



# Bulletin d' INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes - CRIM

N° 95 MAI - JUIN 2001

CRIM Rennes - CRIM Rennes -

ISSN N° 1169 - 8772



## INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES Associations contre-indiquées 2001

Chaque année, un N° du Bulletin d'Information du Médicament et de Pharmacovigilance se propose d'attirer l'attention sur les nouvelles interactions médicamenteuses, suite à la parution de l'édition annuelle du dictionnaire VIDAL, et, plus particulièrement de son fascicule complémentaire sur le sujet.<sup>1</sup>

Pour cette année 2001, les nouvelles mentions sont particulièrement nombreuses, et beaucoup portent sur des modifications d'attribution de niveaux de gravité (contre-indication, association déconseillée, précaution d'emploi, à prendre en compte).

De ce fait, il nous a semblé opportun de présenter l'état actuel de l'ensemble des

### associations médicamenteuses contre-indiquées.

Ces contre-indications "absolues" (ne) représentent (que) 10 % environ des 1800 et quelques alinéa du fascicule VIDAL référençant les interactions médicamenteuses potentielles : en raison du mode de présentation utilisé, les interactions sont mentionnées 2 fois dans la liste, à chacune des entrées alphabétiques des DCI de l'association médicamenteuse considérée. Notre propre adaptation de présentation a donc consisté à :

- Extraire de la centaine de pages du fascicule VIDAL, les associations qualifiées de contre-indications "en principe" absolues.
- 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 donnant des torsades de pointe se trouvent dans l'encadré (9) et des renvois à ce (9) sont utilisés dans la liste alphabétique autant que de besoin.
- Signaler les interactions nouvellement mentionnées en 2001 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 : Alcaloïdes de l'ergot de seigle + Triptans (p 18) : on trouvera page 18 une notion spécifique au seul frovatriptan.

- 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.

Nonobstant son caractère "officiel", ce fascicule soulève un certain nombre de questions que nous nous sommes parfois permis de trancher, en faisant toujours primer le bon sens, l'objectif de compréhension et d'applicabilité, ainsi que les aspects de sécurité d'emploi des médicaments.

Les plus fréquentes de ces difficultés sont de 3 types :

- Les discordances "en miroir" : le niveau de gravité peut ne pas être identique selon le terme de l'association médicamenteuse considérée.

Ex : . Guanéthidine voie orale et oculaire + midodrine :  
à prendre en compte p 90

. Midodrine + guanéthidine voie oculaire :  
contre-indication p 103

- Le fait que des substances puissent apparaître tantôt sous leur DCI, tantôt au sein d'une classe pharmacologique, tantôt dans une rubrique en lien avec la nature d'un effet indésirable ou d'un mécanisme.

Ex : On ne trouve pas le modafinil dans la liste des inducteurs enzymatiques p 94, alors que son association avec les estroprogestatifs contraceptifs minidosés est déconseillée pour ce motif p 98.

- La justification et la signification pratique de la cotation des niveaux de gravité, et le fait que les quatre niveaux sont imprimés identiquement en rouge dans le fascicule VIDAL. Ceci rend très difficile le repérage des associations les plus à risques ; qui plus est, les situations dans lesquelles elles peuvent produire des effets cliniques graves sont un élément déterminant, fréquemment occulté dans ce fascicule.

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

Ont également participé à la rédaction de ce numéro :

C. MONTAGNIER-PETRISSANS, Pharmacie Centrale des Hôpitaux A. P. PARIS - 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

Le pragmatisme et l'applicabilité concrète de l'annexe "Interactions" du British National Formulary<sup>2</sup> pourraient nous inspirer utilement.

Un avertissement général rappelle les principaux mécanismes susceptibles d'aboutir à l'existence d'une interaction, et les décrit succinctement en 1/2 page. Un simple paragraphe traite ensuite de la question de la relativité des risques :

- Médicaments à marge thérapeutique étroite et ceux nécessitant une surveillance thérapeutique attentive sont le plus souvent impliqués.
- Les risques sont augmentés chez les personnes âgées et les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Suit la liste alphabétique des interactions (en seulement 35 pages), où les mentions nouvelles sont soulignées, et où l'emploi d'un symbole • permet de repérer aisément les associations cliniquement dangereuses, qui "devraient être évitées ou n'être entreprises qu'avec précaution et sous surveillance adéquate".

En regard d'une telle clarté, comment considérer notre propre système cartésien qui nous indique, par exemple p 109 , que pour un même risque de maladie vaccinale généralisée mortelle (ou éventuellement mortelle...), l'association avec les cytotoxiques ou immunodépresseurs des vaccins vivants atténués est, selon le vaccin en question, tantôt contre-indiquée, tantôt déconseillée, et parfois seulement à prendre en compte ... ?

Michel LE DUFF  
Pharmacien

1. Bulletins CRIM 2000 : 88 ; 1999 : 82 ; 1998 : 76 ; 1997 : 71 ; 1996 : 65 ; 1995 : 60 ; 1993 : 49
2. British National Formulary 41<sup>e</sup> Ed° Mars 2001 (www.bnf.org)

## ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES CONTRE-INDIQUEES - 2001

<u>Agonistes dopaminergiques</u> (liste p 17)	Cf (1)		<p style="text-align: center;"><b>(1) AGONISTES DOPAMINERGQUES ET NEUROLEPTIQUES (NL) ANTAGONISME</b></p> <p>* <b>Patient parkinsonien</b> - agonistes dopaminergiques + NL antiémétiques</p> <p>* <b>Patient non parkinsonien</b> - agonistes dopaminergiques + NL antiémétiques - agonistes dopaminergiques (sauf levodopa) + <u>NL antipsychotiques (sauf clozapine)</u></p>
Alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle (p 18) ergotamine, dihydroergotamine	+ <u>Triptans</u> (liste p 18)	<b>risque d'HTA, de vasoconstriction artérielle coronaire</b>	<p style="text-align: center;"><b>(2) ANTIBACTERIENS</b></p> <p>- macrolides (sauf spiramycine) : + alcaloïdes de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergotamine) <b>ergotisme</b> + cisapride <b>risque torsades de pointes</b></p> <p>. érythromycine (voie générale) et clarithromycine : + <u>bepiridil, mizolastine, pimozide</u> <b>risque torsades de pointes</b></p> <p>. érythromycine (IV) + médicaments donnant des torsades de pointes (mdtp)* . josamycine + pimozide <b>risque torsades de pointes</b></p> <p>- aminosides contre-indiqués entre eux ↗ <b>risque de néphro et ototoxicité</b> - triméthoprime + méthotrexate ↗ <b>toxicité hématologique du méthotrexate</b></p> <p>- rifabutine + saquinavir ↘ <b>efficacité saquinavir</b> - rifampicine + antiprotéases ↘ <b>efficacité antiprotéases</b> + delavirdine ↘ <b>efficacité delavirdine</b></p> <p>- <u>cyclines</u> + rétinoïdes (voie générale) <b>risque hypertension intracrânienne</b> - énoxacine + théophylline (et aminophylline) <b>surdosage en théophylline</b></p>
Agonistes morphiniques purs  - pethidine, tramadol	+ Agonistes - antagonistes (liste p 20)	↘ <b>effet antalgique, risque syndrome de sevrage</b>	<p style="text-align: center;"><b>(3) ANTIRETROVIRAUX</b></p> <p>* <b>Antiprotéases</b> (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) - toutes + statines (p 68) <b>risque rhabdomyolyse</b> + cisapride, pimozide, <u>bepiridil, mizolastine</u> <b>risque torsades de pointes</b> + <u>millepertuis</u> ↘ <b>efficacité antiprotéase</b> + rifampicine ↘ <b>efficacité antiprotéase</b></p> <p>- toutes (sauf saquinavir) + ergotamine, dihydroergotamine <b>ergotisme</b> - nelfinavir, ritonavir + oestroprogestatifs contraceptifs ↘ <b>efficacité contraceptive</b> - saquinavir + <u>efavirenz</u>, nevirapine + rifabutine } ↘ <b>efficacité saquinavir</b> + anticonvulsivants inducteurs enzymatiques }</p> <p>* <b>Inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH</b> - delavirdine + statines (p 70) <b>risque rhabdomyolyse</b> + cisapride, pimozide <b>risque torsades de pointes</b> + rifampicine ↘ <b>efficacité delavirdine</b></p> <p>- efavirenz, nevirapine + oestroprogestatifs contraceptifs ↘ <b>efficacité contraceptive</b> + saquinavir ↘ <b>efficacité saquinavir</b> - nevirapine + kétoconazole <b>surdosage nevirapine, sous-dosage kétoconazole</b></p>
Antiarhythmiques	Cf (5)		
Antibactériens	Cf (2)		
Anticoagulants oraux	+ Miconazole (6) + <u>Millepertuis</u> (7) + Phénylbutazone + Salicylés forte dose	↗ <b>risque hémorragique</b> ↘ <b>efficacité anticoagulante</b> ↗ <b>risque hémorragique</b> ↗ <b>risque hémorragique</b>	
Anticonvulsivants - inducteurs enzymatiques (liste p 43) - phénobarbital - phénytoïne  - acide valproïque	+ Saquinavir (3)  + Ifosfamide (8) + Cytotoxiques (8)  + Méfloquine	↘ <b>efficacité antiprotéase</b>  ↗ <b>neurotoxicité</b> ↗ <b>neurotoxicité</b> ↘ <b>efficacité cytotoxique</b> ↗ <b>risque crise épilepsie</b>	

\*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 Noradrénergiques  
 En Italique souligné : Interactions nouvellement mentionnées 2001

Antidépresseurs - IMAO	Cf (4)	
- imipraminiques Nad** - imipraminiques mixtes (p 53)	+ Sultopride (9) + IMAO non sélectif (4)	<b>torsades de pointes</b> <b>risque syndrome</b> <b>sérotolinergique</b>
- IRS*** et IRSNA**** (p 54)	+ IMAO non sélectif (4)	<b>risque de syndrome</b> <b>sérotolinergique</b>
Antifongiques azolés	Cf (6)	
Antihypertenseurs - clonidine, guanfacine	+ Sultopride (9)	<b>torsades de pointes</b>
- réserpine et apparentés	+ IMAO non sélectif (4) + Levodopa	<b>agitation,</b> <b>convulsions, hypertension</b> <b>inhibition effet levodopa</b>
AINS - phénylbutazone et salicylés	+ Anti-Vitamines K + Méthotrexate	<b>↗ risque hémorragique</b> <b>↗ toxicité méthotrexate</b>
Antiparasitaires - mefloquine	+ Acide valproïque	<b>↗ risque crise épilepsie</b>
Antiparkinsoniens - levodopa	+ Réserpine et apparentés	<b>Inhibition effet levodopa</b>
- levodopa et autres agonistes dopaminergiques	Cf (1)	
- IMAO B	Cf (4)	
Antirétroviraux	Cf (3)	
Bêtabloquants	+ Floctafénine + Sultopride	<b>↘ réactions cardiovasculaires</b> <b>de compensation en cas de choc ou d'hypotension</b> <b>dus à la floctafénine</b> <b>risque de torsades de pointes</b>
Bradycardisants (liste p 78)	+ Sultopride	<b>risque de torsades de pointes</b>
Calcium (sels) voie IV	+ Digitaliques	<b>troubles du rythme graves</b>
<u>Cisapride</u>	Cf (2) (3) (6) (9)	<b>risque torsades de pointes</b>
Contraceptifs oestrogénostatifs	+ Certains antirétroviraux (3) + <u>Milépertuis</u> (7)	<b>↘ efficacité contraceptive</b> <b>↘ efficacité, risque de grossesse</b>
Cytotoxiques	Cf (8)	
Dantrolène	+ Antiarythmiques Classe IV (5)	<b>association</b> <b>potentiellement mortelle</b>
Dérivés nitrés	+ Sildénafil	<b>risque d'hypotension importante</b> <b>ou d'accident coronarien aigu</b>
Dextrométhorphane	+ IMAO (4)	<b>risque syndrome sérotolinergique</b>

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

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

+ péthidine, tramadol **risque syndrome sérotolinergique**  
+ triptans (sauf naratriptan) **risque d'HTA,**  
**vasoconstriction artérielle coronaire**

## \* IMAO non sélectif (iproniazide)

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

## \* IMAO A (moclobemide, toloxatone)

+ dextrométhorphane **risque syndrome sérotolinergique**

## (5) ANTIARYTHMIQUES

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

\* Classe Ia : (hydroquinidine, quinidine, disopyramide)  
+ mdp\*

\* Classe II : (bêtabloquants)

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

\* Classe III

- amiodarone, sotalol + mdp\*  
- ibutilide + antiarythmiques entraînant des torsades de pointes

\* Classe IV : (vérapamil, diltiazem, bépridil) :

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

- bépridil + mdp\*

+ antiprotéases

+ clarithromycine, érythromycine

+ itraconazole, kétoconazole

} **risque torsades de pointes**

## (6) ANTIFONGIQUES AZOLÉS

- fluconazole, itraconazole, kétoconazole, miconazole

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

- itraconazole, kétoconazole

+ bépridil, mizolastine **risque torsades de pointes**

+ triazolam **↘ métabolisme ↗ effets indésirables (sédation importante)**

+ statines (p 92) **↘ métabolisme ↗ effets indésirables (rhabdomyolyse)**

- kétoconazole

+ névirapine **↘ métabolisme névirapine, ↗ métabolisme kétoconazole**

+ tacrolimus **↘ métabolisme**

- miconazole (voies générale, vaginale et gel buccal)

+ AVK **↘ métabolisme (hémorragies imprévisibles)**

+ sulfamides hypoglycémiant **↗ effet hypoglycémiant → coma**

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

\*\*\* IRS = Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine

\*\*\*\*IRSNA = Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine Noradrénergiques

En Italic souligné : Interactions nouvellement mentionnées 2001

Digitaliques	+ Calcium IV <b>troubles du rythme graves</b> + Sultopride (8) <b>risque de torsades de pointes</b>
- digoxine	+ <u>Millepertuis</u> (7) <b>↘ digoxinémie</b>
Diphémanil	+ mdtp* (9)
Diurétiques hyperkaliémants (p 48)	contre-indiqués entre eux } <b>hyperkaliémie potentiellement létale</b> + Potassium (sels) (sauf si hypokaliémie)
Hypolipémiants - fibrates	contre-indiqués entre eux <b>↗ risque de rhabdomyolyse</b>
- statines (p 92)	+ Antiprotéases (3) + Delavirdine (3) + Itraconazole, Kétoconazole (6) } <b>risque de rhabdomyolyse</b>
Immunosuppresseurs - ciclosporine	+ <u>Millepertuis</u> (7) <b>↘ efficacité de la ciclosporine</b>
- tacrolimus	+ Kétoconazole (6) <b>↗ concentrations du tacrolimus</b> + <u>Millepertuis</u> (7) <b>↘ efficacité du tacrolimus</b>
Millepertuis	Cf (7)
Mizolastine	Cf (2) (3) (6) (9) <b>risque torsades de pointes</b>
Neuroleptiques - certains (liste p 98)	Cf (1)
Potassium	+ Diurétiques hyperkaliémants <b>hyperkaliémie</b> (sauf si hypokaliémie)
Probenecide	+ Méthotrexate (8) <b>↗ toxicité hématologique méthotrexate</b>
Retinoïdes (voie générale)	+ <u>Cyclines</u> (2) <b>risque d'hypertension intracrânienne</b>
Sildénafil	+ Dérivés nitrés <b>risque d'hypotension importante ou d'accident coronarien aigu</b>
Sulfamides hypoglycémiant	+ Miconazole (6) <b>↗ effet hypoglycémiant → coma</b>
Sympathomimétiques - midodrine	+ IMAO non sélectif (4) <b>crises hypertensives</b> + Guanéthidine (voie oculaire) <b>↗ effet hypertenseur de la midodrine</b>
- amphétamines (p 104)	+ IMAO non sélectif (4) <b>hypertension paroxystique, hyperthermie pouvant être fatale</b>
- anorexigènes	contre-indiqués entre eux <b>risque d'hypertension pulmonaire primitive</b>
Théophylline (et aminophylline)	+ Enoxacine <b>surdosage en théophylline</b> + <u>Millepertuis</u> (7) <b>↘ efficacité de la théophylline</b>
Triptans	+ Dérivés de l'ergot de seigle } <b>risque d'HTA, de vasoconstriction artérielle coronaire</b> + IMAO (4)
Vaccins vivants atténués - anti-marielle	+ Cytotoxiques (7) <b>risque de maladie vaccinale généralisée mortelle</b>

(7) MILLEPERTUIS ( <i>Hypericum perforatum</i> ) Administré par voie orale (inducteur enzymatique)	
+ <u>anticoagulants oraux</u> + <u>antiprotéases</u> + <u>ciclosporine, tacrolimus</u> + <u>oestrogénostatifs</u> + <u>digoxine</u> + <u>théophylline, aminophylline</u>	}
<b>↘ concentrations plasmatiques et de l'efficacité</b>	

(8) CYTOTOXIQUES	
- tous	+ phénytoïne (à visée prophylactique de l'action convulsivante des anticancéreux) <b>↘ absorption digestive de la phénytoïne → convulsions</b> + vaccin anti-marielle <b>risque maladie vaccinale généralisée mortelle</b>
- busulfan + thioguanine	<b>↗ effets indésirables pulmonaires et hépatiques</b>
- ifosfamide + phénobarbital (à visée prophylactique)	<b>risque ↗ neurotoxicité</b>
- méthotrexate + phénylbutazone, aspirine	}
+ probénécide	
+ triméthoprime	
<b>↗ toxicité hématologique du méthotrexate</b>	

(9) MÉDICAMENTS DONNANT DES TORSADES DE POINTE (mdtp*) (p 108)	
Ils sont tous <b>contre-indiqués entre eux</b> sauf avec halofantrine et pentamidine.	
➤ <b>ANTIARYTHMIQUES</b> (p 26)	
* <b>Classe Ia</b> (quinidine, hydroquinidine, disopyramide)	- tous + mdtp*
* <b>Classe III</b> (amiodarone, <u>ibutilide</u> , sotalol)	- tous + mdtp*
* <b>Classe IV</b>	+ dantrolène + mdtp* + antiprotéases + clarithromycine, érythromycine + itraconazole, kétoconazole
➤ <b>NON ANTIARYTHMIQUES</b>	
- érythromycine IV, diphenamil + mdtp*	
- <u>cisapride</u> + delavirdine	+ mdtp*
- <u>cisapride, mizolastine</u>	+ antifongiques azolés + antiprotéases + macrolides (sauf spiramycine)
- neuroleptiques	
° <u>certaines phénothiaziniques</u> ( <u>chlormpromazine, cyamémazine, thioridazine, levomépromazine, trifluopérazine</u> ) + mdtp*	
° <u>butyrophénones</u> ( <u>droperidol, halopéridol</u> ) + mdtp*	
° <u>pimozide</u>	+ <u>delavirdine</u> + <u>antifongiques azolés</u> + <u>antiprotéases</u> + <u>macrolides</u> (sauf spiramycine)
° <u>benzamides</u> ( <u>amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride</u> ) + mdtp*	
- sultopride + antidépresseurs imipraminiques	
+ bradycardisants (antiarythmiques, bêtabloquants, clonidine, guanfacine, digitaliques, mefloquine : p 78, sultopride cité comme exemple de médicaments retentissant sur l'électrophysiologie cardiaque).	

Pierre-Yves BERTHIER  
Interne en Pharmacie

\*mdtp = médicaments donnant des torsades de pointes

En Italique souligné : Interactions nouvellement mentionnées 2001