

Interactions médicamenteuses

quelques associations
formellement contre-indiquées



Une association formellement contre-indiquée correspond à une contre-indication absolue pouvant entraîner selon le cas, un risque mortel, un effet cliniquement très grave ou des séquelles.

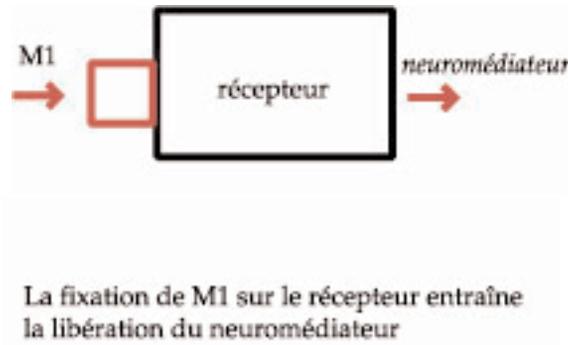
- Les interactions relèvent de deux mécanismes principaux :
 - **mécanisme pharmacodynamique** : la réponse à un médicament est modifiée lorsqu'on l'associe à un second médicament, au niveau des récepteurs, des systèmes effecteurs ou des fonctions physiologiques, sans modification des concentrations plasmatiques du premier médicament,
 - **mécanisme pharmacocinétique** : l'interaction survient au niveau de l'absorption, des protéines, du foie ou du rein. Les concentrations plasmatiques d'un premier médicament peuvent être modifiées lorsqu'on l'associe à un second médicament.
- Plusieurs mécanismes peuvent être mis en jeu lors d'une interaction clinique.
- Il n'y a aucune étude pharmacocinétique sur l'association de plus de deux médicaments.

Les interactions pharmacodynamiques

Antagonisme

L'effet des deux médicaments, M1 et M2, est opposé.

- Mécanisme



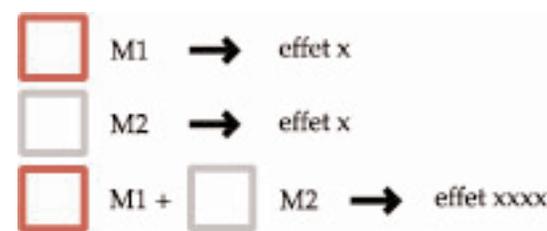
- Exemple

médicaments	risque
L-Dopa + certains antiémétiques (métoclopramide, métopimazine)	aggravation des signes parkinsoniens, en particulier akinésie et hypertonie

Synergie

L'effet des deux médicaments est potentialisé

- Mécanisme



- Exemples

médicaments	risque
fibrate + fibrate	rhabdomyolyse
ergotamine, dihydroergotamine, méthysergide + triptans	hypertension artérielle, vasoconstriction (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral)
IMAO + tramadol	syndrome sérotoninergique (agitation, confusion, coma, myoclonies, hyperréflexie, rigidité, hypo- ou hypertension, tachycardie, hyperthermie, etc.) potentiellement mortel
tétracyclines + rétinoïdes (isotrétinoïne, étrétinate)	hypertension intra-crânienne

Les interactions pharmacocinétiques

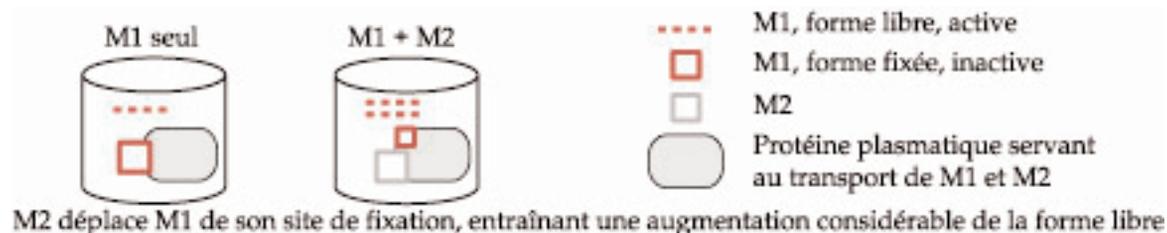
Absorption

Aucune interaction formellement contre-indiquée ne relève de ce mécanisme

Protéines

● Mécanisme

Les protéines, plasmatiques ou tissulaires, sont impliquées dans le transport et la diffusion de certains médicaments. Certains médicaments, fortement fixés sur les protéines peuvent être déplacés de leur site de fixation par un médicament M2, ce qui entraîne un risque de surdosage.



● Exemples

médicaments	risque
anticoagulants oraux + aspirine ($\geq 3g/j^*$)	hémorragie
anticoagulants oraux + miconazole	hémorragie

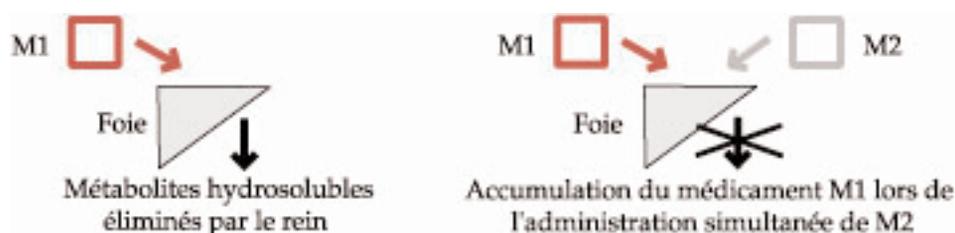
* association déconseillée à posologie inférieure

Foie

Les inhibiteurs enzymatiques

● Mécanisme

Un médicament inhibiteur enzymatique M2 peut diminuer le métabolisme hépatique d'un médicament M1, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de M1, réalisant ainsi un surdosage.



● Exemples

médicaments	risque
alcaloïdes de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergotamine) + macrolides (tous sauf spiramycine)	ergotisme, nécrose des extrémités
cisapride + antifongiques azolés (fluconazole, itraconazole, kétoconazole, miconazole)	troubles du rythme ventriculaire, en particulier torsade de pointes
cisapride + macrolides (tous sauf spiramycine per os)	
atorvastatine, simvastatine + antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole)	rhabdomyolyse
anticoagulants oraux + miconazole	hémorragie
sulfamides hypoglycémifiants + miconazole	hypoglycémie

Les inducteurs enzymatiques

- Mécanisme

Un médicament inducteur enzymatique M2 peut augmenter le métabolisme hépatique d'un médicament M1, entraînant une baisse des concentrations plasmatiques de M1, aboutissant à une inefficacité. Si l'inducteur est arrêté sans adaptation de la posologie de M1, on aboutit en quelques jours à un surdosage.

- Exemples

médicaments	risque
anticoagulants oraux + millepertuis (pas d'AMM)	inefficacité du traitement anticoagulant
antiprotéases + rifampicine	inefficacité des antiprotéases

- Tableau récapitulatif inducteurs/inhibiteurs enzymatiques

Certains médicaments de la colonne de gauche peuvent avoir leur métabolisme hépatique ralenti par certains inhibiteurs enzymatiques ou accéléré par les inducteurs enzymatiques (à vérifier avant prescription).

principe actif	inhibiteurs	inducteurs
<ul style="list-style-type: none"> - alcaloïdes ergot seigle - antiarythmiques : amiodarone (Cordarone®), disopyramide (Rythmodan®, etc.), flécainide (Flécaïne®), propafénone (Rythmol®) - anticoagulants oraux - benzodiazépines et apparentés : midazolam (Hypnovel®), triazolam (Halcion®), zolpidem (Stilnox®) - cisapride (Prépulsid®) - ifosfamide (Holoxan®) - immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus - neuroleptiques : clozapine (Léponex®), pimozide (Orap®), thioridazine (Melleril®) - opiacés : alfentanil, fentanyl, méthadone - phénytoïne - sildénafil (Viagra®) - statines : atorvastatine (Tahor®), simvastatine (Zocor®) - théophylline 	<ul style="list-style-type: none"> - antiarythmiques : amiodarone (Cordarone®), quinidine (Quinimax®) - antifongiques : fluconazole (Triflucan®), itraconazole (Sporanox®), kétoconazole (Nizoral®), miconazole (Daktarin®) - antiprotéases : amprénavir (Agenérase®), indinavir (Crixivan®), nelfinavir (Viracept®), ritonavir (Norvir®, Kalétra®) - énoxacine (Enoxor®) - inhibiteurs calciques : diltiazem (Tildiem®), vérapamil (Isoptine®) - IRS : fluoxétine (Prozac®), fluvoxamine (Floxyfral®), paroxétine (Deroxat®) - macrolides : clarithromycine (Zeclar®), érythromycine, josamycine (Josacine®), etc. - autres : jus pamplemousse 	<ul style="list-style-type: none"> - anticonvulsivants : carbamazépine (Tégretol®), phénobarbital (Gardenal®), phénytoïne (Di-Hydan®) - antifongique : griséofulvine (Griséfuline®) - antirétroviraux : éfavirenz (Sustiva®), névirapine (Viramune®) - rifamycines : rifabutine (Ansatipine®), rifampicine (Rifadine®, etc.) - autres : alcool (consommation excessive chronique), tabac, millepertuis

- Mécanisme

L'élimination rénale d'un médicament M1 peut être modifiée par un médicament M2 : modification du pH urinaire, compétition pour le transport actif, sécrétion tubulaire, etc.

- Exemple

médicaments	risque
méthotrexate (>15mg/semaine) + aspirine (≥ 3g/j)	aplasie médullaire

Récapitulatif de quelques associations formellement contre-indiquées

Interaction pharmacodynamique

mécanisme	médicaments	risque	alternative
Antagonisme	<ul style="list-style-type: none"> L-DOPA (Modopar®, Sinemet®) + antiémétiques (métoclopramide : Primpéran®, Anausin®, métopimazine : Vogalène®) 	<ul style="list-style-type: none"> aggravation de la maladie de Parkinson 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser la dompéridone (Motilium®, Peridys®) comme antiémétique (ne passe pas la barrière hémoméningée)
Synergie	<ul style="list-style-type: none"> fibrate + fibrate (fénofibrate : Lipanthyl®, bézafibrate : Béfizal®, gemfibrozil : Lipur®, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> rhabdomyolyse 	<ul style="list-style-type: none"> ne pas associer deux fibrates
	<ul style="list-style-type: none"> ergotamine ou dihydroergotamine + triptans (sumatriptan : Imigrane®, zolmitriptan : Zomig®, naratriptan : Naramig®, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> hypertension artérielle, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral 	<ul style="list-style-type: none"> pas d'association de deux médicaments très vasoconstricteurs : respecter un intervalle de 24 h entre les deux traitements
	<ul style="list-style-type: none"> IMAO (iproniazide : Marsilid®, moclobémide : Moclamine®, sélégiline : Déprenyl®, linézolide : Zyvoxid®) + tramadol : Topalgic®, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> syndrome sérotoninergique 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser un autre antalgique opiacé (codéine, d-propoxyphène, etc.)
	<ul style="list-style-type: none"> tétracyclines + rétinoïdes (isotrétinoïne : Roaccutane® et génériques, acitrétine : Soriatane®) 	<ul style="list-style-type: none"> hypertension intracrânienne 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser une autre classe d'antibiotiques

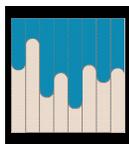
Interaction pharmacocinétique

mécanisme	médicaments	risque	alternative
Compétition au niveau des protéines	<ul style="list-style-type: none"> anticoagulants oraux + aspirine ($\geq 3g/24h^*$) 	<ul style="list-style-type: none"> hémorragie 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser du paracétamol
	<ul style="list-style-type: none"> anticoagulants oraux + miconazole (Daktarin®) 	<ul style="list-style-type: none"> hémorragie 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser un autre antifongique
Métabolisme hépatique	<ul style="list-style-type: none"> dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide + macrolides (tous sauf spiramycine : Rovamycine®) 	<ul style="list-style-type: none"> nécrose des extrémités 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser une autre classe d'antibiotique
	<ul style="list-style-type: none"> cisapride (Prépuksid®) + macrolides (tous sauf spiramycine per os : Rovamycine®) 	<ul style="list-style-type: none"> torsade de pointes 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser une autre classe d'antibiotique ou arrêt temporaire du cisapride
	<ul style="list-style-type: none"> cisapride + antifongiques (fluconazole : Triflucan®, itraconazole : Sporanox®, kétoconazole : Nizoral®, miconazole : Daktarin®) 	<ul style="list-style-type: none"> torsade de pointes 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser un autre antifongique ou arrêt temporaire du cisapride
	<ul style="list-style-type: none"> atorvastatine : Tahor®, simvastatine : Zocor®, Lodalès® + antifongiques azolés (itra-, kétoconazole) 	<ul style="list-style-type: none"> rhabdomyolyse 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser d'autres antifongiques ou d'autres statines ou interrompre provisoirement la statine
	<ul style="list-style-type: none"> anticoagulants oraux + miconazole (Daktarin®) 	<ul style="list-style-type: none"> hémorragie 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser un autre antifongique
	<ul style="list-style-type: none"> sulfamides hypoglycémiant + miconazole (Daktarin®) 	<ul style="list-style-type: none"> hypoglycémie 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser un autre antifongique
Élimination rénale	<ul style="list-style-type: none"> méthotrexate ($>15mg/semaine$) + aspirine $\geq 3g/j$ 	<ul style="list-style-type: none"> augmentation du risque d'aplasie 	<ul style="list-style-type: none"> utiliser du paracétamol

* association déconseillée à posologie inférieure

■ **Contacts**

Pour toutes questions sur les interactions médicamenteuses



Centre de Pharmacovigilance - 05 56 98 16 07
e-mail : pharmacovigilance@u-bordeaux2.fr

Des praticiens conseils sont à votre écoute



Service médical de l'Assurance Maladie
Dr Monique Plan - 05 53 35 62 54
Dr Isabelle Lecroart - 05 56 11 51 31



Mutualité Sociale Agricole
Dr Philippe Doucet - 05 56 01 83 20



Caisse Régionale des Artisans et Commerçants d'Aquitaine
Dr Marie-Claude Cabanel-Gicquel - 05 56 99 51 51

Votre contact à l'Urcam d'Aquitaine



Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie
Déborah Miramond - 05 57 19 09 57

Comité de rédaction : *Centre de Pharmacovigilance* : Dr Françoise Haramburu, Dr Ghada Miremont-Salamé - *Service médical d'Aquitaine* : Dr Anne-Marie Chauveaux, Dr Chantal Dupouy Dupon, Dr Isabelle Lecroart, Dr Pascal Nicolle, Dr Monique Plan - *Mutualité Sociale Agricole* : Dr Philippe Doucet, Dr Christian Douet - *Caisse Régionale des Artisans et Commerçants d'Aquitaine* : Dr Marie-Claude Cabanel Gicquel - *Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie* : Valérie Desplas, Déborah Miramond

Ont participé à la relecture du document : *Médecins généralistes à Bordeaux* : Dr Bernard Coadou, Dr Bernard Plédran

Réalisation : Service Communication du Service médical d'Aquitaine - avril 2004