



INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ASSOCIATIONS CONTRE-INDIQUEES 2003

Nous reprenons la présentation adoptée depuis deux ans 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 : cérivastatine, 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 anti-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 2003 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 68) : on trouvera page 68 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.

Ce travail annuel d'actualisation soulève un certain nombre d'interrogations auxquelles nous regrettons de ne pas pouvoir répondre :

- Quelles raisons aux réapparitions/disparitions de certaines associations contre-indiquées ? Corrections d'erreurs ou réévaluations des données ?

. Ainsi, l'association historiquement contre-indiquée entre diurétiques hyperkaliémants n'a plus été que déconseillée en 2002, pour revenir à son niveau d'origine en 2003.

. De même, une contre-indication a été introduite en 2002 entre IMAO non sélectifs et théodrénaline, et retirée dès 2003.

. L'association d'alcaloïdes vasoconstricteurs de l'ergot de seigle et de voriconazole est contre indiquée ; pour risque de torsades de pointes en 2002, d'ergotisme en 2003.

. Les niveaux d'interactions entre bosentan et ciclosporine ou contraceptifs oraux jouent véritablement au yoyo d'une année à l'autre.

- Comment se retrouver, et remarquer les points nouveaux, dans la présentation identique des 4 niveaux d'interactions, surtout lorsque, pour une même molécule, ils peuvent être attribués différemment selon la voie d'administration ?

. Par exemple, l'érythromycine appartient à 6 rubriques différentes : macrolides (1), érythromycine voie générale (2), voie IV (3), voie orale (4), dans un sous-groupe (5) clarithro-, josa-, érythromycine (voie orale), et dans le paragraphe torsades de pointes (6). Son association avec le pimozide est contre-indiquée en (4), déconseillée en (3)...

. La spiramycine IV rejoint l'érythromycine IV dans le cortège des produits dont l'association est contre-indiquée avec certains médicaments donnant des torsades de pointes, au bout de 17 années de commercialisation et de réputation de "macrolide à part", vierge de risque d'interactions médicamenteuses majeures. En revanche, la spiramycine reste à part des autres macrolides pour l'interaction avec les AVK, alors que ce risque figure dans son RCP...

Les professionnels désespèrent d'y voir clair dans ces problèmes d'interactions, notamment en raison de ces subtilités d'approche et de présentation, qui, en définitive, brouillent l'objectif de prévention du risque iatrogène médicamenteux.

ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES CONTRE-INDIQUEES 2003

Agonistes dopaminergiques (liste p 78)	Cf (1)	
Alcaloïdes vasoconstricteurs de l'ergot de seigle (p 15) - ergotamine, dihydroergotamine, méthysergide	+ Triptans (liste p 15)	risque HTA, vasoconstriction artérielle coronaire attendre 24 H après l'arrêt du Triptan
- ergotamine, dihydroergotamine	+ Macrolides (2) sauf spiramycine	ergotisme
	+ Antiprotéases (3) (p 15) (sauf saquinavir)	ergotisme
	+ Délavirdine, <u>efavirenz</u>	ergotisme
	+ <u>Stiripentol</u>	ergotisme
	+ <u>Quinupristine - dalfopristine</u> (associés)	ergotisme
	+ Voriconazole	ergotisme
Agonistes morphiniques purs (liste p17)	+ Agonistes - antagonistes	↘ effet antalgique, (liste p 17) risque syndrome de sevrage
- péthidine, tramadol	+ IMAO (4)	
	+ <u>Linézolide</u>	syndrome sérotoninergique
Antiarythmiques	Cf (5)	
Antibactériens	Cf (2)	
Anticholinestérasiques (<u>ambégonium</u> , donépézil, galantamine, <u>néostigmine</u> , <u>pyridostigmine</u> , rivastigmine, tacrine)	+ Sultopride (9)	risque torsades de pointes
Anticoagulants oraux	+ Aspirine forte dose	↗ risque hémorragique
	+ Miconazole (6)	↗ risque hémorragique
	+ Millepertuis (7)	↘ efficacité anticoagulante
	+ Phénylbutazone	↗ risque hémorragique
Anticonvulsivants		
- inducteurs enzymatiques (liste p 43)	+ Saquinavir (3)	↘ efficacité antiprotéase
- carbamazépine, phénobarbital, primidone	+ Voriconazole	↘ efficacité voriconazole
- phénobarbital	+ Ifosfamide (8)	↗ neurotoxicité
- phénytoïne, phosphénytoïne	+ Cytotoxiques (8)	↗ neurotoxicité ↘ efficacité cytotoxique
- acide valproïque, valpromide	+ Méfloquine	↗ risque crise épilepsie
- <u>stiripentol</u>	+ Atorvastatine, simvastatine	rhabdomyolyse
	+ Bépridil	risque torsades de pointes
	+ Cisapride	risque torsades de pointes
	+ Ergotamine, dihydroergotamine	ergotisme
	+ Immunosuppresseurs	↘ métabolisme
	+ Pimozide	risque torsades de pointes
	+ Quinidine	risque torsades de pointes

(1) AGONISTES DOPAMINERGIQUES ET SELEGILINE+ NEUROLEPTIQUES (NL) (p 78)
ANTAGONISME

* Patient parkinsonien

- agonistes dopaminergiques et séléqiline + NL antiémétiques

* Patient non parkinsonien

- agonistes dopaminergiques + NL antiémétiques

- agonistes dopaminergiques (sauf lévodopa) et séléqiline + NL antipsychotiques (sauf clozapine)

(2) ANTIBACTERIENS (p 25)

- macrolides (sauf spiramycine) :

+ alcaloïdes de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergotamine) ergotisme

+ cisapride risque torsades de pointes

. érythromycine (voie générale) et clarithromycine :

+ bépridil, mizolastine risque torsades de pointes

. érythromycine (voie orale) et clarithromycine

+ pimozide risque torsades de pointes

. érythromycine (IV) + certains médicaments donnant des torsades de pointes (mdtp)* (9)

. josamycine + pimozide risque torsades de pointes

. télichromycine + mizolastine, pimozide risque torsades de pointes

+ atorvastatine, simvastatine rhabdomyolyse. spiramycine IV + certains mdtp* (9)

- aminosides contre-indiqués entre eux ↗ risque de néphro et ototoxicité

- triméthoprim + méthotrexate ↗ toxicité hématologique du méthotrexate

- rifabutine + saquinavir ↘ efficacité saquinavir

- rifampicine + antiprotéases ↘ efficacité antiprotéase

+ délavirdine ↘ efficacité délavirdine

+ voriconazole ↘ efficacité voriconazole

- cyclines + rétinoïdes (voie générale) risque hypertension intracrânienne

- énoxacine + théophylline (et aminophylline) surdosage en théophylline

- linézolide + bupropion crises hypertensives

+ dextrométorphane syndrome sérotoninergique

+ péthidine, tramadol syndrome sérotoninergique

+ triptans risque HTA

- quinupristine - dalfopristine (associés)

+ cisapride risque torsades de pointes

+ ergotamine, dihydroergotamine ergotisme

(3) ANTIRETROVIRAUX (p 59)

* Antiprotéases

(amprénavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)

- toutes + atorvastatine, simvastatine risque rhabdomyolyse

+ cisapride, pimozide, bépridil, mizolastine risque torsades de pointes

+ millepertuis ↘ efficacité antiprotéase

+ rifampicine ↘ efficacité antiprotéase

- toutes (sauf saquinavir) + ergotamine, dihydroergotamine ergotisme

- saquinavir + éfavirenz, névirapine

+ rifabutine

+ anticonvulsivants inducteurs enzymatiques } ↘ efficacité saquinavir

* Inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH

- délavirdine + ergotamine, dihydroergotamine ergotisme

+ atorvastatine, simvastatine risque rhabdomyolyse

+ cisapride, pimozide risque torsades de pointes

+ rifampicine ↘ efficacité délavirdine

- éfavirenz, névirapine + bépridil risque torsades de pointes+ cisapride risque torsades de pointes+ ergotamine, dihydroergotamine ergotisme

+ saquinavir ↘ efficacité saquinavir

- névirapine + kétoconazole surdosage névirapine, sous-dosage kétoconazole

Antidépresseurs - IMAO	Cf (4)	
- imipraminiques Nad**	+ Sultopride (9)	risque torsades de pointes
- imipraminiques mixtes (p 40)	+ IMAO non sélectif (4)	risque syndrome sérotoninergique
- IRS*** et IRSNA**** (p 40, 41)	+ IMAO non sélectif (4)	risque de syndrome sérotoninergique
- fluoxétine, paroxétine	+ <u>métoprolol</u> (dans l'insuffisance cardiaque)	risque de bradycardie excessive
Antifongiques azolés	Cf (6)	
Antihypertenseurs - <u>centraux</u>	+ Sultopride (9)	risque torsades de pointes
- réserpine	+ IMAO non sélectif (4)	agitation, convulsions, hypertension
	+ Lévodopa	inhibition effet lévodopa
AINS	+ Anti-Vitamines K	↑ risque hémorragique
- phénylbutazone et aspirine	+ Méthotrexate	↑ toxicité méthotrexate
Antiparasitaires - méfloquine	+ Acide valproïque, valpromide	↑ risque crise épilepsie
	+ Sultopride	risque torsades de pointes
Antiparkinsoniens - lévodopa	+ Réserpine	inhibition effet lévodopa
	+ <u>NL antiémétiques</u>	antagonisme
- lévodopa et autres agonistes dopaminergiques	Cf (1)	
- IMAO B	Cf (1) et (4)	
Antirétroviraux	Cf (3)	
Bosentan	+ <u>Ciclosporine</u>	↓ concentration ciclosporine ↑ concentration bosentan
Bêtabloquants # <u>toutes indications</u> (p 65)	Cf (9)	
	+ Floctafénine	↓ réactions cardiovasculaires de compensation en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine
	+ Sultopride	risque torsades de pointes
# <u>indications IC</u> (p 67) (IC = Insuffisance cardiaque)	+ Cimétidine	↓ métabolisme
- <u>carvédilol (IC)</u>	+ Fluoxétine, paroxétine	risque bradycardie excessive
- <u>métoprolol (IC)</u>	+ Quinidine	risque bradycardie excessive
Bradycardisants (liste p 68)	+ Sultopride	risque torsades de pointes
Bupropion	+ IMAO (tous) (4)	crises hypertensives
	+ <u>Linézolide</u>	crises hypertensives
Calcium (sels) voie IV	+ Digitaux	troubles du rythme graves
<u>Cimétidine</u>	+ Carvédilol (IC)	↓ métabolisme
Cisapride	Cf (2) (3) (6) (9)	risque torsades de pointes
	+ <u>stiripentol</u>	risque torsades de pointes
	+ <u>quinupristine - dalfopristine (associés)</u>	risque torsades de pointes
Contraceptifs oestroprogestatifs et progestatifs	+ Millepertuis (7)	↓ efficacité contraceptive
Cytotoxiques	Cf (8)	
Dantrolène	+ Antiarythmiques Classe IV (5)	association potentiellement mortelle
Dérivés nitrés toutes voies et y compris linsidomine, molsidomine	+ Sildénafil	risque hypotension importante ou accident coronarien aigu
Dextrométorphane	+ IMAO (4)	risque syndrome sérotoninergique
	+ <u>Linézolide</u>	risque syndrome sérotoninergique

(4) IMAO Inhibiteurs de la Monoamine - Oxydase (p 38)

* IMAO (tous) A, B et non sélectifs

- + bupropion crises hypertensives
- + péthidine, tramadol risque syndrome sérotoninergique
- + triptans (sauf élétriptan, frovatriptan, 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
- + guanéthidine (IV) risque hypotension artérielle

* IMAO A (moclobémide, toloxatone)

- + dextrométorphane risque syndrome sérotoninergique

* IMAO B (sélégiline)

- + NL antiémétiques et antipsychotiques (sauf clozapine) antagonisme

(5) ANTIARYTHMIQUES (p 22)

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
- + stiripentol risque torsades de pointes
- + métoprolol (dans IC) bradycardie excessive

* 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) } risque torsades de pointes
- + anti-protéases (3)
- + clarithromycine, érythromycine
- + itraconazole, kétoconazole
- + éfavirenz
- + stiripentol

(6) ANTIFONGIQUES AZOLÉS (p 49)

- fluconazole, itraconazole, kétoconazole, miconazole, voriconazole

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

- itraconazole, kétoconazole

- + bépridil, mizolastine risque torsades de pointes
- + triazolam ↓ métabolisme ↑ effets indésirables (sédation importante)
- + atorvastatine, simvastatine ↓ métabolisme ↑ effets indésirables (rhabdomyolyse)

- kétoconazole

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

- miconazole (voie générale, gel buccal)

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

- voriconazole

- + carbamazépine, phénobarbital, primidone ↓ efficacité voriconazole
- + rifampicine ↓ efficacité voriconazole
- + quinidine, ergotamine, dihydroergotamine risque torsades de pointes
- + NL benzamides (sauf sultopride) 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 2003

Digitaliques	+ Calcium IV + Sultopride (9)	troubles du rythme graves risque torsades de pointes
- digoxine	+ Millepertuis (7)	⊘ digoxinémie
Diphémanil	+ certains mdtp* (9)	risque torsades de pointes
Diurétiques hyperkaliémants (p 76)	<i>Associés entre eux</i> + Potassium (sels) (sauf si hypokaliémie)	hyperkaliémie potentiellement létale hyperkaliémie potentiellement létale
Floctafénine	+ Bêta-bloquants	⊘ réactions cardiovasculaires de compensation en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine
<u>Guanéthidine IV</u>	+ <u>IMAO non sélectifs</u> (Iproniazide)	risque réactions vasculaires imprévisibles
Hypolipémiants - fibrates	contre-indiqués entre eux	⊘ risque rhabdomyolyse et antagonisme
- atorvastatine, simvastatine (p 80)	+ Antiprotéases (3) + Délavirdine (3) + Itraconazole, Kétoconazole (6)	⊘ risque rhabdomyolyse
Immunosuppresseurs - ciclosporine, tacrolimus, <u>sirolimus</u>	+ Millepertuis (7) + <u>Stiripentol</u>	⊘ efficacité de la ciclosporine ⊘ efficacité
- ciclosporine	+ <u>Bosentan</u>	⊘ concentration de la ciclosporine ⊘ concentration du bosentan
- tacrolimus	+ Kétoconazole (6)	⊘ concentration tacrolimus
Millepertuis	Cf (7)	
Mizolastine	Cf (2) (3) (6) (9)	risque torsades de pointes
Neuroleptiques - certains (voir p 86 à 89)	+ voir	torsades de pointes (9)
Potassium	+ Diurétiques hyperkaliémants	hyperkaliémie (sauf si hypokaliémie)
Probénécide	+ Méthotrexate (8)	⊘ toxicité hématologique méthotrexate
Rétinoïdes (voie générale)	+ Cyclines (2)	risque hypertension intracrânienne
Sibutramine	+ IMAO non sélectif (4)	risque syndrome sérotoninergique
Sildénafil	+ Dérivés nitrés toutes voies et y compris linsidomine, molsidomine	risque hypotension importante ou accident coronarien aigu
Sulfamides hypoglycémiant	+ Miconazole (6)	⊘ effet hypoglycémiant → coma
Sympathomimétiques (p 91) - midodrine	+ IMAO non sélectif (4)	crises hypertensives
- amphétamines	+ IMAO non sélectif (4)	hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale
- anorexigènes	contre-indiqués entre eux	risque hypertension pulmonaire primitive
Théophylline (et aminophylline)	+ Enoxacine + Millepertuis (7)	surdosage théophylline ⊘ efficacité théophylline
Triazolam	+ Itraconazole, kétoconazole (6)	sédation importante
Triptans (p 94)	+ Dérivés de l'ergot de seigle + IMAO (sauf élétriptan, frovatriptan, naratriptan) (4)	⊘ risque HTA, vasoconstriction artérielle coronaire
Vaccins vivants atténués - anti-tamarié	+ Cytotoxiques (8)	risque maladie vaccinale généralisée mortelle

(7) MILLEPERTUIS (*Hypericum perforatum*) (p 85)
(inducteur enzymatique)

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

⊘ concentrations plasmatiques et de l'efficacité

(8) CYTOTOXIQUES (p 72)

- tous
+ phénytoïne (à visée prophylactique de l'action convulsivante des anticancéreux)
⊘ absorption digestive de la phénytoïne → convulsions
+ vaccin anti-tamarié 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 94)

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

➤ ANTIARYTHMIQUES (5) (p 22)

- * Classe Ia : hydroquinidine, quinidine, disopyramide
- * Classe III : amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol
- * Classe IV : vérapamil, diltiazem, bépridil

➤ NON ANTIARYTHMIQUES

- sultopride
- cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, spiramycine IV

✓ 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 68) :
bêta-bloquants, antihypertenseurs centraux, digitaliques, méfloquine, anticholinestérasiques (ambéonium, donépézil, galantamine, néostigmine, pyridostigmine, 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)
+ macrolides (2)
(sauf spiramycine)
- quinidine + voriconazole
- NL benzamides (sauf sultopride) + voriconazole
- stiripentol + bépridil
+ cisapride
+ pimozide
+ quinidine