/26^{ème} journée de pharmacovigilance, Bordeaux 26-28 avril 2005. *Fundamental. Clin. Pharmacol.*, 2005, 19 : 204 (abstract 60)
- [135] SHELTON M.J., FORD S.L., WIRE M.B., *et al.* Coadministration of esomeprazole (ESO) with fosamprenavir (FPV) has no impact on steady-state plasma amprenavir (APV) pharmacokinetics (APV10031). [Abstract 24] Program and abstracts of the 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy; April 28-30, 2005; Quebec City, Quebec, Canada.

Sites internet :

- [136] ALLAIN H. Les anticonvulsivants
<http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/anticonvulsivants.htm>
- [137] AFSSAPS web site
« Thésaurus des interactions médicamenteuses » Mise à jour avril 2006
<http://www.agmed.sante.gouv.fr/htm/10/iam/triam.pdf>

- [138] AFSSAPS web site
« Répertoire des spécialités pharmaceutiques »
<http://www.agmed.sante.gouv.fr/htm/1/amm/amm0.htm>
- [139] AFSSAPS
Interactions médicamenteuses des neuroleptiques donnant des torsades de pointes :
modification de libellé
AFSSAPS, lettre aux prescripteurs du 21 décembre 2001
agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/lp011202.htm
- [140] AFSSAPS web site
« Les interactions médicamenteuses : antiarythmiques de classe I + bêtabloquant dans
l'insuffisance cardiaque »
<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/iam/1940.htm#>
- [141] AGMED SANTE web site
RCP du CRESTOR
<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/rcprest10.pdf>
- [142] BIAM banque de donnée web site
« Effets secondaires de la méthylergométrine maléate »
<http://www.biam2.org/www/Sub3169.html>
- [143] CNAMTS web site
« Onze associations médicamenteuses formellement contre-indiquées-situation en
2000 » Janvier 2003
<http://www.ameli.fr/174/DOC/741/cp.html>
- [144] EMEA web site
EMEA public statement on repaglinide (NovoNorm[®]/Prandin[®]). Contraindication of
concomitant use of repaglinide and gemfibrozil. Public statement , 21 Mai 2003
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/1170003en.pdf>
- [145] EMEA web site
Important new pharmacokinetic data demonstrating that Reyataz (atazanavir sulfate)
combined with Norvir (ritonavir) and omeprazole should not be co-administered.
EMEA Public Statement. 21, December 2004.
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/20264904en.pdf>
- [146] EMEA web site
RCP du RAPAMUNE
www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/rapamune/H-273-PI-fr.pdf
- [147] Fondation contre les affections respiratoires et pour l'éducation à la santé (F.A.R.E.S)
« Recommandations concernant le dépistage cible et le traitement de l'infection
tuberculeuse latente »
<http://www.fares.be/documents/recomm.pdf>
- [148] GIESIPS web site
Interactions médicamenteuses actualités : interaction thioguanine / busulfan
Minidossier du gie SIPS, février 2005 ; n°1
http://www.giesips.org/minidossier_pdf/MiniDossier2005.1.pdf

- [149] GIESIPS web site
 « Effets indésirables : médicaments et torsades de pointes »
 Minidossier du CNHIM – Mai 2003-n°2 p1-3
http://www.giesips.org/minidossier_pdf/Minidossier2003.2.pdf
- [150] HAUTE AUTORITE DE SANTE
 Fiches de transparence 2004: médicaments anti-infectieux en pathologies communautaires
<http://www.has-sante.fr/has/transparence/pdf/ft04.pdf>
- [151] HODDER S.L. Reyataz with or without Norvir and proton pump inhibitors should not be co-administered: important new pharmacokinetic data.
Dear Health Care Provider Letter. December 2004.
http://www.aegis.com/files/fda/2004/ReyatzandOmeprazole_12-04.pdf
- [152] MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA SOLIDARITE web site
 « L'iatrogénie médicamenteuse en France »
http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_980706s.htm
- [153] MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA SOLIDARITE web site
 Rapport de la Conférence Nationale de Santé 2000
<http://www.sante.gouv.fr/htm/minister/cns00/cns2000.pdf>
- [154] OPINION PHARMACEUTIQUE web site
<http://www.opinion-pharmaceutique.fr/>
- [155] Encyclopédie ORPHANET web site
 MEGARBANE B., DELAHAYE A. Syndrome sérotoninergique et intoxication par les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Mars 2003
<http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-ISRS.pdf>
- [156] PAINAUD G.
 « Systèmes adrénergiques et cholinergique »
 Mises à jour le 23-08-04
<http://www2.med.univ-tours.fr/enseignement/pharmacologie-DC1/GP-adre-choli.pdf>
- [157] QUENEAU P
 « Rapport de mission sur la iatrogénie médicamenteuse et sa prévention »
<http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/984001548/0000.pdf>
- [158] ROCHE.
 « Importante information de pharmacovigilance » Lettre des laboratoires Roche adressée aux prescripteur le 9-02-05
<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/lp050202.pdf>
- [159] SANTE CANADA web site
 « Renseignement important concernant l'innocuité de ZOLOFT® »
 Lettre de Pfizer Canada Inc du 28/02/03 aux professionnels de santé.
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/zoloft_hpc-cps_f.pdf

- [160] THERIAQUE site web
Base de données sur les médicaments du CNHIM, France, pour les professionnels de la santé.
www.theriaque.org
- [161] URCAM Alsace web site
Associations médicamenteuses formellement contre-indiquées. Actions de prévention du risque iatrogène.
<http://www.alsace.assurance-maladie.fr/uploads/media/afci.pdf>
- [162] URCAM Auvergne
Les associations médicamenteuses formellement contre-indiquées
<http://www.urcam.assurance-maladie.fr/fileadmin/AUVERGNE/publications/AFCL.pdf>
- [163] URCAM Bretagne
Les interactions médicamenteuses à risque vital en Bretagne
http://www.bretagne.assurance-maladie.fr/fileadmin/BRETAGNE/SanteBretagne/Etudes/PDF/Synthese_27.pdf
- [164] URCAM Limousin web site
Interactions médicamenteuses 2001.
http://www.limousin.assurance-maladie.fr/fileadmin/LIMOUSIN/publications/synth_intermed_0602.pdf
- [165] URCAM Nord Pas-de-Calais web site
Les interactions médicamenteuses. Contre-indication absolue dans le Nord Pas-de-Calais. Mars 2000.
http://www.npdc.assurance-maladie.fr/fileadmin/NORD-PAS-DE-CALAIS/download/Interaction_rapport.pdf
- [166] URCAM Poitou-Charentes web site
« Etude prospective des admissions de personnes âgées pour iatrogénie médicamenteuse en Poitou Charentes »
<http://www.urcam-poitou-charentes.fr/5202.0.html>
- [167] URCAM Rhône-Alpes. Web site
Les associations médicamenteuses formellement contre indiquées
<http://www.rhone-alpes.assurance-maladie.fr/index.php?id=1845>
- [168] URCAM Rhône-Alpes. Web site.
Programme régional de l'assurance maladie 2004/2007 (PRAM)
http://www.rhone-alpes.assurance-maladie.fr/fileadmin/RHONE-ALPES/publications/PRAM_2004_2007.pdf

Textes officiels

- [169] Arrêté du 11 juillet 2006 “portant approbation à la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens d’officine et l’Assurance Maladie” (JO 25 juillet 2006)
- [170] Code de la Santé Publique. 19^{ème} édition, Dalloz, Paris, 2005.

[171] Code Pénal. 103^{ème} édition, Dalloz, Paris, 2006.

[172] Code de la Sécurité Sociale, Litec-JurisClasseur. Paris 2006





Serment des Apothicaïres

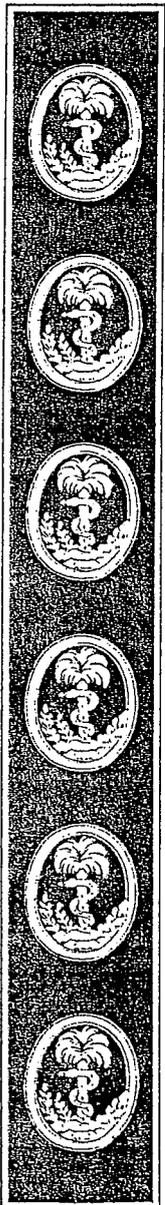
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



THESE SOUTENUE PAR : **FRAISSE Muriel**

TITRE :

**“LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES CONTRE-INDIQUEES :
DETECTION, ANALYSE ET GESTION A L’OFFICINE.”**

RESUME :

Les IAM CI sont peu nombreuses, mais l’iatrogénie évitable induite par ces associations reste un problème de santé publique, d’autant que leur délivrance n’est pas exceptionnelle. Le pharmacien doit au travers de la tâche pharmaceutique, détecter, analyser et gérer ces interactions afin de prévenir le risque encouru.

Evidemment, la connaissance de ces interactions est indispensable. Or il se trouve que les deux référentiels officiels ne semblent pas adaptés à la formation sur les IAM CI. C’est pourquoi, nous basant sur la liste officielle des IAM CI établies par l’AFSSaPS, nous avons réalisé une série de 54 fiches pédagogiques. Elles présentent un aperçu global de ces interactions : principes actifs concernés, spécialités correspondantes, risques encourus, mécanismes d’interaction, conseils aux prescripteurs... Ces fiches sont classées en fonction du mécanisme d’interaction. Elles sont donc subdivisées en 2 grandes parties : les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

MOTS-CLES :

- INTERACTION MEDICAMENTEUSE
- PHARMACOCINETIQUE
- INHIBITION ENZYMATIQUE
- CYTOCHROME P 45 0
- PHARMACODYNAMIQUE
- INDUCTION ENZYMATIQUE
- GLYCOPROTEINE P

COMPOSITION DU JURY :

Monsieur CALOP Jean : Président du jury et directeur de Thèse
Madame VILLIER Céline : Membre du jury
Monsieur BORIES Alain : Membre du jury

THESE SOUTENUE LE 17 NOVEMBRE 2006

ADRESSE : Quartier le Jacquemont
38 160 SAINT-ANTOINE L’ABBAYE

ADRESSE INTERNET : murielfraisse@aol.com