



CRIM Rennes

# BULLETIN D'INFORMATION du médicament et de pharmacovigilance

N° 101

mai - juin 2002

ISSN 1169-8772

## INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES Associations contre-indiquées 2002

Nous reprenons la présentation adoptée l'an dernier pour établir la mise-à-jour de la liste des associations médicamenteuses contre-indiquées. Cette adaptation consiste à :

- Extraire de la centaine de pages du fascicule VIDAL, les associations qualifiées de contre-indications "en principe" absolues. En omettant celles impliquant des molécules qui ne sont plus commercialisées. Ex : cérvastatine, sparfloxacine, vincamine IV, ...
- Les ordonner selon un classement essentiellement alphabétique, en conservant le principe de double entrée.
- Regrouper en 9 encadrés spécifiques les mentions relatives à certaines classes thérapeutiques ou déterminant un effet clinique donné.

Ex : Les médicaments rétroviraux se trouvent dans l'encadré (3) et des renvois à ce (3) sont utilisés dans la liste alphabétique autant que de besoin.

- Signaler les interactions nouvellement mentionnées en 2002 au moyen d'une convention typographique (*italique souligné*)
- Accepter quelques compromis, voire partis pris, sur des aspects de détails ou de rappels exhaustifs de certaines nuances, de façon à privilégier la clarté, la compréhension et la mémorisation des données. Le lecteur pourra se reporter aux pages du fascicule VIDAL liées à ces occurrences de situations.

Ex : Bradycardisants (p 79) : on trouvera page 79 du fascicule des indications plus précises.

- Concentrer l'information sur la nature des effets indésirables potentiels des interactions (*en gras*), sans en reprendre systématiquement les mécanismes.

L'objectif de ce travail est de contribuer à une meilleure connaissance des interactions médicamenteuses majeures et de favoriser l'intégration de ces données dans les pratiques des professionnels de santé. Il n'a ni la prétention, ni les moyens, et encore moins la légitimité, de prévaloir sur le fascicule VIDAL et son utilisation, fascicule qui rend compte des conclusions du Groupe de Travail Interactions Médicamenteuses (GTIAM) de l'AFSSAPS, ce qui peut lui conférer une notion d'opposabilité.

On observera particulièrement dans cette mise-à-jour 2002 :

- L'allègement du niveau d'interaction entre les neuroleptiques donnant des torsades de pointes. Hormis avec le sultopride, leur association avec d'autres médicaments donnant des torsades de pointes (mdtp), neuroleptiques ou autres, n'est plus contre-indiquée mais déconseillée.
- Même chose pour l'association des diurétiques hyperkaliémants entre eux, qui n'est plus contre-indiquée (elle le reste avec les sels de potassium), mais déconseillée.

Ainsi que pour l'association guanéthidine voie oculaire + midodrine, qui n'est plus contre-indiquée mais à prendre en compte (correction d'une erreur "en miroir" que nous avons relevée l'an dernier).

- La considération d'un niveau de recommandation plus contraignant pour les association médicamenteuses avec les bêtabloquants, lorsque ceux-ci sont prescrits dans l'indication "insuffisance cardiaque", en raison des conséquences cliniques potentiellement plus sévères. Ceci concerne donc, jusqu'à présent, carvedilol, bisoprolol et métoprolol.



Comité de Rédaction : M. LE DUFF, L. AUGEREAU, L. LEGRAND Centre Régional d'Information sur le Médicament CHU RENNES  
H. ALLAIN, E. POLARD - Centre Régional de Pharmacovigilance RENNES ☎ 02.99.28.43.63  
A également participé à la rédaction de ce numéro : J. STARACE, Pharmacien CHS CAEN  
Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament C. R. I. M. - C. H. U. HOTEL-DIEU CS 26419 2 rue de l'Hôtel-Dieu  
35064 RENNES cedex France ☎ 02.99.87.34.07 FAX 02.99.87.34.08 - Ligne directe : Demandes de Renseignements ☎ 02.99.87.34.10 crim@chu-rennes.fr

## ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES CONTRE-INDIQUEES 2002

Agonistes dopaminergiques (liste p 17)	Cf (1)	<p>(1) AGONISTES DOPAMINERGIQUES ET NEUROLEPTIQUES (NL) (p 17) ANTAGONISME</p> <p>* Patient parkinsonien - agonistes dopaminergiques + NL antiémétiques</p> <p>* Patient non parkinsonien - agonistes dopaminergiques + NL antiémétiques - agonistes dopaminergiques (sauf lévodopa) + NL antipsychotiques (sauf clozapine)</p>
Alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle (p 17) - ergotamine, dihydroergotamine, méthysergide	+ Triptans (liste p 17) <b>risque HTA, vasoconstriction artérielle coronaire attendre 24 H après l'arrêt du Triptan</b>	<p>(2) ANTIBACTERIENS (p 29)</p> <p>- macrolides (sauf spiramycine) : + alcaloïdes de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergotamine) <b>ergotisme</b> + cisapride <b>risque torsades de pointes</b> . érythromycine (voie générale) et clarithromycine : + bépridil, mizolastine, pimozide <b>risque torsades de pointes</b> . érythromycine (IV) + <u>certain</u>s médicaments donnant des torsades de pointes (mdtp)* (9) . josamycine + pimozide <b>risque torsades de pointes</b> . <u>télithromycine</u> + mizolastine, pimozide <b>risque torsades de pointes</b></p> <p>- aminosides contre-indiqués entre eux <b>risque de néphro et ototoxicité</b> - triméthoprime + méthotrexate <b>risque toxicité hématologique du méthotrexate</b> - rifabutine + saquinavir <b>risque efficacité saquinavir</b> - rifampicine + antiprotéases <b>risque efficacité antiprotéase</b> + délavirdine <b>risque efficacité délavirdine</b> + <u>voriconazole</u> <b>risque efficacité voriconazole</b></p> <p>- cyclines + rétinoïdes (voie générale) <b>risque hypertension intracrânienne</b> - énoxacine + théophylline (et aminophylline) <b>surdosage en théophylline</b></p>
- ergotamine, dihydroergotamine	+ Macrolides (2) sauf spiramycine <b>ergotisme</b> + Antiprotéases (3) (p 18) <b>ergotisme</b> (sauf saquinavir) + <u>Délavirdine</u> <b>ergotisme</b> + <u>Voriconazole</u> <b>risque torsades de pointes</b>	
Agonistes morphiniques purs (liste p 20)	+ Agonistes - antagonistes <b>risque effet antalgique, risque syndrome de sevrage</b> (liste p 20)	
- péthidine, tramadol	+ IMAO (4)	
Antiarythmiques	Cf (5)	
Antibactériens	Cf (2)	
<u>Anticholinestésiques</u> ( <u>donépézil, galantamine, rivastigmine, tacrine...</u> )	+ Sultopride (9) <b>risque torsades de pointes</b>	<p>(3) ANTIRETROVIRAUX (p 69)</p> <p>* Antiprotéases (amprénavir, indinavir, <u>lopinavir</u>, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) - toutes + statines (p 70) <b>risque rhabdomyolyse</b> + cisapride, pimozide, bepridil, mizolastine <b>risque torsades de pointes</b> + millepertuis <b>risque efficacité antiprotéase</b> + rifampicine <b>risque efficacité antiprotéase</b></p> <p>- toutes (sauf saquinavir) + ergotamine, dihydroergotamine <b>ergotisme</b> - <u>lopinavir</u>, nelfinavir, ritonavir + oestroprogestatifs <b>risque efficacité contraceptive</b> - saquinavir + éfavirenz, névirapine } <b>risque efficacité saquinavir</b> + rifabutine + anticonvulsivants inducteurs enzymatiques</p> <p>* Inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH - délavirdine + <u>ergotamine, dihydroergotamine</u> <b>ergotisme</b> + statines (p 71) <b>risque rhabdomyolyse</b> + cisapride, pimozide <b>risque torsades de pointes</b> + rifampicine <b>risque efficacité délavirdine</b></p> <p>- éfavirenz, névirapine + oestroprogestatifs contraceptifs <b>risque efficacité contraceptive</b> + saquinavir <b>risque efficacité saquinavir</b> - névirapine + kétoconazole <b>surdosage névirapine, sous-dosage kétoconazole</b></p>
Anticoagulants oraux	+ Miconazole (6) <b>risque hémorragique</b> + Millepertuis (7) <b>risque efficacité anticoagulante</b> + Phénylbutazone <b>risque hémorragique</b> + Salicylés forte dose <b>risque hémorragique</b>	
Anticonvulsivants - inducteurs enzymatiques (liste p 44)	+ Saquinavir (3) <b>risque efficacité antiprotéase</b>	
- carbamazépine, phénobarbital, primidone	+ <u>Voriconazole</u> <b>risque efficacité voriconazole</b>	
- phénobarbital	+ Ifosfamide (8) <b>risque neurotoxicité</b>	
- phénytoïne, <u>phosphénytoïne</u>	+ Cytotoxiques (8) <b>risque neurotoxicité, efficacité cytotoxique</b>	
- acide valproïque, valpromide	+ Méfloquine <b>risque crise épilepsie</b>	

Antidépresseurs - IMAO	Cf (4)	
- imipraminiques Nad**	+ Sultopride (9)	<b>risque torsades de pointes</b>
- imipraminiques mixtes (p 54)	+ IMAO non sélectif (4)	<b>risque syndrome sérotoninergique</b>
- IRS*** et IRSNA**** (p 54, 55)	+ IMAO non sélectif (4)	<b>risque de syndrome sérotoninergique</b>
Antifongiques azolés	Cf (6)	
Antihypertenseurs - clonidine, guanfacine	+ Sultopride (9)	<b>risque torsades de pointes</b>
- réserpine et apparentés	+ IMAO non sélectif (4)	<b>agitation, convulsions, hypertension inhibition effet lévodopa</b>
	+ Lévodopa	
AINS - phénylbutazone et salicylés	+ Anti-Vitamines K	<b>↑ risque hémorragique</b>
	+ Méthotrexate	<b>↑ toxicité méthotrexate</b>
Antiparasitaires - méfloquine	+ Acide valproïque, valpromide	<b>↑ risque crise épilepsie</b>
	+ <u>Sultopride</u>	<b>risque torsades de pointes</b>
Antiparkinsoniens - lévodopa	+ Réserpine et apparentés	<b>inhibition effet lévodopa</b>
- lévodopa et autres agonistes dopaminergiques	Cf (1)	
- IMAO B	Cf (4)	
Antirétroviraux	Cf (3)	
<u>Bosentan</u>	+ Oestrogostatifs	<b>↓ efficacité contraceptive</b>
Bêtabloquants	+ Floctafénine	<b>↓ réactions cardiovasculaires de compensation en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine</b>
	+ Sultopride	<b>risque torsades de pointes</b>
Bradycardisants (liste p 79)	+ Sultopride	<b>risque torsades de pointes</b>
<u>Bupropion</u>	+ IMAO (tous) (4)	<b>crises hypertensives</b>
Calcium (sels) voie IV	+ Digitaliques	<b>troubles du rythme graves</b>
Cisapride	Cf (2) (3) (6) (9)	<b>risque torsades de pointes</b>
Contraceptifs oestrogostatifs	+ <u>Bosentan</u>	<b>↓ efficacité contraceptive</b>
	+ Certains antirétroviraux (3)	
	+ Millepertuis (7)	
Cytotoxiques	Cf (8)	
Dantrolène	+ Antiarythmiques Classe IV (5)	<b>association potentiellement mortelle</b>
Dérivés nitrés <u>toutes voies et y compris linsidomine, molsidomine</u>	+ Sildénafil	<b>risque hypotension importante ou accident coronarien aigu</b>
Dextrométorphane	+ IMAO (4)	<b>risque syndrome sérotoninergique</b>

## (4) IMAO Inhibiteurs de la Monoamine - Oxydase (p 51)

## \* IMAO (tous) A, B et non sélectifs

- + bupropion **crises hypertensives**
- + péthidine, tramadol **risque syndrome sérotoninergique**
- + triptans (sauf rovatriptan, naratriptan) **risque HTA, vasoconstriction artérielle coronaire**

## \* IMAO non sélectif (iproniazide)

- + IRS purs **risque syndrome sérotoninergique**
- + IRS mixtes = imipraminiques mixtes (clomipramine, imipramine, amitriptyline) et IRSNA ( milnacipran, venlafaxine) **risque syndrome sérotoninergique**
- + dextrométorphane **risque syndrome sérotoninergique**
- + réserpine **agitation psychomotrice, convulsions**
- + midodrine **crises hypertensives**
- + amphétamines, éphédrine et dérivés, théodrénaline **hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale**
- + sibutramine **risque syndrome sérotoninergique**

## \* IMAO A (moclobémide, toloxatone)

- + dextrométorphane **risque syndrome sérotoninergique**

## (5) ANTIARYTHMIQUES (p 26)

Ils sont tous contre-indiqués avec le sultopride **risque torsades de pointes**

## \* Classe Ia : hydroquinidine, quinidine, disopyramide

- + certains mdtp\* (9) **risque torsades de pointes**
- quinidine + voriconazole **risque torsades de pointes**

## \* Classe II : bêtabloquants

- + floctafénine **↓ réactions cardiovasculaires de compensation en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine**

\* Classe III : amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol

- + certains mdtp\* (9) **risque torsades de pointes**

## \* Classe IV : vérapamil, diltiazem, bépridil

- tous + dantrolène IV **association potentiellement mortelle**

- bépridil
  - + certains mdtp\* (9)
  - + antiprotéases (3)
  - + clarithromycine, érythromycine
  - + itraconazole, kétoconazole
- risque torsades de pointes**

## (6) ANTIFONGIQUES AZOLÉS (p 58)

- fluconazole, itraconazole, kétoconazole, miconazole, voriconazole

- + cisapride
  - + pimozide
- risque torsades de pointes**

- itraconazole, kétoconazole

- + bépridil, mizolastine **risque torsades de pointes**
- + triazolam **↓ métabolisme ↑ effets indésirables (sédation importante)**
- + statines (p 60) **↓ métabolisme ↑ effets indésirables (rhabdomyolyse)**

- kétoconazole

- + névirapine **↓ métabolisme névirapine, ↑ métabolisme kétoconazole**
- + tacrolimus **↓ métabolisme**

- miconazole (voies générale, vaginale et gel buccal)

- + AVK **↓ métabolisme (hémorragies imprévisibles)**
- + sulfamides hypoglycémiantes **↑ effet hypoglycémiant → coma**

- voriconazole

- + carbamazépine, phénobarbital, primidone **↓ efficacité voriconazole**
- + rifampicine **↓ efficacité voriconazole**
- + quinidine, ergotamine, dihydroergotamine **risque torsades de pointes**

\*mdtp = médicaments donnant des torsades de pointes      \*\* Nad = Noradrénergiques

\*\*\* IRS = Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine      \*\*\*\*IRSNA = Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

En Italique souligné : Interactions nouvellement mentionnées 2002

Digitaliques	+ Calcium IV <b>troubles du rythme graves</b> + Sultopride (9) <b>risque torsades de pointes</b>
- digoxine	+ Millepertuis (7) <b>↘ digoxinémie</b>
Diphémanil	+ <u>certain</u> s mdtp* (9) <b>risque torsades de pointes</b>
Diurétiques hyperkaliémants (p 88)	+ Potassium (sels) <b>hyperkaliémie potentiellement létale</b> (sauf si hypokaliémie)
Floctafénine	+ Bêtabloquants <b>↘ réactions cardiovasculaires de compensation en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine</b>
Hypolipémiants - fibrates	contre-indiqués entre eux <b>↗ risque rhabdomyolyse et antagonisme</b>
- statines (p 93)	+ Antiprotéases (3) + Délavirdine (3) + Itraconazole, Kétoconazole (6) } <b>risque rhabdomyolyse</b>
Immunosuppresseurs - ciclosporine	+ Millepertuis (7) <b>↘ efficacité de la ciclosporine</b>
- tacrolimus	+ Kétoconazole (6) <b>↗ concentrations tacrolimus</b> + Millepertuis (7) <b>↘ efficacité tacrolimus</b>
Millepertuis	Cf (7)
Mizolastine	Cf (2) (3) (6) (9) <b>risque torsades de pointes</b>
Neuroleptiques - certains (voir p 100 à 103)	+ voir torsades de pointes (9)
Potassium	+ Diurétiques hyperkaliémants <b>hyperkaliémie</b> (sauf si hypokaliémie)
Probenécide	+ Méthotrexate (8) <b>↗ toxicité hématologique méthotrexate</b>
Rétinoïdes (voie générale)	+ Cyclines (2) <b>risque hypertension intracrânienne</b>
<u>Sibutramine</u>	+ IMAO non sélectif (4) <b>risque syndrome sérotoninergique</b>
Sildénafil	+ Dérivés nitrés <b>toutes voies et y compris linsidomine, molsidomine</b> <b>risque hypotension importante ou accident coronarien aigu</b>
Sulfamides hypoglycémiant	+ Miconazole (6) <b>↗ effet hypoglycémiant → coma</b>
Sympathomimétiques - midodrine	+ IMAO non sélectif (4) <b>crises hypertensives</b>
- amphétamines, <u>théodrine</u> (p 106)	+ IMAO non sélectif (4) <b>hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale</b>
- anorexigènes	contre-indiqués entre eux <b>risque hypertension pulmonaire primitive</b>
Théophylline (et aminophylline)	+ Enoxacine <b>surdosage théophylline</b> + Millepertuis (7) <b>↘ efficacité théophylline</b>
Triazolam	+ Itraconazole, kétoconazole (6) <b>sédation importante</b>
Triptans (p 110)	+ Dérivés de l'ergot de seigle <b>attendre 24 H après l'arrêt du triptan</b> } <b>risque HTA, vasoconstriction artérielle coronaire</b> + IMAO (sauf <u>frovatriptan</u> , naratriptan) (4)
Vaccins vivants atténués - antiamarile	+ Cytotoxiques (8) <b>risque maladie vaccinale généralisée mortelle</b>

**(7) MILLEPERTUIS** (*Hypericum perforatum*) (p 99)  
Administré par voie orale (inducteur enzymatique)

+ anticoagulants oraux  
+ antiprotéases  
+ ciclosporine, tacrolimus  
+ contraceptifs oestroprogestatifs  
+ digoxine  
+ théophylline, aminophylline

↘ **concentrations plasmatiques et de l'efficacité**

**(8) CYTOTOXIQUES** (p 83)

- tous  
+ phénytoïne (à visée prophylactique de l'action convulsivante des anticancéreux)  
↘ **absorption digestive de la phénytoïne → convulsions**  
+ vaccin antiamarile **risque maladie vaccinale généralisée mortelle**

- busulfan + thioguanine **↗ effets indésirables pulmonaires et hépatiques**

- ifosfamide + phénobarbital (à visée prophylactique) **risque ↗ neurotoxicité**

- méthotrexate + phénylbutazone, aspirine  
+ probénécide  
+ triméthoprime } **↗ toxicité hématologique du méthotrexate**

**(9) MÉDICAMENTS DONNANT DES TORSADES DE POINTES (mdtp\*)** (p 109)

✓ Médicaments donnant des torsades de pointes et dont l'association entre eux est contre-indiquée (= certains mdtp\*) :

➤ **ANTIARYTHMIQUES** (5) (p 26)  
\* **Classe Ia** : hydroquinidine, quinidine, disopyramide  
\* **Classe III** : amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol  
\* **Classe IV** : vérapamil, diltiazem, bépridil

➤ **NON ANTIARYTHMIQUES**  
- sultopride  
- bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine,

✓ Médicaments donnant des torsades de pointes et dont l'association avec d'autres médicaments, torsadogènes ou non, est contre-indiquée :

- sultopride + antidépresseurs imipraminiques  
+ autres bradycardisants (p 79) :  
bêtabloquants, clonidine, guanfacine,  
digitaliques, méfloquine, anticholinestérasiques  
(donépézil, galantamine, rivastigmine, tacrine...)

+ certains neuroleptiques  
° phénothiazines (chlorpromazine, cyamémazine, thioridazine, lévomépromazine)  
° benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride)  
° butyrophénones (dropéridol, halopéridol)  
° pimozide

- cisapride, pimozide + délavirdine

- cisapride, pimozide, bépridil, mizolastine + antifongiques azolés (6)  
+ antiprotéases (3)  
+ autres macrolides (2)  
(sauf spiramycine)

- alcaloïdes de l'ergot de seigle, quinidine + voriconazole

Michel LE DUFF  
Pharmacien