

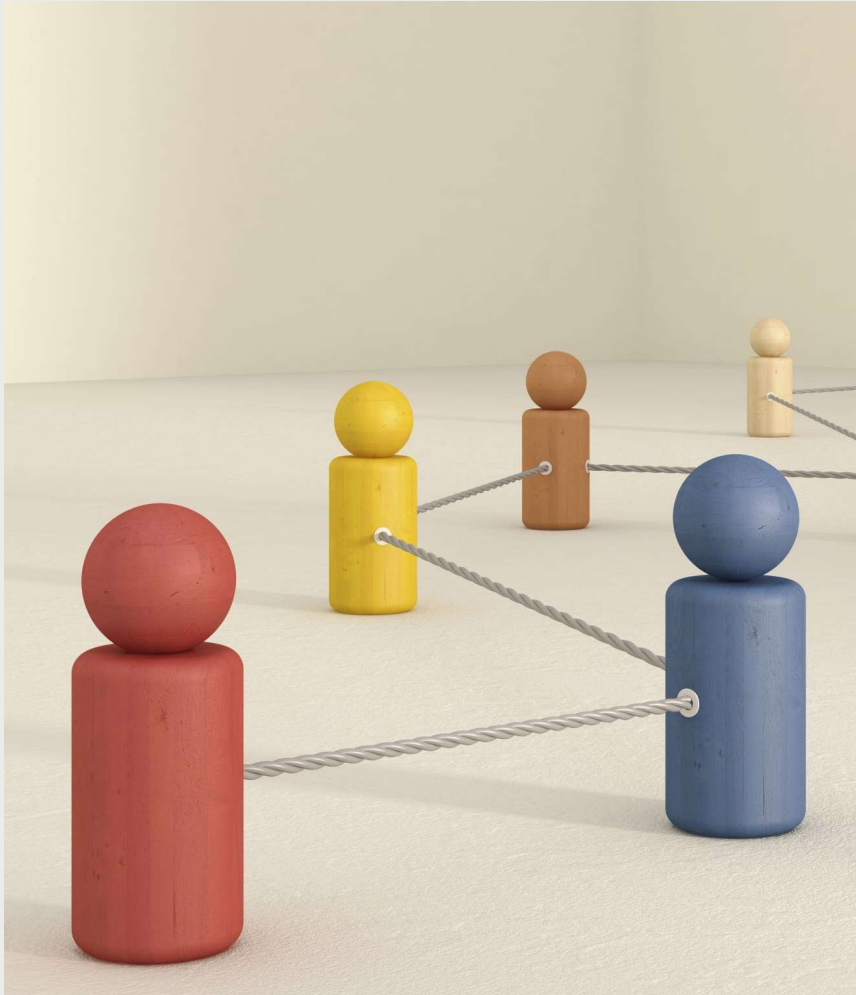
Interactions médicamenteuses

17 JANVIER 2024

Dr Eric DOURIEZ

Dr en Pharmacie, Dr en Sciences

Pas de conflit d'intérêt



PLAN

Définition

Ampleur du problème

Outils

Interactions pharmacocinétiques

Interactions pharmacodynamiques

Conclusion

DEFINITION

On parle d'interaction médicamenteuse quand l'administration simultanée de plusieurs médicaments **modifie les effets thérapeutiques** ou **renforce les effets indésirables** d'au moins un de ces médicaments.

Cela peut être dû à la rencontre de deux principes actifs dont les effets s'opposent ou s'additionnent (**interactions pharmacodynamiques**) ou

à la perturbation de certaines étapes de transformation du médicament

dans l'organisme au moment de son passage par l'estomac, l'intestin, le foie, le rein, etc.

(**interactions pharmacocinétiques**). (<https://actions-traitements.org/quest-ce-quune-interaction-medicamenteuse/>)

Présentation d'un pharmacien canadien à l'Association des médecins omnipraticiens de Laval (Québec) Mr GERVAIS

Le nombre élevé de situations de risque d'interactions
→ on ne peut pas tout savoir
→ Nécessité d'outils pour nous aider

Plus de 50 000 produits inscrits dans la base de données sur les produits pharmaceutiques

Plus de 100 000 pathologies connues

Plus de 120 000 produits naturels dans la base de données sur les produits de santé naturels, représentant plus de 400 000 ingrédients médicinaux

Gagner le 6/49, c'est 1 chance sur 14 millions

Il y a donc des milliards de milliards de combinaisons possibles médicaments-pathologies-produits de santé naturels

LES CAUSES DES ACCIDENTS D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE SONT MULTIPLES

Elles sont dues à 3 catégories de facteurs

Causes liées à l'âge du patient :

- ➔ La modification des paramètres biologiques (insuffisance rénale, alimentation...)
- ➔ La polypathologie
- ➔ Les difficultés d'administration (difficultés d'absorption, oublis, erreurs...)
- ➔ Les facteurs sociaux et environnementaux (isolement, deuil...)

Causes liées aux médicaments :

- ➔ Les effets indésirables
- ➔ Les interactions médicamenteuses en relation avec la polymédication
- ➔ Les interactions liées à l'alimentation
- ➔ Les interactions dues à l'automédication
- ➔ Les confusions entre génériques et princeps

Causes liées à la prescription médicale :

- ➔ La multiplication des intervenants : généralistes et spécialistes
- ➔ Les prescriptions non appropriées : prescriptions excessives ou insuffisance de traitement.
- ➔ Le manque de temps pour réviser périodiquement les ordonnances

Quelques Chiffres

Sur le site Bon usage du médicament:

Les accidents liés à un mauvais usage du médicament occasionnent chaque année

plus de 10 000 décès, dont 7 500 chez les plus de 65 ans.

Ils sont la cause de plus de 130 000 hospitalisations et

près de 1,3 millions de journées d'hospitalisations¹.

Les interactions médicamenteuses: 20% de cette iatrogénie

Accidents voitures: blessés depuis 2004

Les séries longues du BAAC, métropole



Source : ONISR - données définitives (séries labellisées), données enregistrées par les forces de l'ordre en France métropolitaine

Total blessés en métropole de 1970-2021 (données brutes)

| Année | Janv. | Févr | Mars | Avr | Mai | Juin | Juil | Août | Sept | Oct | Nov | Déc | Total | Évol. en % |
|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|-------|-------|---------|------------|
| 2003 | 8 381 | 7 205 | 9 230 | 9 223 | 10 300 | 11 053 | 10 903 | 9 743 | 10 333 | 10 777 | 9 100 | 8 777 | 113 523 | -13,5% |
| 2004 | 8 350 | 7 330 | 8 112 | 8 654 | 9 543 | 10 518 | 9 756 | 8 874 | 9 712 | 10 242 | 8 982 | 8 654 | 108 727 | -6,2% |
| 2005 | 8 927 | 6 971 | 8 108 | 8 101 | 9 609 | 10 422 | 9 830 | 8 468 | 9 704 | 9 878 | 9 235 | 8 823 | 108 076 | -0,6% |
| 2006 | 7 724 | 6 445 | 7 562 | 7 969 | 8 537 | 9 718 | 9 463 | 7 782 | 9 284 | 9 453 | 9 146 | 9 042 | 102 125 | -5,5% |
| 2007 | 7 745 | 7 316 | 8 249 | 8 715 | 8 682 | 9 335 | 9 448 | 8 174 | 9 124 | 9 430 | 8 672 | 8 311 | 103 201 | +1,1% |
| 2008 | 7 414 | 7 093 | 7 387 | 7 146 | 8 025 | 8 322 | 8 784 | 7 165 | 8 287 | 9 064 | 7 661 | 7 450 | 93 798 | -9,1% |
| 2009 | 6 610 | 5 848 | 7 208 | 7 438 | 8 236 | 8 769 | 8 390 | 7 593 | 8 031 | 8 567 | 7 500 | 6 744 | 90 934 | -3,1% |
| 2010 | 5 715 | 5 430 | 6 573 | 7 338 | 7 554 | 8 142 | 8 034 | 6 663 | 7 978 | 8 072 | 7 325 | 5 637 | 84 461 | -7,1% |
| 2011 | 6 025 | 5 478 | 6 553 | 7 256 | 7 519 | 7 165 | 7 036 | 6 101 | 7 346 | 7 474 | 6 440 | 6 858 | 81 251 | -3,8% |
| 2012 | 6 095 | 4 705 | 6 244 | 5 602 | 6 593 | 6 981 | 6 792 | 5 759 | 7 134 | 7 355 | 6 419 | 6 172 | 75 851 | -6,6% |
| 2013 | 5 178 | 4 593 | 4 878 | 5 481 | 5 678 | 6 576 | 7 017 | 5 735 | 6 759 | 6 602 | 6 053 | 6 057 | 70 607 | -6,9% |
| 2014 | 5 720 | 5 091 | 5 697 | 5 953 | 6 316 | 6 850 | 6 146 | 5 433 | 6 608 | 6 933 | 6 312 | 5 989 | 73 048 | +3,5% |
| 2015 | 5 260 | 4 685 | 5 296 | 5 771 | 5 968 | 6 857 | 6 545 | 5 570 | 6 534 | 6 285 | 6 022 | 6 009 | 70 802 | -3,1% |
| 2016 | 5 915 | 4 839 | 5 459 | 5 354 | 6 273 | 6 627 | 6 622 | 5 463 | 6 530 | 6 855 | 6 527 | 6 181 | 72 645 | +2,6% |
| 2017 | 5 419 | 4 787 | 6 156 | 6 233 | 6 367 | 7 193 | 6 795 | 5 523 | 6 295 | 6 497 | 6 192 | 5 927 | 73 384 | +1,0% |
| 2018 | 5 201 | 4 148 | 5 012 | 5 884 | 6 255 | 6 715 | 6 532 | 5 407 | 6 614 | 6 688 | 5 803 | 5 628 | 69 887 | -4,8% |
| 2019 | 4 959 | 4 982 | 5 500 | 5 427 | 5 854 | 6 671 | 6 792 | 5 612 | 6 320 | 6 493 | 5 743 | 6 137 | 70 490 | +0,9% |
| 2020 | 5 666 | 5 010 | 3 000 | 1 239 | 3 710 | 5 268 | 6 386 | 5 733 | 6 386 | 5 468 | 3 370 | 4 600 | 55 836 | -20,8% |
| 2021 | 4 308 | 3 842 | 4 746 | 4 351 | 5 774 | 7 028 | 6 698 | 5 757 | 6 763 | 6 908 | 5 442 | 5 440 | 67 057 | +20,1% |

Drug–Drug Interactions and the Risk of Emergency Hospitalizations: A Nationwide Population–Based Study

Original Research Article | [Published: 12 April 2023](#)

Volume 46, pages 449–456, (2023) [Cite this article](#)

A self-controlled case-series analysis was carried out on a cohort of **150,000** subjects between **01/01/2016** and **31/12/2016**

967 subjects were exposed to at least one contraindicated concomitant use of interacting drug and 177 had been exposed and presented at least one emergency hospitalization

We evidenced **an almost 2.5-fold increase in the risk of emergency hospitalizations** during periods of exposure **to contraindicated concomitant use of interacting drugs**, with a potential public health impact exceeding **7000 preventable hospitalizations** yearly in France.

Décès imputables aux médicaments : analyse rétrospective au CHU de Grenoble-Alpes en 2014

Armance Grévy

► To cite this version:

Armance Grévy. Décès imputables aux médicaments : analyse rétrospective au CHU de Grenoble-Alpes en 2014. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01719243

| Auteurs | Pays | Service | Type d'étude | Méthode d'imputabilité | Population étudiée | % de patients présentant un EI | % de décès médicamenteux parmi les patients présentant un EI | Évitabilité | Echelle d'évitabilité |
|---|-------------|------------------|---|---|------------------------------|--------------------------------|--|-------------|--|
| Pirmohamed et al ⁽²³⁾ 2004 | Royaume-Uni | Tous | Etude prospective des EI à responsables de l'admission | Echelle de Naranjo ⁽²²⁾ / Méthode de Jones ⁽²⁴⁾ | 18820 admissions à l'hôpital | 6,5% | 2,3% des patients admis pour EI | 73% | Hallas et al ⁽²⁵⁾ |
| N. Moore et al ⁽²⁶⁾ 1998 | France | Médecine interne | Etude prospective des EI graves chez les patients hospitalisés (admission + durant l'hospitalisation) | Avis d'expert | 329 patients | 9,4% | 13% des cas d'EI 40% de tous les décès | 77% | Aucune, évaluation subjective |
| Martins et al 2001 ⁽²⁷⁾ | Brésil | Tous | Etude rétrospective de l'association entre décès à l'hôpital et présence d'un EI grave | Echelle en six points, non détaillée | 1103 patients | 3% | 34,00% | 78% | Aucune, évaluation subjective et avis d'expert |
| Davies et al ⁽²⁸⁾ 2009 | Royaume-Uni | Tous | Etude prospective des EI survenant durant l'hospitalisation | Echelle de Naranjo ⁽²²⁾ | 3322 patients | 15,80% | 2,7% des cas d'EI 8,2% de tous les décès | Environ 50% | Hallas et al ⁽²⁵⁾ |
| Munos-Torrero et al ⁽²⁹⁾ 2010 | Espagne | Médecine interne | Etude prospective des EI survenant durant l'hospitalisation | Echelle de Naranjo ⁽²²⁾ | 405 patients | 31% | 1,60% | / | / |
| Zopf et al ⁽³⁰⁾ 2008 | Allemagne | Médecine interne | Etude prospective des facteurs de risque associés à la survenue des EI pendant l'hospitalisation | Avis d'experts | 907 patients | 38% | 0,60% | / | / |

Tableau 1 : Récapitulatif des études portant sur les effets indésirables lors d'hospitalisations

RESULTATS

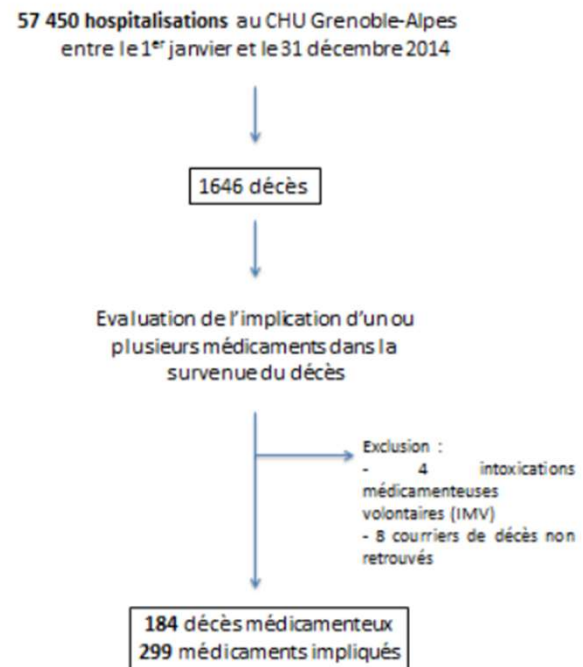


Figure 1 : Logigramme de l'évaluation des décès médicamenteux parmi l'ensemble des décès survenus en 2014 au CHUGA

Causes?

| Causes de décès (MedDRA SOC) | Nombre | % | Causes de décès selon MedDRA PT (nombre) |
|--|--------|------|--|
| Affections du système nerveux | 62 | 33,7 | Hémorragie cérébrale (61), Syndrome malin des neuroleptiques (1) |
| Infections et infestations | 29 | 15,8 | Choc septique (25), Pneumonie (2), Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> (2) (pneumonie chez les patients immunodéprimés) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | 23 | 12,5 | Hémoptysie (6), Pneumopathie interstitielle diffuse (3), Syndrome de détresse respiratoire aigu (8), Embolie pulmonaire (2), Pneumopathie d'inhalation (2), Bronchospasme (1), Pneumopathie immunoallergique (1) |
| Affections gastro-intestinales | 15 | 8,2 | Hémorragie gastro-intestinale (12), Subiléus (1), Colite (1), Péritonite (1) |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | 13 | 7,1 | Chute (13) |
| Affections vasculaires | 12 | 6,5 | Choc hémorragique (11), Hémorragie artérielle (1) |
| Affections cardiaques | 9 | 4,9 | Insuffisance cardiaque (2), Arythmie (2), Valvulopathie cardiaque (1), Bradycardie (1), Syndrome coronarien aigu (2) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | 7 | 3,8 | Défaillance multiviscérale (7) |
| Affections du rein et des voies urinaires | 5 | 2,7 | Insuffisance rénale aiguë (4), Nécrose tubulaire rénale (1) |
| Affections hépatobiliaires | 2 | 1,1 | Cholécystite (1), Insuffisance hépatique aiguë (1) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | 2 | 1,1 | Acidose lactique (1), Hypocalcémie (1) |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées | 3 | 1,6 | Angiosarcome hépatique (1), Leucémie aiguë myéloïde (1), Syndrome myélodysplasique (1) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | 1 | 0,5 | Nécrolyse épidermique toxique (1) |
| Affections démyélinisantes | 1 | 0,5 | Syndrome de démyélinisation osmotique (1) |

Tableau VI : Causes des 184 décès médicamenteux (Terminologie MedDRA SOC et MedDRA PT)

Combien et Qui?

| Nombre de médicaments impliqués dans le décès | 1 | 2 | 3 | 4 ou plus |
|---|-------|-------|------|-----------|
| Nombre de décès médicamenteux | 112 | 52 | 15 | 5 |
| % des décès médicamenteux | 60,9% | 28,3% | 8,2% | 2,7% |

Tableau VII : Répartition des décès médicamenteux selon le nombre de médicaments impliqués

23 associations d'anticancéreux (les protocoles de chimiothérapie sont constitués de plusieurs molécules) majorant le risque d'immunosuppression et donc d'infection.

23 associations d'antithrombotiques majorent les risques hémorragiques : association de **2 antiagrégants plaquettaires** ou d'un antiagrégant plaquettaire avec un anticoagulant (avec deux indications différentes ou en cas de relai Héparine-AVK).

Huit associations d'immunosuppresseurs augmentent le risque d'infection,

1 association de bêtabloquant et ivabradine est à l'origine d'une bradycardie et

1 association de morphiniques majore la constipation avec évolution vers un syndrome occlusif.

Une interaction pharmacocinétique concerne l'association de tramadol et AVK : le tramadol associé à un AVK augmente l'INR avec risque de surdosage en AVK.

| Classe ATC | Nombre | % | Détail des médicaments (nombre) |
|---|--------|-------|---|
| B01 Antithrombotiques | 117 | 39,1% | Antiagrégants plaquettaires (56), AVK (39), Héparines (22) |
| L01 Antinéoplasiques | 91 | 30,4% | Anticorps monoclonaux (10), autres (81) |
| N05 Psycholeptiques | 30 | 10,0% | Benzodiazépines (21), Apparentés aux benzodiazépines (6) Clozapine (1), Halopéridol (1), Lévomépromazine (1), |
| L04 Immunosuppresseurs | 19 | 6,4% | Azathioprine (2), Evérolimus (5), Tacrolimus (9), Mycophénolate mofétil (3) |
| N02 Analgésiques | 8 | 2,7% | Aetoxisclérol (1), Morphiniques (5), Paracétamol (1), Tramadol (1) |
| H02 Corticoïdes | 5 | 1,7% | Corticoïdes (5) |
| C01 Médicaments en cardiologie | 3 | 1,00% | Digoxine (2), Ivabradine (1) |
| C03 Diurétiques | 3 | 1,00% | Furosémide (3) |
| C09 Médicaments agissant sur le système rénine angiotensine | 3 | 1,00% | Candésartan (1), Enalapril (1), Ramipril (1) |
| J01 Antibactériens à usage systémique | 3 | 1,00% | Acide fusidique (1), Ceftazidime (1), Ciprofloxacine (1) |
| A10 Médicaments du diabète | 2 | 0,70% | Metformine (2) |
| N06 Psychoanaleptiques | 2 | 0,70% | Citalopram (1), Fluoxétine (1) |
| V08 Produits de contraste | 2 | 0,70% | Produit de contraste iodé (2) |
| Retiré du marché | 2 | 0,70% | Benfluorex (1), Dexfenfluramine (1) |
| A07 Anti-diarrhéiques, anti-infectieux et anti-inflammatoires intestinaux | 1 | 0,30% | Mésalazine (1) |
| A12A Suppléments minéraux | 1 | 0,30% | Calcium (1) |
| B05 Solutions de perfusion | 1 | 0,30% | Chlorure de potassium (1) |
| C07 Bêta bloquants | 1 | 0,30% | Bisoprolol (1) |
| G04 Médicaments urologiques | 1 | 0,30% | Alfuzosine (1) |
| M04 Antigoutteux | 1 | 0,30% | Colchicine (1) |
| N03 Antiépileptiques | 1 | 0,30% | Valproate (1) |
| N04 Antiparkinsoniens | 1 | 0,30% | Tropatépine (1) |
| R05 Antitussif | 1 | 0,30% | Codéine (1) |

Tableau VIII : Répartition des médicaments impliqués dans les décès médicamenteux par classe ATC

Cas 3 : insuffisance respiratoire sous codéine

Cas d'une patiente de 99 ans, hospitalisée le 22 janvier 2014 pour chute à domicile. Il est à noter que la patiente présente un traitement chronique par benzodiazépines : oxazépam 5mg matin, 5 mg midi et 10 mg soir. Il n'y a pas de complication radiologique (radiographies des membres normales) et neurologique (tomodensitométrie cérébrale normale) suite à cette chute. La patiente rentre à domicile sous Dafalgan codéiné® toutes les 6h (paracétamol 500 mg et codéine 30 mg). Le 26 janvier, elle revient aux urgences pour somnolence, encombrement bronchique, myosis serré et bradypnée. L'administration de naloxone permet le réveil de la patiente mais l'état respiratoire continue à se dégrader. Au vu de l'état général de la patiente, il est décidé une limitation des thérapeutiques. La patiente décède le 29 janvier.

On suspecte ici un surdosage en codéine entraînant une insuffisance respiratoire aiguë, sans pouvoir éliminer une possible pneumopathie devant l'encombrement bronchique. Le score d'imputabilité retenu pour la codéine est de C1S3B3 (méthode française) et « probable » (Naranjo). Le décès a été considéré comme évitable puisque l'AMM de la codéine recommande une diminution des posologies, divisée par deux chez le sujet âgé (prescrit ici à la dose de l'adulte).

Etude IATROSTAT 2022

Étude prospective multicentrique

141 services court séjour

69 établissements

Sur 14 jours consécutifs

3648 patients inclus entre 04 et 07/18

309 avec un EIM (8,5%); (2007 de 3,6%, soit 136% d'augmentation)

Proportion: 3,3% chez les ≤ 16 ans, 6,6% 17 à 64 ans et 10,6% ≥ 65 ans

le taux de mortalité pour un EIM ayant conduit à l'hospitalisation a été estimé à 1,3% (1,07% en 2007)

Résultats:


- des manifestations hémorragiques (8,8%) -
- des atteintes hématologiques (6,5%),
- des insuffisances rénales aiguës (6,3%),
- des troubles hydro-électrolytiques (6,0%)
- des chutes (5,2%).

On observe également un certain nombre d'hospitalisations consécutives à la prise d'antalgiques opioïdes

Tableau 16 – Comparaison du profil de médicaments impliqués dans les effets indésirables médicamenteux conduisant à une hospitalisation dans un service court séjour de spécialités médicales dans les hôpitaux publics en France métropolitaine en France entre l'étude EMIR (2007) et l'étude IATROSTAT (2018)

| Classe pharmacologique impliquée (classification ATC niveau 3) | n (%) IATROSTAT | n (%) EMIR |
|--|--------------------|---------------|
| L01-Antinéoplasiques | 92 (15,1) | 21 (12,6) |
| B01-Antithrombotiques | 71 (11,6) | 21 (12,6) |
| N05-Psycholeptiques | 54 (8,9) | 11 (6,6) |
| C03-Diurétiques | 41 (6,7) | 15 (9,0) |
| C09-Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine | 41 (6,7) | 9 (5,4) |
| A10-Médicaments du diabète | 30 (4,9) | 4 (2,4) |
| J01-Antibactériens à usage systémique | 30 (4,9) | 7 (4,2) |
| L04-Immunosuppresseurs | 30 (4,9) | 5 (3,0) |
| N02-Analgésiques | 30 (4,9) | 15 (9,0) |
| N06-Psychoanaleptiques | 25 (4,1) | 7 (4,2) |
| H02-Corticoïdes à usage systémique | 23 (3,8) | 2 (1,2) |
| A02- Médicaments pour les troubles de l'acidité | 18 (3,0) | 3 (1,8) |
| C01-Médicaments en cardiologie | 15 (2,5) | 4 (2,4) |
| C07-Bêta-bloquants | 15 (2,5) | 3 (1,8) |
| C08-Inhibiteurs calciques | 14 (2,3) | 4 (2,4) |
| M01-Anti-inflammatoires en antirhumatismaux | 11 (1,8) | 5 (3,0) |
| J05-Antiviraux à usage systémique | 8 (1,3) | 0 (0,0) |
| N04-Antiparkinsoniens | 8 (1,3) | 1 (0,6) |
| N03-Antiépileptiques | 7 (1,1) | 7 (4,2) |
| Autres* | 47 (7,7) | 23 (13,8) |
| TOTAL | 610 | 167 |

Outils



THESAURUS DES INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Présentation des 4 niveaux de recommandations présents sur les notices de médicament

| Niveau de recommandations | Définition |
|---------------------------|--|
| Contre-indication | Ce niveau correspond à une interdiction. Les médicaments ne doivent pas être pris dans les conditions susceptibles de créer l'interaction. |
| Association déconseillée | L'association des médicaments doit être évitée, sauf si le médecin estime que le bénéfice est plus important que le risque. Cela peut imposer une surveillance pendant le traitement. |
| Précaution d'emploi | L'association des médicaments est possible à condition que certaines précautions soient prises : adaptation des doses, prises décalées, surveillance particulière, etc. |
| À prendre en compte | L'interaction correspond généralement à une addition des effets indésirables des médicaments. Le médecin doit évaluer la situation et donner les recommandations nécessaires s'il prescrit ensemble 2 médicaments qui génèrent un cumul d'effets indésirables. |

Août 2023

Thesaurus:

Difficilement utilisable: 263 pages (récapitulatif des modifications en préambule)

| APIXABAN | | |
|--|--|---------------------------------|
| Voir aussi : anticoagulants oraux - substrats à risque du CYP3A4 | | |
| + FLUCONAZOLE | | |
| | Augmentation des concentrations plasmatiques de l'apixaban par le fluconazole, avec majoration du risque de saignement. | Association DECONSEILLEE |
| + INDUCTEURS ENZYMATIQUES PUISSANTS | | |
| | Diminution des concentrations plasmatiques de l'apixaban par l'anticonvulsivant inducteur enzymatique, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique. | Association DECONSEILLEE |
| + INHIBITEURS PUISSANTS DU CYP3A4 | | |
| | Augmentation des concentrations plasmatiques de l'apixaban par l'inhibiteur, avec majoration du risque de saignement. | Association DECONSEILLEE |
| + RIFAMPICINE | | |
| | Diminution des concentrations plasmatiques de l'apixaban par la rifampicine, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique. | Association DECONSEILLEE |

Des mises à jour pas régulières: 2020 puis 2023

Un jeu de piste

CABOTÉGRAVIR,

+ INDUCTEURS ENZYMATIQUES

Diminution importante des concentrations de cabotégavir avec la rifampicine.

Contre-indication :

- avec la rifampicine, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne, le phénobarbital

A prendre en compte :

- avec les autres inducteurs

FOSTEMSAVIR

+ INDUCTEURS ENZYMATIQUES

Diminution significative des concentrations de fostemsavir avec la rifampicine, avec risque de réduction de la réponse virologique.

Contre-indication :

- avec la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, l'enzalutamide

A prendre en compte :

- avec les autres inducteurs

Autres Outils



[Qui sommes-nous ?](#)

[Contrats et
financement](#)

[Bon usage des
produits de santé](#)

[Lien Ville-Hôpital](#)

[Qualité, sécurité et
vigilances](#)

[Boîtes à outils](#)

[Accueil](#) - [Boîtes à outils](#) - [Médicaments](#) - [Interactions médicamenteuses](#)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Page publiée le 6 avril 2021

Retrouvez
notre



ci-dessous

Interactions médicamenteuses

- [Base de données sur les interactions médicamenteuses](#)

Thériaque



Thésaurus des interactions médicamenteuses (ANSM)



Vidal - Détection des interactions (nécessite un abonnement)



Prescrire (nécessite un abonnement)



HIV Drug Interactions (Université de Liverpool)



HEP Drug Interactions (Université de Liverpool)



Cancer Drug Interactions (Université de Liverpool)



Drugs.com - Drug interactions checker



- [Cytochromes et Pg-p](#)

Interactions médicamenteuses cytochromes P450 et P-glycoprotéine (HUG, MAJ mars 2020)



Interactions médicamenteuses et cytochromes (ANSM)



DDI-predictor



Explication de l'outil DDI predictor



Université de l'Indiana : P450 Drug Interaction Table



Quel programme informatique de détection des interactions médicamenteuses néfastes ?

- programme d'interactions de la version en ligne du Compendium suisse des médicaments (Web Version 1.0.0.21337);⁵
- programme d'interactions de Lexi-Comp (Lexi-Comp Online Interaction Analysis): Lexi-Interact;⁶
- programme d'interactions d'Epocrates: Epocrates Online MultiCheck;⁷
- programme d'interactions de la banque de données sur tous les médicaments disponibles en France: Thériaque.⁸

Nous avons sélectionné 62 paires pour lesquelles il existe une interaction médicamenteuse pharmacocinétique (PK) et/ou pharmacodynamique (PD) cliniquement pertinente (tableau 1), et douze paires pour lesquelles il n'existe pas d'interaction médicamenteuse documentée (tableau 2).

Tableau 2. Paires de médicaments analysées sans interaction médicamenteuse néfaste cliniquement pertinente

| | |
|------------------------------|---------------------------------|
| Aciclovir-ciclosporine | Digoxine-acénocoumarol |
| Aspirine-digoxine | Aténolol-azithromycine |
| Flurazépam-acénocoumarol | Fluconazole-vancomycine |
| Halopéridol-acide valproïque | Ibuprofène-morphine |
| Paracétamol-amoxicilline | Paracétamol-codéine |
| Digoxine-sildénafil | Bétaméthasone topique-ritonavir |

Tableau 1. Paires de médicaments analysées avec interactions médicamenteuses néfastes cliniquement pertinentes

| Interactions pharmacocinétiques | Interactions pharmacodynamiques |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Acénocoumarol-carbamazépine • Acénocoumarol-amiodarone • Acénocoumarol-fluconazole • Ritonavir-ergotamine • Ritonavir-méthadone • Ritonavir-amiodarone • Ritonavir-quinidine • Ritonavir-bupropion • Atazanavir-rifampicine • Atazanavir-rivaroxaban • Atazanavir-midazolam • Atazanavir-millepertuis • Ritonavir-sildénafil • Ritonavir-simvastatine • Etravirine-carbamazépine • Amiodarone-clarithromycine • Clopidogrel-oméprazole • Kétoconazole-simvastatine • Orlistat-ciclosporine • Doxycycline-fer • Lévofloxacine-antacides (par exemple: sel Ca, Mg, Al) • Itraconazole-quinidine • Carbamazépine-clarithromycine • Tacrolimus-fluconazole • Ciclosporine-simvastatine • Ciclosporine-rifampicine • Carbamazépine-vérapamil • Rifampicine-contraceptifs œstroprogestatifs • Imipénem-acide valproïque • Ciprofloxacine-tizanidine • Ciprofloxacine-contraceptifs œstroprogestatifs • Lithium-ibuprofène • Morphine-carbamazépine • Paracétamol-carbamazépine | <ul style="list-style-type: none"> • Acénocoumarol-clopidogrel • Acénocoumarol-citalopram • Amiodarone-lévofloxacine • Linézolide-isoniazide • Linézolide-fluoxétine • Ondansétron-morphine • Méthadone-chlorpromazine • Méthadone-ciprofloxacine • Ondansétron-amiodarone • Amitriptyline-moxifloxacine • Fluoxétine-ibuprofène • Enalapril-spironolactone • Amikacine-amphotéricine B • Amikacine-vancomycine • Nitroglycérine-sildénafil • Ciclosporine-co-trimoxazole • Clozapine-halopéridol • Cisplatine-gentamicine • Disulfiram-métronidazole • Ciprofloxacine-quétiapine • Halopéridol-métoclopramide • Dronédarone-moxifloxacine • Aliskirène-énalapril |
| | <p>Interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Méthadone-clarithromycine • Digoxine-clarithromycine • Digoxine-diltiazem • Tramadol-fluoxétine • Aspirine-ibuprofène |

Tableau 3. Performances quantitatives des programmes d'interactions

| | Compendium suisse des médicaments | Lexi-Interact | Epocrates | Thériaque |
|----------------------------|-----------------------------------|---------------|-----------|-----------|
| Vrais positifs | 50 | 59 | 58 | 45 |
| Faux positifs | 0 | 0 | 2 | 1 |
| Vrais négatifs | 12 | 12 | 10 | 11 |
| Faux négatifs | 12 | 3 | 4 | 17 |
| Sensibilité | 80% | 95% | 94% | 73% |
| Spécificité | 100% | 100% | 83% | 92% |
| Valeur prédictive positive | 100% | 100% | 97% | 98% |
| Valeur prédictive négative | 50% | 80% | 75% | 39% |

Logiciels analysent souvent interactions 1 vs 1 seulement

Un autre article comparatif

| Program | Accuracy score | Comprehensiveness score | Total score* |
|---------------|----------------|-------------------------|--------------|
| Epocrates | 250 | 67 | 317 |
| iFacts | 191 | 134 | 325 |
| Lexi-interact | 250 | 120 | 370 |
| Medscape | 202 | 67 | 269 |
| Micromedex | 236 | 94 | 330 |

*Maximum total score (accuracy + comprehensiveness)=400+134=534

- [Keshti R, Aalipour M et Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. J Res Pharm Pract. 2016 Oct-Dec; 5\(4\): 257-263](#)

Pas tous égaux!

Mise à jour de la base le
08/01/2024



Bienvenue edouriez



ACCUEIL | RECHERCHER | LISTES PRATIQUES | RECOMMANDATIONS | **ANALYSE** | INFORMATIONS UTILES | ACTUALITES | NOS OFFRES | QUI SOMMES-NOUS



Saisissez une spécialité, une substance active,
une classe pharmacothérapeutique,
un critère clinique, un générique...
pour accéder à une information complète

<https://hedrine.ulb.be>

RECHERCHE SIMPLE | RECHERCHE AVANCÉE | **RECHERCHE PHYTO** | ONCOTHERIAQUE

Afficher les spécialités supprimées (NSFP)

Sélectionnez un mode de recherche

Recherche rapide

Précisez votre recherche

Médicament ou substance active



Mentions
légales



Abonnement newsletter

Email

Le 06/04/2021, le site recense des interactions avec 160
plantes et 604 substances actives.

Profil patient activé Oui Non

SUJET AGE

MASCULIN

Allergie

Pathologie

Apport alimentaire
significatif

Spécialité(s)
prescrite(s)

5 MISE EN GARDE, PRECAUTION D'EMPLOI

liée(s) au profil patient :
SUJET AGE

RAMIPRIL ALM 2,5MG CPR

SUJET AGE

CITALOPRAM BGA 20MG CPR

SUJET AGE

METOPROLOL ACC 50MG CPR

SUJET AGE

ROSUVASTATINE ACC 20MG CPR

SUJET AGE

SUJET AGE DE PLUS DE 70 ANS

ASPIRINE ARW 100MG CPR

SUJET AGE

Alerte(s) patient(s)

0 HYPERSENSIBILITE

0 CONTRE-INDICATION

5 MISE EN GARDE, PRECAUTION D'EMPLOI

Interaction(s) médicamenteuse(s) cliniquement significative(s)

TOUTES LES INFOS

3 INFO(S) GENERALE(S)

0 CONTRE INDICATION(S)

0 ASSOCIATION(S) DECONSEILLEE(S)

2 PRECAUTION(S) D'EMPLOI

2 A PRENDRE EN COMPTE

Interaction(s) alimentaire(s)

0 CONTRE-INDICATION

0 MISE EN GARDE, PRECAUTION D'EMPLOI

Redondance(s)

0 REDONDANCE

Il s'agit d'un patient de 82 ans, connu pour une cardiopathie ischémique (STEMI il y a deux ans), une insuffisance cardiaque, une hypertension artérielle, une obésité, un tabagisme ancien et une BPCO. Il est hospitalisé dans le contexte d'une décompensation respiratoire sur la BPCO. Les traitements reçus par le patient sont les suivants: acide acétylsalicylique (Aspirine Cardio) 100 mg 1 x/jour, métoprolol (Beloc ZOK) 50 mg 1 x/jour, ramipril (Triatec) 2,5 mg 2 x/jour, rosuvastatine (Crestor) 20 mg 1 x/jour, citalopram (Seropram) 40 mg 1 x/jour, ésomeprazole (Nexium) 40 mg 1 x/jour, ainsi que des traitements en inhalation (salmétérol + fluticasone (Seretide), ipratropium + salbutamol (Dospir) et tiotropium (Spiriva)).




ASPIRINE ARW 100MG CPR
METOPROLOL ARL 50MG CPR
RAMIPRIL ALM 2,5MG CPR
ROSUVASTATINE ALT 20MG CPR
CITALOPRAM EG 20MG CPR
ESOMEPRAZOLE ALM 40MG GELULE
SERETIDE DISKUS 100/50MCG PDR 28D
SPIRIVA 18MCG PDR INHAL GELULE
COMBIVENT 100/20MCG SUSP INH NSFP

Analyser

PRECAUTION D'EMPLOI N°1

| | |
|---|--|
| Premier terme | ACIDE ACETYLSALICYLIQUE |
| Spécialité(s) | ASPIRINE ARW 100MG CPR |
| Dose(s) et voie(s) d'administration(s) | >= 500 MG/PRISE SYSTEMIQUE < 3 G/JOUR SYSTEMIQUE >= 1 G/PRISE SYSTEMIQUE >= 3 G/JOUR SYSTEMIQUE |
| Second terme | INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION |
| Spécialité(s) | RAMIPRIL ALM 2,5MG CPR |
| Dose(s) et voie(s) d'administration(s) | Dose non définie SYSTEMIQUE |


PRECAUTION D'EMPLOI N°2

| | |
|---|---|
| Premier terme | SUBSTANCES SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES |
| Spécialité(s) | CITALOPRAM BGA 20MG CPR |
| Dose(s) et voie(s) d'administration(s) | Dose non définie SYSTEMIQUE |
| Second terme | BRADYCARDISANTS |
| Spécialité(s) | METOPROLOL ACC 50MG CPR |
| Dose(s) et voie(s) d'administration(s) | Dose non définie SYSTEMIQUE Dose non définie OPHTALMIQUE |
| Sens de l'interaction | ACTION ENTRE LES 1er ET 2nd TERMES |
| Mécanisme(s) de l'interaction | ADDITION DES EFFETS DES TERMES 1 ET 2 AUGMENTATION DE TOXICITE |
| Réf. officielle(s)  | Thesaurus : référentiel national interactions méd 15/09/2023 |

A PRENDRE EN COMPTE N°1

| | |
|---|---|
| Premier terme | ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES |
| Spécialité(s) | ASPIRINE ARW 100MG CPR |
| Dose(s) et voie(s) d'administration(s) | Dose non définie SYSTEMIQUE Dose non définie INHALEE |
| Second terme | INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE |
| Spécialité(s) | CITALOPRAM BGA 20MG CPR |
| Dose(s) et voie(s) d'administration(s) | Dose non définie SYSTEMIQUE |
| Sens de l'interaction | ACTION ENTRE LES 1er ET 2nd TERMES |
| Mécanisme(s) de l'interaction | ADDITION DES EFFETS DES TERMES 1 ET 2 AUGMENTATION DE TOXICITE |

A PRENDRE EN COMPTE N°2

| | |
|---|--|
| Premier terme | MEDICAMENTS ATROPINIQUES |
| Spécialité(s) | COMBIVENT 100/20MCG SUSP INH NSFP |
| Dose(s) et voie(s) d'administration(s) | Dose non définie SYSTEMIQUE Dose non définie INHALEE |
| Second terme | MEDICAMENTS ATROPINIQUES |
| Spécialité(s) | SPIRIVA 18MCG PDR INHAL GELULE |
| Dose(s) et voie(s) d'administration(s) | Dose non définie SYSTEMIQUE Dose non définie INHALEE |
| Sens de l'interaction | ACTION ENTRE LES 1er ET 2nd TERMES |
| Mécanisme(s) de l'interaction | ADDITION DES EFFETS DES TERMES 1 ET 2 AUGMENTATION DE TOXICITE |
| Réf. officielle(s)  | Thesaurus : référentiel national interactions médicamenteuses ansm n°32 du 15/09/2023 |

 Interaction Check

Add a Drug:

| Selected Drugs | Clear All |
|---|-------------------------------------|
| Advair Diskus fluticasone propionate/salmeterol inhaled | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Bayer Low Dose Aspirin aspirin | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Citalopram (no trade name) citalopram | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Combivent ipratropium bromide/albuterol inhaled | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Crestor rosuvastatin | <input checked="" type="checkbox"/> |
| esomeprazole generic | <input checked="" type="checkbox"/> |
| metoprolol succinate generic | <input checked="" type="checkbox"/> |
| ramipril generic | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Spiriva HandiHaler tiotropium inhaled | <input checked="" type="checkbox"/> |

m MultiCheck Results - 13 Interactions

Avoid/Use Alternative

Advair Diskus (fluticasone propionate/ salmeterol inhaled) + **metoprolol succinate** (generic)

Avoid/Use Alternative

salmeterol inhaled + metoprolol

use alternative or monitor BP, bronchospasm sx: combo may decr. efficacy of both drugs (antagonistic effects)

Combivent (ipratropium bromide/ albuterol inhaled) + **metoprolol succinate** (generic)

[Help](#)
[FDA Reporting Form](#)

Avoid/Use Alternative

salmeterol inhaled + metoprolol

use alternative or monitor BP, bronchospasm sx: combo may decr. efficacy of both drugs (antagonistic effects)

Caution Advised

citalopram + metoprolol

caution advised: combo may incr. metoprolol levels, risk of hypotension, bradycardia, AV block, other adverse effects (hepatic metab. inhibited)

Monitor/Modify Tx

citalopram + esomeprazole

adjust max citalopram dose to 20 mg/day: combo may incr. citalopram levels, risk of QT prolongation, cardiac arrhythmias, other adverse effects (hepatic metab. inhibited)

citalopram (generic)
+ **Ventolin HFA** (albuterol inhaled)

MultiCheck Results

Avoid/Use Alternative

Advair Diskus (fluticasone propionate/ salmeterol inhaled)
+
Lopressor (metoprolol tartrate)

Avoid/Use Alternative

salmeterol inhaled + metoprolol

use alternative or monitor BP, bronchospasm sx: combo may decr. efficacy of both drugs (antagonistic effects)

Lopressor (metoprolol tartrate)
+
Ventolin HFA (albuterol inhaled)

Avoid/Use Alternative

metoprolol + albuterol inhaled

use alternative or monitor BP, asthma sx: combo may decr. efficacy of both drugs (antagonistic effects)

Monitor/Modify Tx

Advair Diskus (fluticasone propionate/ salmeterol inhaled)
+
citalopram (generic)

Monitor/Modify Tx

salmeterol inhaled + citalopram

monitor ECG: combo may incr. risk of QT prolongation, cardiac arrhythmias (additive effects)

Advair Diskus (fluticasone propionate/ salmeterol inhaled)
+
ramipril (generic)

Monitor/Modify Tx

salmeterol inhaled + ramipril

monitor BP: combo may decr. antihypertensive agent efficacy (antagonistic effects)

Advair Diskus (fluticasone propionate/ salmeterol inhaled)
+
Ventolin HFA (albuterol inhaled)

Bayer Low Dose Aspirin (aspirin)
+
citalopram (generic)

Monitor/Modify Tx

aspirin + citalopram

monitor bleeding s/sx: combo may incr. risk of GI or other bleeding, incl. life-threatening (additive effects, antiplatelet effects augmented by inhibition of platelet serotonin uptake)

Bayer Low Dose Aspirin (aspirin)
+
Lopressor (metoprolol tartrate)

Monitor/Modify Tx

aspirin + metoprolol

monitor BP w/ high-dose aspirin: combo may decr. antihypertensive agent efficacy (antagonistic effects)

Bayer Low Dose Aspirin (aspirin)
+
ramipril (generic)

Monitor/Modify Tx

aspirin + ramipril

monitor renal fxn, BP w/ high-dose aspirin: combo may incr. risk of renal impairment; may decr. antihypertensive efficacy (additive effects; inhibition of renal prostaglandins, sodium and fluid retention)

citalopram (generic)
+
esomeprazole (generic)

Monitor/Modify Tx

citalopram + esomeprazole

adjust max citalopram dose to 20 mg/day: combo may incr. citalopram levels, risk of QT prolongation, cardiac arrhythmias, other adverse effects (hepatic metab. inhibited)

citalopram (generic)
+
Ventolin HFA (albuterol inhaled)

Monitor/Modify Tx

citalopram + albuterol inhaled

monitor ECG: combo may incr. risk of QT prolongation, cardiac arrhythmias (additive effects)

Crestor (rosuvastatin)
+
Lopressor (metoprolol tartrate)

Monitor/Modify Tx

rosuvastatin + metoprolol

monitor lipid levels: combo w/ some beta blockers may decr. antihyperlipidemic efficacy (antagonistic effects)

ramipril (generic)
+
Ventolin HFA (albuterol inhaled)

©Prescrire 1er août 2020

• Texte complet :

**"Citalopram + oméprazole : morts subites" Rev Prescrire 2020 ; 40 (442) : 591.
Réservé aux abonnés.**

Une étude réalisée à partir d'une base de données d'assurance sociale taïwanaise publiée en 2019 a cherché à savoir si associer ces médicaments fréquemment utilisés augmentait le risque d'arrêts cardiaques. Cette étude a comparé quatre groupes de patients : 3 882 patients exposés au citalopram seul, 31 090 exposés à l'oméprazole seul et 405 exposés au citalopram + oméprazole, et un groupe témoin de 141 508 patients.

Le risque n'a pas été plus grand avec l'oméprazole seul que dans le groupe témoin. Le risque d'arrêt cardiaque soudain a été plus grand avec le citalopram seul. L'association de l'oméprazole avec le citalopram a été associée à un risque de mort subite cardiaque encore plus grand.

[Important notice regarding idelalisib interactions - click here for details](#)

Interaction Checker

Access our free, comprehensive and user-friendly drug interaction charts

English

Español

Português

Traducciones proporcionadas por Fundación Huésped

Traduções fornecidas pela Fundação Huésped

Educational Videos

A series of mini-lectures on topics including pharmacology, HIV and drug-drug interactions

Prescribing Resources

Interaction tables, treatment selectors, clinical prescribing resources, and pharmacokinetic fact sheets

Twitter

 @hivinteractions

Follow us on Twitter for interaction news and for the latest additions and changes to the website

COVID-19 Website



Hepatitis Website



Risk Calculator

Liverpool Combined Comorbidities Calculator

Clinical Cases DDIs





Qui sommes-nous ?



VIH, info et prévention



Premiers pas



Vivre avec



Viellir avec



Notre accompagnement



Nos outils pratiques



NOS OUTILS PRATIQUES

Réglette d'interactions médicamenteuses

La réglette d'interactions médicamenteuses est un outil pratique conçu pour vérifier les interactions entre votre traitement VIH ou VHC

Nos outils pratiques

Réglette d'interactions médicamenteuses

— Comment utiliser la réglette ?

Cet outil a été créé en 1998, puis régulièrement revu. La dernière actualisation date d'octobre 2017. Celle-ci a été coordonnée par notre équipe rédactionnelle et l'actualisation du contenu des tables a été réalisée par des experts scientifiques (pharmaciens). Les sources utilisées pour élaborer et actualiser ces tables sont en premier lieu le site d'interactions de l'université de Liverpool (<http://www.hiv-druginteractions.org/Interactions.aspx>) et la base de données pharmaceutiques Thériaque (www.theriaque.org). Le « Guide des interactions médicamenteuses », édition 2017, de la revue Prescrire a également été utilisé pour confirmation ou compléments d'informations.

DDI predictor: Drug Drug Interaction Predictor

DDI-Predictor is a website dedicated to quantitative prediction of the impact on drug exposure of drug-drug interactions mediated by cytochromes P450 3A4, 2D6, 2C9, 2C19 and 1A2, as well as genetic polymorphism of these cytochromes, the combined effect of drug interaction and cytochrome polymorphism, cirrhosis, and drug-drug interactions in cirrhotic patients.

DDI-Predictor est un site Web dédié à la prédiction quantitative de l'impact sur l'exposition aux médicaments des interactions médicamenteuses médiées par les cytochromes P450 3A4, 2D6, 2C9, 2C19 et 1A2, ainsi que du polymorphisme génétique de ces cytochromes, l'effet combiné de l'interaction médicamenteuse. et le polymorphisme du cytochrome, la cirrhose et les interactions médicamenteuses chez les patients cirrhotiques.

DDI

Polymorphisme

**DDI-
Polymorphisme**

Cirrhose

DDI-Cirrhose

DISTINCTIVE FEATURE

DDI-Predictor is NOT a database in the usual sense. DDI-Predictor is able to make quantitative predictions of drug exposure e.g. in case of drug-drug interaction even if this interaction has not been studied. This is the distinctive feature of DDI-Predictor. The predictions are made using static equations of physiologically-based pharmacokinetic models.

ADJUSTING DRUG DOSE

The predictions are made under the form of AUC ratios.

Estimating the dose to be given is very simple in most cases:

Adjusted dose = (Current or usual dose) / (AUC ratio)

PARTICULARITÉ

DDI-Predictor n'est PAS une base de données au sens habituel du terme. DDI-Predictor est capable de faire des prédictions quantitatives de l'exposition à un médicament, par exemple en cas d'interaction médicamenteuse, même si cette interaction n'a pas été étudiée. C'est la particularité de DDI-Predictor. Les prédictions sont faites à l'aide d'équations statiques de modèles pharmacocinétiques physiologiques.

AJUSTEMENT DE LA DOSE DU MÉDICAMENT

Les prédictions sont faites sous forme de ratios AUC.

L'estimation de la dose à administrer est très simple dans la plupart des cas :

Dose ajustée = (Dose actuelle ou habituelle) / (Rapport AUC)

AGE

ADULT

SUBSTRATE

TAMOXIFEN

Fraction metabolized by each CYP

| | cyp3A4 | cyp2D6 | cyp2C9 | cyp2C19 | cyp1A2 |
|--|--------|--------|--------|---------|--------|
| | 0 | 0.75 | 0 | 0 | 0 |

WARNING!

Prodrug! The AUC ratio is expressed in terms of the active metabolite

INTERACTOR

FLUOXETINE 20-60 MG/D

Induction or Inhibition potency with respect to each CYP

| | cyp3A4 | cyp2D6 | cyp2C9 | cyp2C19 | cyp1A2 |
|--|--------|--------|--------|---------|--------|
| | -0.28 | -0.95 | -0.99 | -0.8 | 0 |

WARNING!

This Interactor is a suicide inhibitor of CYP3A4. Inhibition vanishes gradually after the end of Interactor administration. Return to basal CYP3A4 activity takes 8 days.

+ TAMOXIFENE

Baisse de l'efficacité du tamoxifène, par inhibition de la formation de son métabolite actif par la fluoxétine.

Association DECONSEILLEE



DRUG COCKTAILS.ca

Facts about mixing medicine, booze and street drugs

HIDE THIS SITE



SEARCH

Search for a MEDICATION by generic or brand name ...



I have read and agree to the [Terms and Conditions](#)



Youth_2021The Drug Cocktails website – “Facts for Youth about mixing Medicine, Booze and Street Drugs” (the “Site”) has been developed as a resource for youth and staff within Children’s & Women’s Health Centre of British Columbia Branch (C&W) for Provincial Health Services Authority and its branch agencies (PHSA)(C&W and PHSA together the “Societies”). There are support systems at the Societies which may not exist in other clinical settings and therefore adoption or



la boisson alcoolisée booze, boose

pregabalin

AKA

Lyrica®, Lyrica CR®, ACH-Pregabalin®, AG-Pregabalin®, Apo-Pregabalin®, Auro-Pregabalin®, JAMP-Pregabalin®, M-Pregabalin®, Mint-Pn Pregabalin®, NRA-Pregabalin®, PMS-Pregabalin®, Riva-Pregabalin®, Sandoz-Pregabalin®, Taro-Pregabalin®, Tova-Pregabalin® and others

Purpose [+]

PRINT SHOW ALL HIDE ALL

| | | |
|---|---|----------|
|  | ALCOHOL <i>Booze, ethyl or ethanol, adult beverage, brew, brewski, liquor, drink, shot, sauce, rat gut, hooch, giggle juice, moonshine, jello shots, wobbly pop</i> Learn more about this substance » | [+] MORE |
|  | TOBACCO <i>smokes, butts, cigs, cigars, darts, stogies, cancer sticks, chew, dip</i> Learn more about this substance » | [+] MORE |
|  | CAFFEINE <i>coffee, java, joe, soda, pop, tea, energy drinks (Red Bull®), Monster®, Rock Star®, Amp®), NOS®, Full Throttle®, 5-hour Energy Drink®, Beaver Buzz®), chocolate, cocoa</i> Learn more about this substance » | [+] MORE |
|  | CANNABIS/ HASH <i>Marijuana, mary jane, BC bud, blunt, chronic, J, jay, joint, hemp, pot, grass, herb, 420, dope, THC, weed, reefer, ganja, gangster, skunk, hydro, hash oil, weed oil, hash brownies, grease, boom, honey oil, K2, spice, poppers, shatter, budder</i> Learn more about this substance » | [+] MORE |
|  | COCAINE/ CRACK <i>coke, snow, flake, nose candy, blow, lady white, stardust, rock, crystal, bazooka, moon rock, tar</i> Learn more about this substance » | [+] MORE |
|  | OPIOIDS <i>codeine, Tylenol #3®, cody, meperidine, Demerol®, DXM, dextromethorphan, robo, skittles, morphine, morph, monkey, methadone, bupe, sub, or dollies, oxycodone, Oxycontin®, hillbilly heroin, OxyNeo®, OC, oxy, roxy, percs, fentanyl, Sublimaze®, Duragesic®, china white, hydrocodone, Hycodan®, Vicodin®, suboxone®, buprenorphine, vike, heroin, H, horse, junk, smack, brown sugar, black tar, down, china white, purple drank, W18, carfentanil, elephant tranquilizer, loperamide, lope, lean</i> Learn more about this substance » | [+] MORE |
|  | AMPHETAMINES/ STIMULANTS <i>uppers, ecstasy, E, X, Molly, mesc, XTC, love drug, MDA, MDE, Eve, MDMA, adam, disco biscuit, bennies, black beauties, Dexedrine®, Adderall®, dexies, Ritalin®, speed, crystal, meth, ice, glass, crank, tweak, cat, qat, kat, khat, bath salts, Ivory Wave, Vanilla Sky, Cloud 9</i> Learn more about this substance » | [+] MORE |
|  | PHENCYCLIDINE/ KETAMINE <i>PCP, angel dust, PeaCe Pill, rocket fuel, love boat, embalming fluid, elephant tranquilizer, hog, illy, wet, wet stick, dipper, toe tag, cadillac, snorts, or surfer, Special K, vitamin K, CVR, cat tranquilizer, cat valium, jst, kit kat, Ketalar®</i> Learn more about this substance » | [+] MORE |
|  | LSD/ HALLUCINOGENS <i>acid, blotter, cartoon acid, hit, purple haze, trip, white lightning, reggedy ann, sunshine, window-pane, microdot, boomers, buttons, mesc, peyote, salvia, morning glory seeds, flying saucers, liconice drops, pearly gates, magic mushrooms, shrooms</i> Learn more about this substance » | [+] MORE |
|  | BENZODIAZEPINES <i>benzos, downers, tranquilizers, tranks, Ativan®, Halcion®, Klonopin®, Rivotril®, Restoril®, Serax®, Valium®, Xanax®, Rohypnol® (roofies, rope, the forget or date rape pill)</i> Learn more about this substance » | [+] MORE |

References [+]

OPIOIDS



codeine, Tylenol #3®, cody, meperidine, Demerol®, DXM, dextromethorphan, robo, skittles, morphine, morph, monkey, methadone, bupe, sub, or dollies, oxycodone, Oxycontin®, hillbilly heroin, OxyNeo®, OC, oxy, roxy, percs, fentanyl, Sublimaze®, Duragesic®, china white, hydrocodone, Hycodan®, Vicodin®, suboxone®, buprenorphine, vike, heroin, H, horse, junk, smack, brown sugar, black tar, down, china white, purple drank, W18, carfentanil, elephant tranquilizer, loperamide, lope, lean

[Learn more about this substance »](#)



SERIOUS RISK

SERIOUS RISK FOR HARM

ALL OPIOIDS: Taking pregabalin and opioids together may cause severe sleepiness, dizziness, and confusion. It would make it more dangerous to drive or do activities that require alertness and attention. It could also cause dangerously slowed breathing.



THINK FIRST

THINK FIRST

ALL OPIOIDS: Using pregabalin with opioids can cause constipation, which may rarely be considered severe and serious. Let your doctor or pharmacist know if you are experiencing constipation.



THINK FIRST

THINK FIRST

TRAMADOL: Mixing pregabalin and tramadol does not seem to change the amount of either drug in your body.

ALL OPIOIDS: Doctors will sometimes prescribe small amounts of pregabalin and opioids together for medical reasons, but using opioids without your doctor knowing is a risk.

Prégabaline et gabapentine : surdoses parfois mortelles

Risque de surdose majoré en cas d'insuffisance rénale. La gravité de ces surdoses est accrue en cas d'association avec un médicament déprimeur du système nerveux central tel qu'un opioïde. Pour la prégabaline : peut-être une addition d'effets allongeant l'intervalle QT de l'électrocardiogramme.

Le danger des surdoses de prégabaline (Lyrica° ou autre), même involontaires, s'ajoute à un profil d'effets indésirables qui pèse lourd dans la balance bénéfices-risques : troubles neuropsychiques, y compris abus et dépendances ; troubles cardiaques ; œdèmes ; effets malformatifs et troubles du développement après exposition in utero ; etc.

Ce risque de surdoses justifie de porter une attention particulière lors de la prescription et la dispensation de prégabaline : à la posologie, aux facteurs d'insuffisance rénale, aux additions d'effets avec les médicaments déprimeurs du système nerveux central (opioïdes, neuroleptiques, benzodiazépines, etc.) ou exposant à des idées suicidaires, ainsi qu'aux autres facteurs d'allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme (médicaments, hypokaliémie, bradycardie, etc.).

La gabapentine requiert aussi une attention particulière, car elle pose les mêmes problèmes de surdose que la prégabaline en cas d'insuffisance rénale, avec aussi un risque important de **dépression respiratoire en cas d'association à un opioïde.**

En 2023, dans l'épilepsie partielle comme dans les douleurs neurogènes, la prégabaline ne paraît pas plus efficace que la gabapentine (Neurontin° ou autre). Dans l'anxiété généralisée, quand un médicament semble justifié malgré le peu d'efficacité prévisible, la prégabaline ne paraît pas plus efficace qu'une benzodiazépine ou un antidépresseur. Dans l'ensemble de ces situations, vu son profil d'effets indésirables chargé, il est préférable d'éviter la prégabaline, car il y a de meilleures options pour les patients.

Élaboré par la Rédaction

©Prescrire 1er décembre 2023



A Trusted Partner Providing Reliable Information On Medicines



Assessing risk of drugs that prolong the QT interval and cause arrhythmias.

FOR EVERYONE

FOR HEALTHCARE PROVIDERS

FOR RESEARCH SCIENTISTS

Crediblemeds > For Healthcare Providers

Print Share RSS Donate

Search terms []

Members Login Register Here

- PAGES FOR HEALTHCARE PROVIDERS**
- QTDrugs Lists (registration required)
 - Clinical Factors Associated with Prolonged QTc and/or TdP
 - CredibleRx™ Rx Tools - Flockhart's Table
 - OncoSupport™ For oncology prescribing
 - CredibleRx™ Teaching Toolbox



Resources for Healthcare Professionals

This section of CredibleMeds® includes tools to assist physicians, nurses, pharmacists and other healthcare professionals who play central roles in medication safety.



QT Drugs List: This portal includes QTdrugs.org, a list of drugs categorized by their potential to cause QT prolongation and/or torsades de pointes (TdP). Click on a drug and see if the FDA-approved label mentions contraindicated concomitant meds or recommends ECG monitoring.



ADECA™ RISK CATEGORIES

Continuation of TdP risk for drugs on the QTDrugs List

DRUGS TO BE AVOIDED BY CONGENITAL LONG QT PATIENTS



CredibleMeds® has reviewed all available evidence and has placed the following drugs in designated risk categories for their risk of causing torsades de pointes (TdP): Known Risk of TdP (KR), Possible Risk of TdP (PR), Conditional Risk of TdP (CR) or Special Risk (SR). The full description of these categories can be found on the CredibleMeds website. We recommend that patients with Congenital Long QT Syndrome avoid use of these medicines if at all possible or take them under close medical observation.

| Generic Name | Brand Name |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Abarelix (PR) | Plenaxis |
| Abiraterone (CR) | Zytiga and others |
| Aclarubicin (KR) | Aclacin and others |
| Adagrasib (PR) | Krazati |
| Albuterol (salbutamol) (SR) | Proventil and others |
| Alfuzosin (PR) | Uroxatral |
| Alimemazine (Trimeprazine) (PR) | Nedeltran and others |
| Amantadine (CR) | Symmetrel and others |
| Amiodarone (KR) | Cordarone and others |
| Amisulpride (CR) | Barhemsys and others |
| Amitriptyline (CR) | Elavil (Discontinued 6/13) and others |
| Amphetamine (Amphetamine) (SR) | Adderal-XR and others |
| Amphotericin B (CR) | Fungilin and others |
| Amsacrine (Acridinyl anisidine) (CR) | Amsidine |
| Anagrelide (KR) | Agrylin and others |
| Apalutamide (PR) | Erleada |
| Apomorphine (PR) | Apokyn and others |
| Arformoterol (SR) | Brovana |
| Aripiprazole (PR) | Abilify and others |
| Arsenic trioxide (KR) | Trisenox |
| Artemether/Lumefantrine (PR) | Coartem |
| Artenimol/piperaquine (PR) | Eurartesim |
| Asenapine (PR) | Saphris and others |

| Generic Name | Brand Name |
|---|------------------------|
| Astemizole (KR) | Hismanal |
| Atazanavir (CR) | Reyataz and others |
| Atomoxetine (PR) | Strattera |
| Azithromycin (KR) | Zithromax and others |
| Bedaquiline (PR) | Sirturo |
| Bendamustine (PR) | Treanda and others |
| Bendroflumethiazide (Bendrofluazide) (CR) | Aprinox and others |
| Benzphetamine (SR) | Didrex and others |
| Bepidil (KR) | Vascor |
| Betrixaban (PR) | Bevyxxa |
| Bicalutamide (PR) | Casodex |
| Bortezomib (Bortezomib) (PR) | Velcade and others |
| Bosutinib (PR) | Bosulif |
| Buprenorphine (PR) | Butrans and others |
| Cabozantinib (PR) | Cometriq |
| Capecitabine (PR) | Xeloda |
| Carbetocin (PR) | Pabal and others |
| Ceritinib (PR) | Zykadia |
| Cesium Chloride (KR) | Energy Catalyst |
| Chloral hydrate (CR) | Aquachloral and others |
| Chloroquine (KR) | Aralen |
| Chlorpromazine (KR) | Thorazine and others |
| Chlorprothixene (KR) | Truxal |

| Generic Name | Brand Name |
|---|-----------------------|
| Cilostazol (KR) | Pletal |
| Cimetidine (CR) | Tagamet |
| Ciprofloxacin (KR) | Cipro and others |
| Cisapride (KR) | Propulsid |
| Citalopram (KR) | Celexa and others |
| Clarithromycin (KR) | Biaxin and others |
| Clofazimine (CR) | Lamprene |
| Clomipramine (CR) | Anafranil |
| Clotiapine (PR) | Entumine |
| Clozapine (PR) | Clozaril and others |
| Cobimetinib (PR) | Cotellic |
| Cocaine (KR) | Cocaine |
| Crizotinib (PR) | Xalkori |
| Cyamemazine (Cyamepromazine) (PR) | Tercian |
| Dabrafenib (PR) | Tafinlar |
| Dasatinib (PR) | Sprycel |
| Degarelix (PR) | Firmagon and others |
| Delamanid (PR) | Deltyba |
| Desipramine (PR) | Pertofrane and others |
| Dexmedetomidine (PR) | Precedex and others |
| Dexmethylphenidate (SR) | Focalin and others |
| Dextroamphetamine (Dexamphetamine) (SR) | Dexedrine and others |
| Dextromethorphan/Quinidine (PR) | Nuedexta |

| Generic Name | Brand Name |
|-----------------------------------|----------------------|
| Diethylpropion (amfepramone) (SR) | Tenuate and others |
| Diltiazem (CR) | Cardizem |
| Diphenhydramine (CR) | Benadryl and others |
| Disopyramide (KR) | Norpace |
| Dobutamine (SR) | Dobutrex |
| Dofetilide (KR) | Tikosyn |
| Dolasetron (PR) | Anzemet |
| Domperidone (KR) | Motilium and others |
| Donepezil (KR) | Aricept |
| Dopamine (SR) | Intropine |
| Doxepin (CR) | Sinequan and others |
| Dronedaron (KR) | Multaq |
| Droperidol (KR) | Inapsine and others |
| Droxidopa (SR) | Northra |
| Efavirenz (PR) | Sustiva |
| Eliglustat (PR) | Cerdelga |
| Encorafenib (PR) | Braftovi |
| Entrectinib (PR) | Rozlytrek |
| Eperisone (CR) | Myonal and others |
| Ephedrine (SR) | Rynatuss and others |
| Epinephrine (Adrenaline) (SR) | Primatene and others |
| Epirubicin (PR) | Ellence and others |
| Eribulin mesylate (PR) | Halaven |
| Erythromycin (KR) | E.E.S. and others |
| Escitalopram (KR) | Cipralax and others |
| Esomeprazole (CR) | Nexium and others |
| Ezogabine (Retigabine) (PR) | Potiga and others |
| Famotidine (CR) | Pepcid and others |
| Felbamate (PR) | Felbatol |
| Fenfluramine (SR) | Fintepla |

| Generic Name | Brand Name |
|--|-------------------------|
| Fenoterol (SR) | Berotec and others |
| Fexinidazole (PR) | Fexinidazole |
| Fingolimod (PR) | Gilenya |
| Flecainide (KR) | Tambocor and others |
| Fluconazole (KR) | Diflucan and others |
| Fluorouracil (5-FU) (PR) | Adrucil and others |
| Fluoxetine (CR) | Prozac and others |
| Flupentixol (PR) | Depixol and others |
| Fluticasone And Salmeterol (SR) | Advair and others |
| Fluvoxamine (CR) | Faverin and others |
| Formoterol (SR) | Foradil and others |
| Furosemide (frusemide) (CR) | Lasix and others |
| Galantamine (CR) | Reminyl and others |
| Garenoxacin (CR) | Geninax |
| Gatifloxacin (KR) | Tequin |
| Gemifloxacin (PR) | Factive |
| Gilteritinib (PR) | Xospata |
| Glasdegib (PR) | Daurismo |
| Granisetron (PR) | Kytril and others |
| Grepafloxacin (KR) | Raxar |
| Halofantrine (KR) | Halfan |
| Haloperidol (KR) | Haldol and others |
| Hydrochlorothiazide (CR) | Apo-Hydro and others |
| Hydrocodone - ER (PR) | Hysingla™ ER and others |
| Hydroquinidine (Dihydroquinidine) (KR) | Serecor |
| Hydroxychloroquine (KR) | Plaquenil and others |
| Hydroxyzine (CR) | Atarax and others |
| Ibogaine (KR) | |
| Ibutilide (KR) | Corvert |
| Iloperidone (PR) | Fanapt and others |

| Generic Name | Brand Name |
|--|-----------------------------|
| Imatinib (PR) | Gleevec and others |
| Imipramine (Melipramine) (PR) | Tofranil |
| Indacaterol (SR) | Arcapta Neohaler and others |
| Indapamide (CR) | Lozol and others |
| Inotuzumab ozogamicin (PR) | Besponsa |
| Isoproterenol (isoprenaline) (SR) | Medihaler-Iso and others |
| Isradipine (PR) | Dynacirc |
| Itraconazole (CR) | Sporanox and others |
| Ivabradine (CR) | Procoralan and others |
| Ivosidenib (PR) | Tibsovo |
| Ketanserin (PR) | Sufrexal |
| Ketoconazole (CR) | Nizoral and others |
| Lacidipine (PR) | Lacipil and others |
| Lansoprazole (CR) | Prevacid and others |
| Lapatinib (PR) | Tykerb and others |
| Lefamulin (PR) | Xenleta |
| Lenvatinib (PR) | Lenvima |
| Leuprolide (Leuprorelin) (PR) | Lupron and others |
| Levalbuterol (Levsalbutamol) (SR) | Xopenex and others |
| Levetiracetam (PR) | Keppra |
| Levofloxacin (KR) | Levaquin and others |
| Levoketoconazole (PR) | Recorlev |
| Levomopromazine (Methotrimeprazine) (KR) | Nosinan and others |
| Levomethadone (levamethadone) (PR) | |
| Levomethadyl acetate (KR) | Orlaam |
| Levomethamphetamine (Lemvmetamfetamine) (SR) | Sinu Inhaler and others |
| Levosulpiride (KR) | Lesuride and others |
| Lisdexamfetamine (SR) | Vyvanse |
| Lithium (PR) | Eskalith and others |
| Lofexidine (PR) | Lucemyra |

If list is printed, check website at www.crediblemeds.org • Please see Disclaimer below • List continued over 

| Generic Name | Brand Name |
|--------------------------------------|-----------------------|
| Loperamide (CR) | Imodium |
| Lopinavir/Ritonavir (PR) | Kaletra and others |
| Lumateperone (PR) | Caplyta |
| Lurasidone (PR) | Latuda |
| Macimorelin (PR) | Macrilen |
| Maprotiline (PR) | Ludiomil |
| Meglumine antimoniate (KR) | Glucantime |
| Melperone (PR) | Bunil and others |
| Mesoridazine (KR) | Serentil |
| Metaproterenol (Orciprenaline) (SR) | Metaprel and others |
| Methadone (KR) | Dolophine and others |
| Methamphetamine (Metamfetamine) (SR) | Desoxy and others |
| Methylphenidate (SR) | Ritalin and others |
| Metoclopramide (CR) | Reglan and others |
| Metolazone (CR) | Zytanix and others |
| Metronidazole (CR) | Flagyl and others |
| Mianserin (PR) | Tolvon |
| Midodrine (SR) | ProAmatine and others |
| Midostaurin (PR) | Rydapt |
| Mifepristone (PR) | Korlym and others |
| Mirabegron (PR) | Myrbetriq |
| Mirtazapine (PR) | Remeron |
| Mobocertinib (KR) | Exkivity |
| Moxifloxacin (KR) | Avelox and others |
| Necitumumab (PR) | Portrazza |
| Nelfinavir (CR) | Viracept |
| Nicardipine (PR) | Cardene |
| Nifekalant (KR) | Shinbit |
| Nilotinib (PR) | Tasigna |
| Norepinephrine (SR) | Levophed |

| Generic Name | Brand Name |
|--------------------------------------|---------------------|
| Norfloxacin (PR) | Noroxin and others |
| Nortriptyline (PR) | Pamelor and others |
| Nusinersen (PR) | Spinraza |
| Ofloxacin (PR) | Floxin |
| Olanzapine (CR) | Zyprexa and others |
| Oliceridine (PR) | Olinvyk |
| Olodaterol (SR) | Striverdi Respimat |
| Omeprazole (CR) | Losec and others |
| Ondansetron (KR) | Zofran and others |
| Osilodrostat (PR) | Isturisa |
| Osimertinib (PR) | Tagrisso |
| Oxaliplatin (KR) | Eloxatin |
| Oxymetazoline (SR) | Afrin and others |
| Oxytocin (PR) | Pitocin and others |
| Ozanimod (PR) | Zeposia |
| Pacritinib (PR) | Vonjo |
| Paliperidone (PR) | Invega and others |
| Palonosetron (PR) | Aloxi |
| Panobinostat (PR) | Farydak |
| Pantoprazole (CR) | Protonix and others |
| Papaverine HCl (Intra-coronary) (KR) | |
| Paroxetine (CR) | Paxil and others |
| Pasireotide (PR) | Signifor |
| Pazopanib (PR) | Votrient |
| Pentamidine (KR) | Pentam |
| Perphenazine (PR) | Trilafon and others |
| Phendimetrazine (SR) | Bontril and others |
| Phentermine (SR) | Adipex P and others |
| Phenylephrine (SR) | Neosynphrine |
| Phenylpropranolamine (SR) | Acutrim and others |

| Generic Name | Brand Name |
|-------------------------------|-----------------------|
| Pilsicainide (PR) | Sunrhythm |
| Pimavanserin (PR) | Nuplazid |
| Pimozide (KR) | Orap |
| Pipamperone (PR) | Dipiperon and others |
| Piperacillin/Tazobactam (CR) | Tazosyn and others |
| Pitolisant (Tiprolisant) (PR) | Wakix |
| Ponesimod (PR) | Ponvory |
| Posaconazole (CR) | Noxafil and others |
| Pralsetinib (PR) | Gavreto |
| Pretomanid (PR) | |
| Primaquine phosphate (PR) | |
| Probucol (KR) | Lorelco |
| Procainamide (KR) | Pronestyl and others |
| Promethazine (PR) | Phenergan |
| Propafenone (CR) | Rythmol SR and others |
| Propofol (KR) | Diprivan and others |
| Prothipendyl (PR) | Dominal and others |
| Pseudoephedrine (SR) | PediaCare and others |
| Quetiapine (CR) | Seroquel |
| Quinidine (KR) | Quinaglute and others |
| Quinine sulfate (CR) | Qualaquin and others |
| Ranolazine (CR) | Ranexa and others |
| Relugolix (PR) | Orgovyx and others |
| Remdesivir (PR) | Veklury |
| Remimazolam (PR) | Byfavo |
| Ribociclib (PR) | Kisqali |
| Rilpivirine (PR) | Edurant and others |
| Risperidone (CR) | Risperdal |
| Ritodrine (SR) | Yutopar |
| Romidepsin (PR) | Istodax |

| Generic Name | Brand Name |
|--|----------------------|
| Roxithromycin (KR) | Rulide and others |
| Rucaparib (PR) | Rubraca |
| Salmeterol (SR) | Serevent and others |
| Saquinavir (with ritonavir) (PR) | Invirase |
| Selpercatinib (PR) | Retevmo |
| Serdexmethylphenidate (SR) | Azstarys |
| Sertindole (KR) | Serdolect and others |
| Sertraline (CR) | Zoloft and others |
| Sevoflurane (KR) | Ultane and others |
| Sibutramine (SR) | Meridia |
| Siponimod (PR) | Mayzent |
| Solifenacin (CR) | Vesicare |
| Sorafenib (PR) | Nexavar |
| Sotalol (KR) | Betapace and others |
| Sparfloxacin (KR) | Zagam |
| Sulfamethoxazole and Trimethoprim (SR) | Septra and others |
| Sulpiride (KR) | Dogmatil and others |
| Sultopride (KR) | Barnetil and others |
| Sunitinib (PR) | Sutent |

| Generic Name | Brand Name |
|-----------------------------|----------------------|
| Tacrolimus (PR) | Prograf and others |
| Tamoxifen (PR) | Nolvadex and others |
| Tazemetostat (PR) | Tazverik |
| Tebentafusp (PR) | Kimtrak |
| Telaprevir (CR) | Incivo and others |
| Telavancin (PR) | Vibativ |
| Telithromycin (PR) | Ketek |
| Terbutaline (SR) | Brethine and others |
| Terfenadine (KR) | Seldane |
| Terlipressin (KR) | Teripress and others |
| Terodiline (KR) | Micturin and others |
| Tetrabenazine (PR) | Nitoman and others |
| Thioridazine (KR) | Mellaril and others |
| Tiaprside (PR) | Tiaprival and others |
| Tipiracil/Trifluridine (PR) | Lonsurf |
| Tizanidine (PR) | Zanaflex and others |
| Tolterodine (PR) | Detrol and others |
| Toremifene (PR) | Fareston |
| Torsemide (Torsemide) (CR) | Demadex and others |

| Generic Name | Brand Name |
|---------------------------------------|------------------------|
| Tramadol (PR) | Crispin and others |
| Trazodone (CR) | Desyrel and others |
| Triclabendazole (PR) | Egaten |
| Trimipramine (PR) | Surmontil and others |
| Tropisetron (PR) | Navoban and others |
| Valbenazine (PR) | Ingrezza |
| Vandetanib (KR) | Caprelsa |
| Vardenafil (PR) | Levitra |
| Vemurafenib (PR) | Zelboraf |
| Venlafaxine (PR) | Effexor and others |
| Vernakalant (PR) | Brinavess and others |
| Vilanterol/fluticasone furoate (SR) | Breo Ellipta |
| Voclosporin (PR) | Lupkynis |
| Voriconazole (CR) | VFend |
| Vorinostat (PR) | Zolinza |
| Xylometazoline (Xylomethazoline) (SR) | Sinosil and others |
| Ziprasidone (CR) | Geodon and others |
| Zotepine (PR) | Losizopilon and others |
| Zuclopenthixol (Zuclopentixol) (PR) | Cisordinol and others |

Note: Medicines on this list are reviewed on an ongoing basis to assure that the available evidence supports their continued placement on this list. The list changes regularly and we recommend checking the website at crediblemeds.org for the most up-to-date information. There may be many additional brand names that are not listed on this form.

Disclaimer and Waiver: The information presented is intended solely for the purpose of providing general information about health-related matters. It is not intended for any other purpose, including but not limited to medical advice and/or treatment, nor is it intended to substitute for the users relationships with their own health care providers. To that extent, by use of this website and the information it contains, the user affirms the understanding of the purpose and releases AZCERT, Inc. from any claims arising out of his/her use of the website and its lists. The absence of drugs from these lists should not be considered an indication that they are free of risk of QT prolongation or torsades de pointes. Many medicines have not been tested for this risk in patients, especially those with congenital long QT syndrome.

🕒 Generated: January 9, 2024. List last revised: December 12, 2023

Atarax/Seroplex, l'interaction à ne pas laisser passer

Expertise

Autour du médicament

Auteur(s) : FLORENCE BONTEMPS

Beaucoup le savent : Le Moniteur des pharmacies poste tous les matins sur sa page Facebook une « Question Formation », avec réponse le lendemain matin. L'une de ces questions, à propos de l'interaction entre Atarax et Seroplex, a fait réagir nombre d'entre vous. Cette association, souvent confirmée par le médecin, présente-t-elle réellement un risque cardiaque ?

Le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) confirme que le risque cardiovasculaire de l'association hydroxyzine-escitalopram est bien réel, et déjà présent avec chacun des deux principes actifs. La Base nationale de pharmacovigilance recense ainsi séparément 50 cas d'allongement du QT ou de survenue de torsades de pointe suspects avec l'hydroxyzine et 81 cas suspects liés à l'escitalopram ou au citalopram, dont 7 concernent l'association antidépresseur - anxiolytique. A la clé, un décès (imputabilité non confirmée) et 3 mises en jeu du pronostic vital, avec, dans tous les cas, la mise en évidence de facteurs favorisant l'apparition de la toxicité cardiovasculaire, outre le cumul de médicaments allongeant le QT (sexe féminin, âge, hypokaliémie, hypomagnésémie, syndrome du QT long congénital, en général non connu).

D'un point de vue strictement réglementaire, la dispensation de cette association potentiellement létale équivaut à une délivrance hors AMM, la contre-indication étant notifiée dans chacune des monographies et dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. Elle engage la responsabilité du pharmacien, d'autant qu'il existe des alternatives thérapeutiques. Ainsi, le risque cardiaque n'est pas augmenté avec d'autres ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) comme la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine et la sertraline. §

Drug–Drug Interactions and the Risk of Emergency Hospitalizations: A Nationwide Population–Based Study

Original Research Article | Published: 12 April 2023

Volume 46, pages 449–456, (2023) [Cite this article](#)

Chez les 177 patients hospitalisés au moins une fois en urgence, au total 188 épisodes d'exposition à une interaction médicamenteuse contre-indiquée ont été identifiés, avec 48 paires de médicaments identifiés et 26 combinaisons de classes thérapeutiques ou pharmacologiques différentes.

Il s'agissait le plus souvent des associations de l'antidépresseur escitalopram et de l'antihistaminique hydroxyzine, utilisée également comme anxiolytique ainsi que du bêtabloquant bisoprolol et de l'anti-arythmique flécaïnide.

Les classes thérapeutiques les plus représentées parmi ces interactions médicamenteuses contre-indiquées étaient antidépresseur + anxiolytique et bêtabloquant + anti-arythmique.

Sur l'ensemble de ces patients, les interactions médicamenteuses contre-indiquées étaient associées à des risques de syndrome QT long (63% des épisodes), d'insuffisance cardiaque (20%), de surdoses de médicaments contre la goutte (8%) et de médicaments hypolipémifiants (5%). (ndlr: inhibition enzymatique)



Risque individuel

Allongement QT pré existant
Antécédents cliniques connus → ECG



Identifier les MEDICAMENTS susceptibles de donner des torsades de pointe

Anti arythmiques : amiodarone, disopyramide, dronédarone, hydroquinidine, sotalol
Anti infectieux : érythromycine IV, moxifloxacine, spiramycine
Autres : citalopram, dompéridone, escitalopram, hydroxychloroquine, hydroxyzine, méquitazine, mizolastine, prucalopride, toremifène, vandétanib, vincamine IV
Anti parasitaires : chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine, pipéraquline, quinidine
Methadone
Neuroleptiques / antipsychotiques les plus torsadogènes : amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, tiapride, zuclopendixol
D'autres substances, non médicamenteuses comme la cocaïne, sont susceptibles de donner des torsades de pointe.



L'utilisation de 2 médicaments torsadogènes est CONTRE INDIQUEE

Toutefois, en raison de leur caractère incontournable, les antiparasitaires (sauf pipéraquline et quinidine), l'hydroxychloroquine, la méthadone et les neuroleptiques font exception à la règle et sont déconseillés avec les autres médicaments torsadogènes **sauf avec citalopram, escitalopram, dompéridone, hydroxyzine et pipéraquline qui restent contre-indiqués avec tous les torsadogènes.**



Dépister, corriger une HYPOKALIEMIE, et surveiller

Principaux MEDICAMENTS responsables d'une hypokaliémie

Diurétiques de l'anse et thiazidiques
Corticoides
Amphotéricine B injectable
Laxatifs stimulants
Antiasthmatiques : 2 stimulants à forte dose (salbutamol, salmétérol, ...)

Et autres facteurs RESPONSABLES
Consommation importante de réglisse et/ou d'alcool
Diarrhée importante



Surveiller le risque de BRADYCARDIE

Surveillance clinique et électrocardiographique

Si association de médicaments bradycardisants tels que les antiarythmiques de classe Ia (hydroquinidine, quinidine...) et de classe III (amiodarone, sotalol...), bêtabloquants, digoxine, inhibiteurs calciques (diltiazem, vérapamil...), ivabradine, anticholinestérasiques. Mais aussi : clonidine, fingolimod, lithium, méfloquine, opiacés (méthadone, fentanyl), pilocarpine, ticagrélor, etc.



Les Inhibiteurs enzymatiques (médicaments et jus de pamplemousse) peuvent augmenter les concentrations des médicaments torsadogènes

« Dieu » est-il mort à cause d'interactions médicamenteuses ?

Clémence Hartmann (Externe en Médecine), Docteur François Montastruc - Toulouse

Diego Armando Maradona Franco, enfant des bidonvilles de Buenos Aires et génie du football est décédé à 60 ans, le 25 novembre 2020. Maradona est notamment célèbre pour son but inscrit avec l'Argentine de sa main « *Mano de Dios* » contre l'Angleterre, lors du quart de finale de la coupe du monde 1986 à Mexico. Depuis la disparition de Maradona, les polémiques s'enchaînent en Argentine sur les causes de sa mort. Officiellement, Maradona est mort d'une décompensation de son insuffisance cardiaque dans les suites d'une intervention chirurgicale cérébrale. Dans les débats multiples, certains média argentins ont souligné le très lourd traitement médicamenteux de Maradona. En effet, la dernière ordonnance indiquait plusieurs médicaments: quétiapine (un neuroleptique, antagoniste dopaminergique D2) + venlafaxine (un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, antidépresseur), ranitidine (un antihistaminique H2), + naltrexone (un antagoniste compétitif des récepteurs μ) + lévétiracétam (un inhibiteur des canaux ioniques, antiépileptique). Ces associations de médicaments majoritairement psychotropes méritent un commentaire pharmacologique.

D'abord, l'association quétiapine-venlafaxine expose les patients à des risques d'allongement du QT pouvant entraîner une torsade de pointe et des troubles du rythme. Cette association majore aussi le risque de syndrome sérotoninergique pouvant causer une augmentation de la pression sanguine artérielle. Ces deux médicaments possèdent aussi des propriétés sympathomimétiques α_1 adrénergiques, pouvant également expliquer une

augmentation de la pression sanguine artérielle et/ou des troubles du rythme cardiaque. Ce risque de trouble du rythme est aussi majoré par les médicaments anti-H2 (dont la ranitidine fait partie) en raison de leurs effets cardiaques. La naltrexone peut aussi être à l'origine d'augmentation de la pression sanguine artérielle diastolique, par une action sur l'interleukine 6 qui engendre une majoration des résistances des vaisseaux artériels. Dans les médias, il est rapporté que Maradona présentait une cardiomyopathie dilatée. Si plusieurs étiologies non médicamenteuses doivent être évoquées, il est à noter que la quétiapine a été associée à la survenue cardiomyopathies dilatées. Quelques cas de cardiomyopathies ont été aussi rapportés avec la venlafaxine. Au niveau rénal, la ranitidine et la naltrexone peuvent entraîner une insuffisance rénale via des néphrites interstitielles.

S'il est difficile d'imputer la mort du dieu argentin du football à ses nombreux médicaments (nous n'avons pas le dossier complet ! et il est probable que d'autres facteurs, alcool, substances illicites, obésité ont aussi pu intervenir), nous pouvons dire que la dernière ordonnance de Maradona était comme sa vie : probablement marquée par l'excès. En pratique, l'exemple de cette ordonnance nous permet de rappeler la grande difficulté d'associer plusieurs médicaments entre eux et la nécessité de gérer les potentielles interactions pharmacodynamiques ou

A PRENDRE EN COMPTE N°1

| | |
|--|---|
| Premier terme | MEDICAMENTS ATROPINIQUES |
| Spécialité(s) | QUETIAPINE ACC LP 50MG CPR |
| Dose(s) et voie(s) d'administration(s) | Dose non définie SYSTEMIQUE Dose non définie INHALEE |
| Second terme | MORPHINIQUES |
| Spécialité(s) | NALTREXONE ACC 50MG CPR |

3 MISE EN GARDE, PRECAUTION D'EMPLOI

liée(s) au profil patient :

ADULTE
INSUFFISANCE CARDIAQUE
SEXE MASCULIN

VENLAFAXINE ALM LP 37,5MG GELULE

ADULTE
ADULTE DE MOINS DE 25 ANS

INSUFFISANCE CARDIAQUE

LEVETIRACETAM ACC 500MG CPR

INSUFFISANCE CARDIAQUE

INSUFFISANCE CARDIAQUE GAUCHE

QUETIAPINE ACC LP 50MG CPR

ADULTE
ADULTE DE MOINS DE 25 ANS

ADULTE
TRT PAR ANTIDEPRESSEUR

HOMME

INSUFFISANCE CARDIAQUE
INSUFF CARDIAQUE CONGESTIVE

- Nature du risque et mécanisme d'action :
risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère.

- Niveau de contrainte :
à prendre en compte.

Monitor/Modify Tx

quetiapine + venlafaxine

monitor BP, especially in pts <18 yo: combo may incr. risk of HTN, CNS depression, psychomotor impairment (additive effects)

Caution Advised

levetiracetam + naltrexone

caution advised: combo may incr. risk of CNS depression, psychomotor impairment (additive effects)

Caution Advised

levetiracetam + quetiapine

caution advised: combo may incr. risk of CNS depression, psychomotor impairment; may alter seizure control (additive effects; antagonistic effects, quetiapine may decr. seizure threshold)

Caution Advised

levetiracetam + venlafaxine

caution advised: combo may incr. risk of CNS depression, psychomotor impairment; may alter seizure control (additive effects; antagonistic effects, venlafaxine may decr. seizure threshold)

EPOCRATE

Add a Drug:

| Selected Drugs | Clear All |
|--|-------------------------------------|
| levetiracetam generic | <input checked="" type="checkbox"/> |
| naltrexone generic | <input checked="" type="checkbox"/> |
| quetiapine generic | <input checked="" type="checkbox"/> |
| ranitidine generic | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Venlafaxine (no trade name) venlafaxine | <input checked="" type="checkbox"/> |

m✓ MultiCheck Results - 6 Interactions

- levetiracetam (generic) + quetiapine (generic)
Caution Advised
levetiracetam + quetiapine
caution advised: combo may incr. risk of CNS depression, psychomotor impairment; may alter seizure control (additive effects; antagonistic effects, quetiapine may decr. seizure threshold)
- levetiracetam (generic) + Venlafaxine (no trade name) (venlafaxine)
Caution Advised

Caution Advised

naltrexone + quetiapine

caution advised: combo may incr. risk of CNS depression, psychomotor impairment (additive effects)

naltrexone (generic)
+
Venlafaxine (no trade name) (venlafaxine)

Caution Advised

naltrexone + venlafaxine

caution advised: combo may incr. risk of CNS depression, psychomotor impairment (additive effects)



Drapeaux rouges

- Polypharmacie
- Dossier médical / pharmacologique incomplet
- Patient vulnérable
- Médicaments à haut risque

Vulnérable

Patient âgé / fragilisé

- Liste de médicaments potentiellement inappropriés (Beers)
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance cardiaque
- Faible poids corporel
- Population pédiatrique
- 4 comorbidités ou plus
- Antécédents
- Etc

Médicaments à haut risque

- Anticoagulants (warfarine, acénocoumarone, NACO)
- Hypoglycémisants oraux
- Antiplaquettaires
- Stupéfiants
- Méthotrexate, colchicine
- Index thérapeutique étroit
- Carbamazépine, phénytoïne, lithium, aminosides, vancomycine, sirolimus, tacrolimus, cyclosporine, théophylline, flécaïne, valproate, colchicine, primidone, etc.



Les conséquences d'une IAM sont dépendantes de l'index thérapeutique des molécules.

modification de l'efficacité

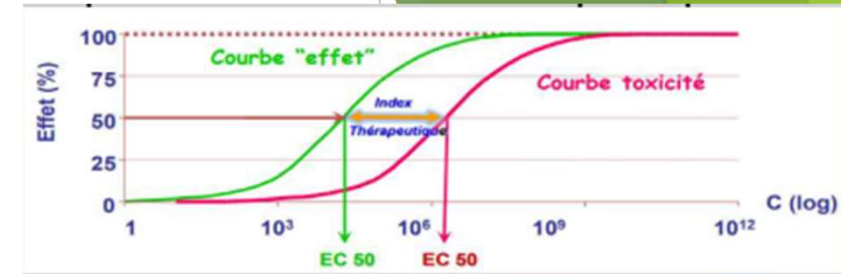
et/ou de la toxicité.

Quelques interactions sont favorables car elles favorisent l'efficacité

Une IAM peut être choisie pour augmenter la production d'un métabolite actif (induction enzymatique), ou pour inhiber la dégradation du PA

Une IAM peut être recherchée pour augmenter la biodisponibilité et donc l'efficacité entraînant une réduction de la dose quotidienne et une simplification de la posologie: association d'un médicament avec un "booster" inhibiteur du Métabolisme ((paxlovid)

Mais...la plupart d'entre elles conduisent cependant à l'augmentation du risque d'échec thérapeutique et/ou d'effets secondaires plus ou moins sévères.



IM Pharmacocinétique :

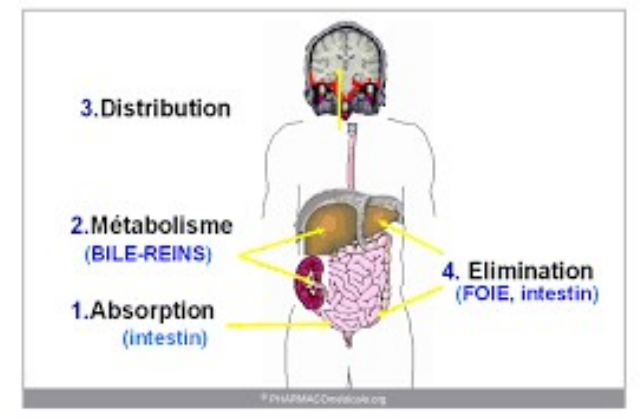
Modification par le médicament 2 de la pharmacocinétique d'un 1er médicament.

absorption intestinale,

diffusion,

métabolisme et

excrétion.



(NB : déplacement des protéines plasmatiques: (baisse de la fixation aux protéines plasmatiques) ne se manifestent que lorsque s'y surajoute un autre mécanisme, comme une inhibition de CYP ou de transporteurs. Ainsi, même si ce phénomène existe, il est très marginal et ne doit pas être considéré comme une cause majeure d'IM)

Les IM pharmacocinétiques d'un médicament à index thérapeutique étroit (ex anticancéreux, immunosuppresseur, anti arythmiques, anticoagulants...).

(source: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/50-interactions-medicamenteuses>)

Absorption

La vitesse et/ou l'étendue de l'absorption peut être modifiée par plusieurs facteurs :

Adsorption (pénétration superficielle d'une substance par une autre)

SUBSTANCES À ABSORPTION RÉDUITE PAR LES TOPIQUES GASTRO-INTESTINAUX, ANTIACIDES ET ADSORBANTS

(acide acétylsalicylique, acide alendronique, acide clodronique, acide etidronique, acide ibandronique, acide oxidronique, acide pamidronique, acide risédronique, acide tiludronique, acide zoledronique, alimemazine, atenolol, betaméthasone, bictégravir, budesonide, chlorpromazine, chlortétracycline, cimetidine, ciprofloxacine, clindamycine, cortisone, cyamemazine, demeclocycline, dexaméthasone, digoxine, dolutégravir, doxycycline, elvitégravir, enoxacine, ethambutol, famotidine, fer, fexofénadine, fluor, fluphenazine, isoniazide, lansoprazole, lédipasvir, levofloxacine, levomepromazine, levothyroxine, lincomycine, liothyronine sodique, lomefloxacine, lymécycline, méthylénecycline, méthylprednisolone, metopimazine, metoprolol, minocycline, moxifloxacine, nizatidine, norfloxacine, ofloxacine, oxomémeazine, oxytétracycline, pefloxacine, pénicillamine, phosphore, piperazine, pipotiazine, prednisolone, prednisone, proguanil, prométhazine, propericiazine, propranolol, raltégravir, ranitidine, rosuvastatine, roxadustat, sulpiride, tériflunomide, tétracycline, thyroxines, tigécycline, tiratricol, triamcinolone, ulipristal)

TOPIQUES GASTRO-INTESTINAUX, ANTIACIDES ET ADSORBANTS

Les topiques gastro-intestinaux, le charbon, le lanthane et les antiacides (sels d'aluminium, de calcium et de magnésium), associés ou non aux alginate, diminuent la résorption digestive de certains autres médicaments ingérés simultanément.

Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques ou antiacides à distance de tout autre médicament (plus de 2 heures, si possible).

(charbon active, charbon végétal officinal, crospovidone, diosmectite, gel d'hydroxyde d'aluminium et de carbonate de magnésium codéséchés, hydrotalcite, kaolin lourd, lanthane, magaldrate, magnésium (hydroxyde de), magnésium (trisilicate de), monmectite)

Absorption

Changement du PH gastrique/intestinal influence sur la solubilité et / ou de la dégradation du médicament 2 (avec IPP: 14 interactions notées)

Chélation : formation d'un complexe insolubles (ATB + ionmétallique) qui ne peuvent traverser la muqueuse intestinale
Ex : Tétracyclines + Fer ou Calcium

Fluoroquinolones + antiacides à base de Mg ou d'Al, sels de de fer, sels de calcium (RCP)...

Modification de la vidange gastrique et de la motilité Intestinale (metoclopramide plus COC)

Modification de la clairance présystémique : interaction avec le CYP 3A4 présent dans les entérocytes et / ou avec la glycoprotéine P (P-gp)

ANTISÉCRÉTOIRES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS

(esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, rabeprazole)

+ ATAZANAVIR

Diminution très importante des concentrations plasmatiques de l'atazanavir, avec risque d'échec thérapeutique.

Association DÉCONSEILLÉE

+ CYANOCOBALAMINE

Risque de carence en cyanocobalamine après traitement prolongé (quelques années), la réduction de l'acidité gastrique par ces médicaments pouvant diminuer l'absorption digestive de la vitamine B12.

A prendre en compte

+ HORMONES THYROÏDIENNES

Diminution probable de l'absorption des hormones thyroïdiennes, par augmentation du pH intra-gastrique par l'antisécrétoire.

Précaution d'emploi

Contrôle clinique et biologique régulier, avec augmentation éventuelle de la posologie des hormones thyroïdiennes.

+ INHIBITEURS DE TYROSINE KINASES MÉTABOLISÉS

Risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinases, en raison de son absorption pH-dépendante.

A prendre en compte

- sauf avec l'entrectinib, le fédératinib, l'imatinib, le tucatinib et le vandétanib

ABSORPTION

Digoxine et macrolides (augmentation de la digoxinémie) PE

+ MACROLIDES (SAUF SPIRAMYCINE)

Augmentation de la digoxinémie par augmentation de son absorption.

Précaution d'emploi

Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.

Sulfamides hypoglycémiants et clarithromycine, erythromycine (augmentation du risque d'hypoglycémie) PE

+ SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS

Risque d'hypoglycémie par augmentation des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique.

Précaution d'emploi

Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par la clarithromycine.

ERYTHROMYCINE

Voir aussi : inhibiteurs puissants du CYP3A4 - macrolides (sauf spiramycine) - substances susceptibles de donner des torsades de pointes - torsadogènes (sauf arsénieux, antiparasitaires, neuroleptiques, méthadone...)

+ AFATINIB

Augmentation des concentrations plasmatique d'afatinib par augmentation de son absorption par l'érythromycine.

Précaution d'emploi

Il est recommandé d'administrer l'érythromycine le plus à distance possible de l'afatinib, en respectant de préférence un intervalle de 6 heures ou de 12 heures par rapport à la prise d'afatinib

Clarithromycine et Linézolide (risque de majoration des effets indésirables du linézolide par augmentation de son absorption)

APEC

DISTRIBUTION

| Substances fortement liées aux protéines plasmatiques | |
|---|--|
| Antibiotiques | Autres médicaments |
| <ul style="list-style-type: none"> - Clindamycine - Doxycycline - Pénicillines - Sulfonamides | <ul style="list-style-type: none"> - Acenocoumarol - AINS - Antidiabétiques oraux : sulfonylurées, metformine - Methotrexate - Phenylbutazone - Phénytoïne - Theophylline |
| Cas particuliers : | |
| SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS | |
| (glibenclamide, gliclazide, glimepiride, glipizide) | |
| + CLARITHROMYCINE | |
| Risque d'hypoglycémie par augmentation des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique. | Précaution d'emploi Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par la clarithromycine. |
| + SULFAMÉTHOXAZOLE + TRIMÉTHOPRIME | |
| Rares survenues d'hypoglycémies, notamment chez le sujet âgé, dénutri ou insuffisant rénal. | A prendre en compte |

METABOLISME

Les réactions métaboliques ont lieu la majeure partie dans le foie, et sont catalysées par les iso enzymes CYP 1A2, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP 3A4/5.

Les interactions médicamenteuses sont étroitement liées à l'induction ou à l'inhibition de ces cytochromes

1A2

Principes actifs (substrats) :

- clozapine¹
- ropirinole
- méthadone¹
- théophylline¹
- caféine

Inhibiteurs :

- fluvoxamine
- énoxacine, ciprofloxacine

Inducteurs :

- tabac

2C8

Principes actifs (substrats) :

- paclitaxel
- répaglinide

Inhibiteurs :

- gemfibrozil
- clopidogrel
- triméthoprime

Inducteurs :

- millepertuis
- anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...)
- anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine²)

2C9

Principes actifs (substrats) :

- antivitamines K¹ (warfarine, acénocoumarol, fluidione)

Inhibiteurs :

- miconazole

Inducteurs :

- millepertuis
- anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...)
- anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine)

Source: ansm)

METABOLISME

2C19

- Principes actifs (substrats) :
 - phénytoïne¹
 - diazépam
- Inhibiteurs :
 - voriconazole
 - ticlopidine
- Inducteurs :
 - millepertuis
 - anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...)
 - anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, *griséofulvine*)

2D6

- Principes actifs (substrats) :
 - tamoxifène
 - métoprolol² dans l'insuffisance cardiaque
 - flécaïnide², propafénone²
- Inhibiteurs :
 - fluoxétine, paroxétine
 - divers (bupropion, quinidine, terbinafine, cinacalcet)
- Non inductible

3A4

- Principes actifs (substrats) :
 - rivaroxaban, apixaban
 - inhibiteurs de la tyrosine kinase
 - pimozide
 - immunosuppresseurs¹ (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, temsirolimus)
 - IPDE5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil)
 - ergotamine, dihydroergotamine²
amiodarone, disopyramide
 - midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone
simvastatine, atorvastatine
 - vinca-alcaloïdes cytotoxiques, ifosfamide
- Inhibiteurs :
 - inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir
 - cobicistat
 - antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole)
 - macrolides (érythromycine, clarithromycine, télichromycine, josamycine)
 - amiodarone
 - diltiazem, vérapamil
 - pamplemousse (jus ou fruit)
- Inducteurs :
 - millepertuis
 - anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...)
 - anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, *griséofulvine*)

| Classes de médicaments métabolisées par le CYP3A4 | Molécules métabolisées par le CYP3A4 |
|---|--|
| Benzodiazépines | Alprazolam, midazolam, diazépam, triazolam |
| Antiarythmiques | Amiodarone, quinidine, lidocaine |
| Inhibiteurs de l'HMG CoA-Réductase | simvastatine, lovastatine, atorvastatine |
| Antibiotiques | Erythromycine, clarythromycine, rifampicine, |
| Inhibiteurs calciques | Diltiazem, vérapamil, amlodipine, nifédipine, (bépridil) |
| Anticancéreux | Isofosfamide, imatinib, vinblastine, étoposide |
| antiviraux : Antiprotéases | Saquinavir, indinavir, nelfinavir, amprénavir |
| antiviraux : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse | Delavirdine, efavirenz |
| Hormones | Estradiol, éthynyl estradiol |
| immunosuppresseurs / immunomodulateurs | Ciclosporine, tacrolimus, rapamycine dexaméthasone, prednisolone |
| Opiacés | Ethylmorphine, méthadone |

Tableau I : Classes pharmacologiques et molécules métabolisées par le CYP3A4. N.B. Ce tableau n'est en rien limitatif ni pour les classes ni pour les molécules....

Exemple de médicaments éliminés (métabolisés) par le CYP3A4

Médicaments cardiovasculaires :

- Antiarythmiques : quinidine, lidocaïne, amiodarone
- Statines: simvastatine, atorvastatine
- Inhibiteurs calciques: nifedipine, nitrendipine, nimodipine, amlodipine, felodipine, verapamil, diltiazem
- lidocaïne

Autres médicaments :

- Anti-infectieux : amprenavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir, erythromycine, clarythromycine, griséofulvine, rifabutine
- Benzodiazépines : midazolam, triazolam
- Anti-histaminiques H1
- alfentanyl, sufentanyl
- corticoïdes, testostérone, gestodène, éthinyl-estradiol
- Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, prednisolone
- Anticancéreux : étoposide, ifosfamide, tamoxifen, vincristine, cyclophosphamide

Inhibiteurs du métabolisme dépendant du CYP3A4 à l'origine d'interactions médicamenteuses

Médicaments cardiovasculaires :

Verapamil, Diltiazem, Amiodarone

médicaments inhibiteurs puissants :

* **antibiotiques macrolides** : Erythromycine, josamycine, clarythromycine, télithromycine,

* **antiprotéases du VIH** : ritonavir, nelfinavir, amprenavir, indinavir,

* **antifongiques azolés** : ketoconazole, itraconazole, miconazole, fluconazole

fluoxétine, fluvoxamine

Divers : jus de pamplemousse

Augmentation toxicité

Tableau I : Médicaments éliminés par le CYP3A4 (colonne de gauche). Médicaments inhibant le CYP3A4 (colonne de droite). Les médicaments inhibant le CYP3A4 bloquent le métabolisme des médicaments de la colonne de gauche dont les concentrations circulantes vont s'élever.

Exemple de médicaments éliminés (métabolisés) par le CYP3A4

Médicaments cardiovasculaires

- Antiarythmiques : quinidine, lidocaine, amiodarone
- Statines: lovastatine, simvastatine, atorvastatine, cerivastatine
- Inhibiteurs calciques: nifedipine, nitrendipine, nimodipine, amlodipine, felodipine, verapamil, diltiazem

Autres médicaments

- Anti-infectieux : anti-protéases du VIH (amprenavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir,...), macrolides (erythromycine, clarythromycine, josamycine, télichromycine,...)
- Immunosuppresseurs : cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, prednisolone,
- Benzodiazépines : midazolam, triazolam,
- Anticancéreux : étoposide, ifosfamide, tamoxifen

Inducteurs du métabolisme dépendant du CYP3A4 à l'origine d'interactions médicamenteuses

Antiviraux

Efavirenz, Elvitravir, Etravirine

Anti-épileptiques

Carbamazepine, Phenobarbital, Phénytoïne, Topiramate, Felbamate, Oxcarbazépine

Divers

Pioglitazone, rifampicine, Bosentan, dexaméthasone, métamizole, (meprobamate) millepertuis (St. John's wort)

Diminution efficacité

Tableau I : Médicaments éliminés par le CYP3A4 (colonne de gauche). Médicaments induisant le CYP3A4 (colonne de droite). Les médicaments inducteurs sont des composés qui augmentent l'expression, c'est à dire la quantité de protéine hépatique (dans l'exemple du tableau le CYP3A4).

Plantes

À risque élevé d'interactions^a

Hydraste du Canada (*Hydrastis canadensis*)

inhibiteur

Il est fortement recommandé d'éviter de consommer ce produit en combinaison avec la plupart des médicaments (sous ordonnance ou non).

Millepertuis (*Hypericum perforatum*)

inducteur puissant de CYP3A4 et du transporteur P-gp

Peut diminuer l'efficacité de la cyclosporine (Sandimmune®), tacrolimus (Prograf®), warfarine (Coumadin®), inhibiteurs de protéases irinotécan (Camptosar®), théophylline, digoxine, venlafaxine (Effexor®) et les contraceptifs oraux. Éviter de consommer ce produit en combinaison avec des médicaments (sous ordonnance ou non).

a Risques d'interactions basés sur des études chez l'homme sur les principales enzymes du cytochrome P450 (c.-à-d. CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4), le transporteur glycoprotéine P (P-gp) et l'enzyme diphosphate-glucuronyltransférase (UGT). Chaque supplément à base de plante a été évalué pour la plupart des enzymes et transporteurs énumérés.

PAMPLEMOUSSE (JUS ET FRUIT)

inhibiteur

Le jus de pamplemousse peut augmenter la biodisponibilité de quelques médicaments, notamment certains immunosuppresseurs (cyclosporine, tacrolimus, sirolimus), les dihydropyridines, certaines statines et le cisapride. Les conséquences cliniques de ces interactions sont variables et dépendent de nombreux facteurs comme la susceptibilité individuelle du patient, la nature ainsi que la quantité de jus de pamplemousse consommé, la simultanéité des prises, qui agit comme un facteur favorisante, et la marge thérapeutique du médicament associé. En conséquence, il est recommandé de déconseiller au patient la consommation de jus de pamplemousse en cas de traitements par ces médicaments, surtout s'il s'agit de simvastatine, dont les concentrations peuvent être considérablement augmentées.

(anpu)

En revanche, il n'a pas été montré d'interaction cliniquement significative entre pamplemousse et pilule contraceptive ou avec les antibiotiques (<https://www.rfcrpv.fr/interactions-entre-medicaments-pamplemousse/>)

Quelles conséquences?

Macrolides Inhibiteurs puissants :

- CI : domperidone, dronedarone, eplerenone, ivrabadine, simvastatine, ticagrelor,, pimozide, quétiapine, ranolazine
- AD : médicaments à marge thérapeutique étroite (immuno-suppresseurs: ciclosporine, tacrolimus *et al*, ...), apixaban, rivaroxaban, oxycodone, alfuzosine, silodosine, tamsulosine, inhibiteurs de la tyrosine kinase métabolisés

Autres IAM Macrolides sauf spiramycine:

AD avec alcaloïdes ergot de seigle dopaminergiques :
bromocriptine, cabergoline, lisuride

CI alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (DHE/E) , colchicine

À noter :

IAM avec josamycine : CI Ivabradine , Pimozide, AD tacrolimus

Carbamazépine, buspirone et théophylline avec érythromycine : AD

Autres IAM:

CI : asso inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) et Acide fusidique (inhibiteur du CYP 3A4): risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants)
à type de rhabdomyolyse

AD : phénytoïne et SMX Bactrim : inhibition du métabolisme et hausse des concentrations de phénytoïne et risque de toxicité

(AD association déconseillée, CI Contre indication, PE précaution d'emploi)

Colchicine

Associations contre-indiquées

(Voir rubrique 4.3)

+ **Macrolides** (telithromycine, azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine).

Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales. Il a été rapporté que l'administration concomitante de macrolides avec un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) tel que la colchicine entraîne une augmentation du niveau sérique de la colchicine.

+ **Pristinamycine**

Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

Associations déconseillées

(Voir rubrique 4.4)

+ **Ciclosporine**

Risque d'addition des effets indésirables neuromusculaires et augmentation de la toxicité de la colchicine avec risque de surdosage par inhibition de son élimination par la ciclosporine, notamment en cas d'insuffisance rénale préexistante.

+ **Vérapamil**

Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil.

+ **Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir**

Augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.

+ **Telaprevir**

Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par diminution de son métabolisme, en particulier chez l'insuffisant rénal et hépatique.

+ **Inhibiteurs puissants du CYP3A4**

Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par l'inhibiteur.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Antivitamines K**

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la colchicine et 8 jours après son arrêt.

+ **Inhibiteurs de l'HMGCoA réductase** (atorvastatine, fluvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine)

Risque de majoration des effets indésirables musculaires de ces substances, et notamment de rhabdomyolyse. Surveillance clinique et biologique, notamment au début de l'association.



Alcool: Les conséquences indésirables d'une association Alcool-Médicament peuvent s'expliquer par différents mécanismes.

I/ Addition d'effets indésirables de l'alcool à ceux des médicaments :

L'alcool a un effet **sédatif** qui va majorer la dépression du système nerveux central en cas d'association à des médicaments type psychotropes, opioïdes, myorelaxants, antihistaminiques, etc.

Une majoration des effets indésirables **digestifs** (ulcération, hémorragies) est attendue en cas d'association avec les antiinflammatoires non stéroïdiens, y compris l'aspirine.

L'alcool possède un effet **hypoglycémiant** par augmentation de la sensibilité à l'insuline, et majore donc le risque d'hypoglycémie chez les patients traités par insuline ou médicaments hypoglycémiants.

La prise de dérivés **amphétaminiques** et d'**alcool** peut potentialiser le risque d'effets indésirables cardiovasculaires (tachycardie, infarctus du myocarde) par **une augmentation du débit cardiaque** et une consommation accrue en oxygène du myocarde.

Piège de l'hypoglycémie post intoxication aiguë

L'alcool peut faire monter le taux de sucre (hyperglycémie) si la boisson consommée contient beaucoup de glucides.

L'alcool peut aussi faire baisser le taux de sucre (hypoglycémie), parce qu'il empêche le foie de produire du sucre quand les aliments n'en fournissent pas suffisamment. Ce phénomène risque de se produire si l'alcool est consommé seul, en apéritif par exemple. Les personnes vivant avec le diabète qui prennent de l'insuline ou des médicaments sécrétagogues de l'insuline* sont particulièrement à risque d'hypoglycémie.

* Sécrétagogues de l'insuline : gliclazide (Diamicon^{MD} et Diamicon MR^{MD}), glimépiride (Amaryl^{MD}), glyburide (Diabeta^{MD}), répaglinide (GlucosNorm^{MD}).

Attention!

- L'hypoglycémie peut même survenir jusqu'**à 24 heures plus tard!**
- **Le glucagon ne pourra pas corriger une hypoglycémie** causée par une prise d'alcool excessive.
- Les symptômes de l'hypoglycémie peuvent ressembler aux **symptômes d'ivresse**.

2/ Impact de l'alcool sur la pharmacocinétique des médicaments.

De nombreuses associations Alcool-Médicaments peuvent avoir un impact sur la pharmacocinétique des médicaments, en augmentant ou diminuant un ou plusieurs paramètres, tels que la concentration plasmatique maximale (C_{max}), le temps pour obtenir ce pic plasmatique (T_{max}) ou encore la demi-vie d'élimination (T_{1/2}).

Les effets varient en fonction de la consommation d'alcool (aiguë ou chronique). En effet, l'alcool a un effet inhibiteur des cytochromes (CYP), notamment CYP2E1 et CYP2C9, en cas de consommation occasionnelle. Inversement, il a un effet inducteur en cas de consommation chronique. Ainsi, par exemple, l'impact sur la warfarine d'une consommation aiguë d'alcool majore l'effet anticoagulant de la warfarine alors qu'une consommation chronique a tendance à diminuer son efficacité anticoagulante.

Un autre exemple significatif est celui du paracétamol qui, métabolisé par le CYP2E1, donne un métabolite hépatotoxique (le NAPQI). La consommation chronique d'alcool a un double rôle délétère : d'une part elle augmente l'activité du CYP2E1 et conduit à la formation accrue du métabolite toxique, et d'autre part, elle diminue le stock en glutathion, voie de détoxification du NAPQI, ce qui potentialise à nouveau la toxicité hépatique.

L'alcool à forte dose peut retarder la vidange gastrique et ainsi diminuer la biodisponibilité de certains médicaments.

ANTABUSE (RÉACTION)

Les médicaments provoquant une réaction antabuse avec l'alcool sont nombreux, et leur association avec l'alcool est déconseillée.

(cefamandole, disulfirame, glibenclamide, glipizide, griseofulvine, ketoconazole, metronidazole, ornidazole, procarbazine, secnidazole, tenonitroazole, tinidazole)

+ ALCOOL (BOISSON OU EXCIPIENT)

Effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie).

Association DECONSEILLÉE

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Tenir compte de l'élimination complète des médicaments en se référant à leur demi-vie avant la reprise de boissons alcoolisées ou du médicament contenant de l'alcool.

Effet <0 puis >0 puis <0

- + prokynétiques qui augmentent absorption alcool
- + anticholinergiques qui retardent absorption en bloquant ouverture pylore

Élimination

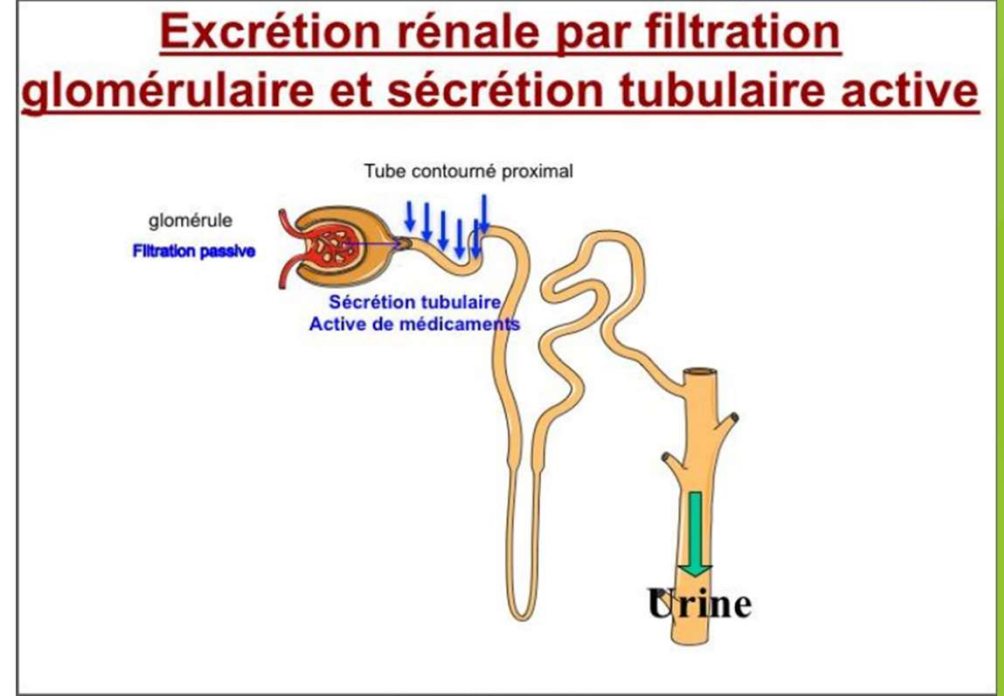
Des interactions médicamenteuses peuvent modifier l'élimination rénale.

Les principaux mécanismes responsables sont :


Filtration glomérulaire : déplacement de la liaison protéique \uparrow de la fraction libre du médicament et donc \uparrow de la filtration glomérulaire


Sécrétion tubulaire : compétition au niveau du transporteur rénal

Réabsorption tubulaire et modification du pH urinaire



ETABLISSEMENTS DE SANTE : GPR DEVIENT PAYANT , Cliquez pour souscrire



Estimation fonction rénale 



Adaptation posologique 



Toxicité rénale 



Webinars 



Ressources scientifiques 



Tous les articles 

Nos parrainages



Articles à la une

Warnings NephroTOX 2023

[Lire l'article](#)



Rédaction d'un Case Report chez le patient dialysé : conseils de GPR

[Lire l'article](#)



Les inscriptions aux SUN 2024 sont ouvertes !

[Lire l'article](#)



MEDICAMENT, SEXE ET GENRE

[Lire l'article](#)



Warnings NephroTOX 2022-2023

[Lire l'article](#)



Estimation du DFG : quoi de neuf ?

[Lire l'article](#)



1



Lithium

Marge thérapeutique étroite
Suivi bio

Plusieurs situations sont susceptibles d'entraîner un surdosage en raison du risque de réabsorption tubulaire :

- les régimes désodés et de façon générale toutes déplétions hydrosodées (sujet âgé notamment en période de forte chaleur)
- l'insuffisance rénale. En cas d'apparition d'une insuffisance rénale, le contrôle de la lithiémie et de la créatinine plasmatique avec calcul de la clairance de la créatinine devra être plus fréquent. En cas d'aggravation rapide et/ou d'une clairance de la créatinine ≤ 40 ml/min, l'arrêt du lithium doit être envisagé après concertation entre le psychiatre et le néphrologue.
- l'association avec les médicaments pouvant entraîner des variations des concentrations plasmatiques ou des effets secondaires neuropsychiques (*Cf.* tableau ci-dessous). (diminution de l'excrétion rénale du lithium)

| Médicament en cause | Risque | Commentaires |
|---|--|---|
| AINS Diurétiques Antagoniste de l'angiotensine IEC | Augmentation de la lithiémie avec risque de surdosage | Association déconseillée : si prise ne peut être évitée, surveillance de la lithiémie stricte et adaptation posologique |
| Antidépresseurs sérotoninergiques, tramadol, triptans, linézolide | Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique | Précaution d'emploi : surveillance clinique régulière |
| Carbamazépine | Neurotoxicité : troubles cérébelleux, confusion, somnolence | Association déconseillée |
| Clozapine | Risque de troubles neuropsychique (myoclonies, désorientation, tremblements) | Précaution d'emploi : surveillance clinique régulière |
| Methylodopa | Augmentation de la lithiémie avec risque de surdosage | Précaution d'emploi : surveillance clinique et adaptation posologique |

Lithium

Associations déconseillées

+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : azilsartan, candesartan, cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan

Augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Si l'usage d'un antagoniste de l'angiotensine II est indispensable, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.) et, par extrapolation, tous les A.I.N.S. incluant les inhibiteurs de la Cox-2, sauf les salicylés (voie générale)

Augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithiémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.

+ Carbamazépine

Risque de neurotoxicité se manifestant par des troubles cérébelleux, confusion, somnolence, ataxie. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement par le lithium.

+ Diurétiques de l'anse et diurétiques thiazidiques et apparentés

Augmentation de la lithiémie avec signes de surdosage en lithium, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie du lithium.

+ Autres médicaments modifiant l'équilibre hydro-électrolytique tels que les corticostéroïdes

Augmentation de la lithiémie (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie de lithium.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de convention (IEC)

Augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Si l'usage d'un IEC est indispensable, surveillance stricte de la lithiémie et adaptation de la posologie du lithium.

Lithium

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Calcitonine

Risque de baisse de l'efficacité du lithium par augmentation de son élimination rénale par la calcitonine. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ Mannitol, glycérol, acétazolamide

Diminution de la lithiémie avec risque de baisse de l'efficacité thérapeutique. Surveillance stricte de la lithiémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.

+ Théophylline

Diminution de la lithiémie avec risque de baisse de l'efficacité thérapeutique. Surveillance stricte de la lithiémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.

+ Topiramate (pour des doses de topiramate \geq 200 mg/j)

Augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec signes de surdosage en lithium.

Surveillance clinique et biologique. Adaptation de la posologie du lithium.

+ Bicarbonate de sodium, chlorure de sodium

Risque de baisse de l'efficacité du lithium par augmentation de son élimination rénale par les sels de sodium. Eviter les surcharges sodées et tenir compte de la présence de sodium dans certains médicaments comme les antiacides.

+ Neuroleptiques

Risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un **syndrome malin** des neuroleptiques pouvant être fatal ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ Méthylidopa

Augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec signes de surdosage en lithium.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie du lithium.

+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : citalopram, dapoxetine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique*.

Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés)

Augmentation de la lithiémie avec signes de surdosage en lithium, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Surveillance stricte de la lithiémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.

+ Métronidazole

Augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques, avec signes de surdosage en lithium. Surveillance stricte de la lithiémie et adaptation éventuelle de la posologie du lithium.

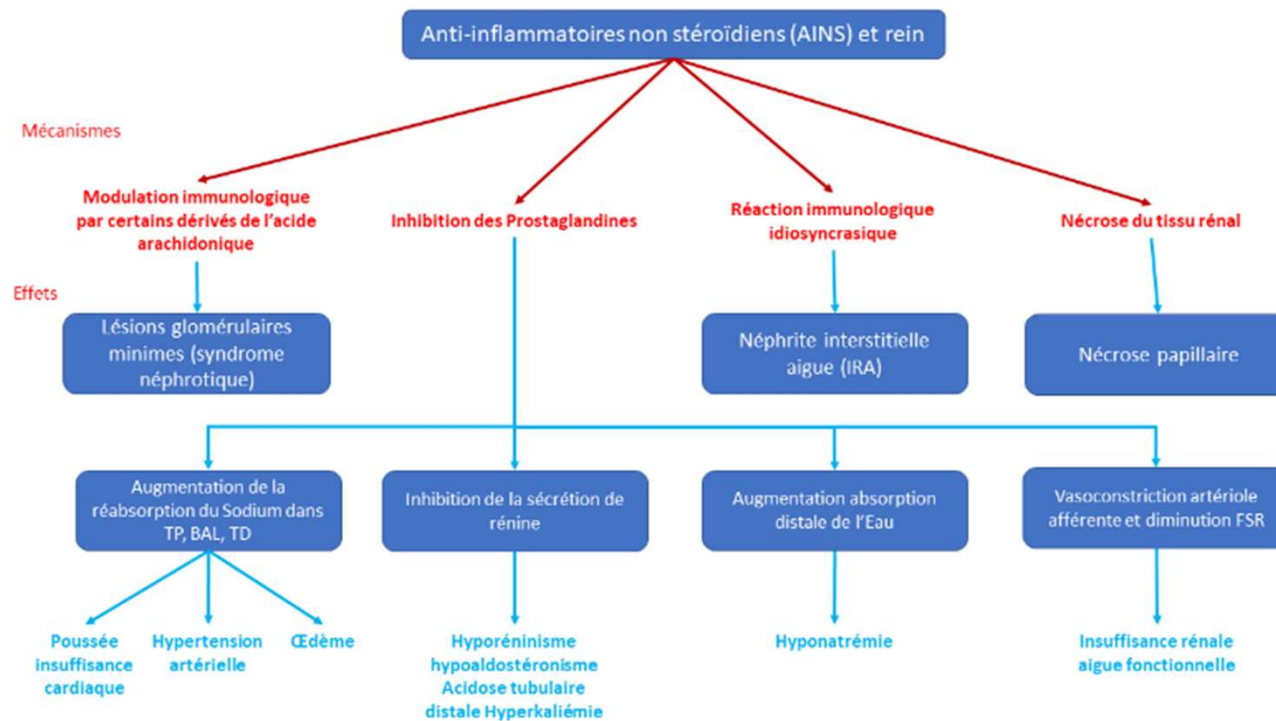
Associations à prendre en compte

+ Caféine

En cas d'arrêt brutal de la consommation de café ou médicaments contenant de la caféine, risque d'augmentation de la lithiémie.

+ Orlistat

Risque d'échec thérapeutique en cas de traitement par orlistat.



HYPERKALIÉMIANTS

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémisants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.

(aceclofenac, acide mefenamique, acide niflumique, acide tiaprofenique, alminoprofène, amiloride, azilsartan, benazepril, candesartan cilexetil, canrenoate de potassium, captopril, celecoxib, ciclosporine, cilazapril, dalteparine sodique, danaparotide sodique, dexketoprofène trometamol, diclofenac, drospirone, enalapril, enoxaparine, eplerenone, eprosartan, etodolac, fenoprofène, flurbiprofène, fondaparinux, fosinopril, heparine calcique, heparine sodique, ibuprofène, indométacine, irbesartan, ketoprofène, lisinopril, losartan, meloxicam, moexipril, morniflumate, nabumétone, nadroparine calcique, naproxène, nimesulide, olmesartan, parecoxib, péndopril, piroxicam, piroxicam-betadex, potassium, quinapril, ramipril, reviparine, rofecoxib, spironolactone, sulindac, tacrolimus, telmisartan, tenoxicam, tinzaparine, trandolapril, triamterène, triméthoprime, valsartan, zofenopril)

A combien de patients faut-il donner un AINS pour observer une insuffisance rénale aiguë ?

une étude cas (2226) témoins (21206)

Pour les cas (IRA), la mortalité à 30 jours pour ceux qui sont hospitalisés est de 20% contre 3% pour les contrôles

Of those developing AKI in this study, more than half (58.6%) were hospitalized as an emergency within 7 days, and 13.9% died within 30 days (13 and 49 times more than controls, respectively)

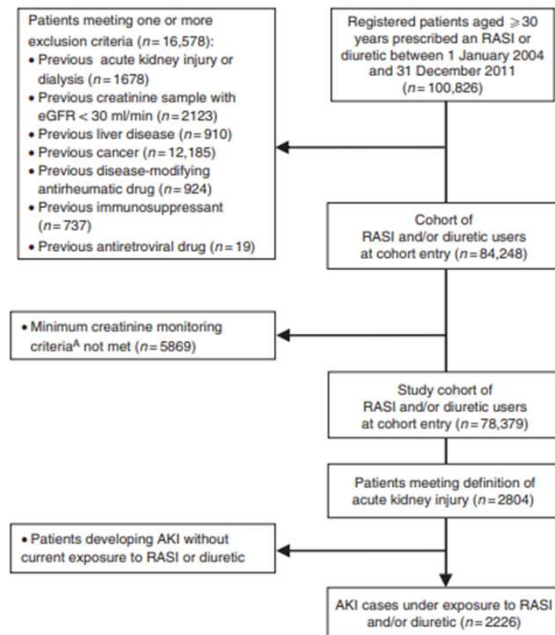


Figure 1 | Flow chart of the study. eGFR, estimated glomerular filtration rate; RASI, renin-angiotensin system inhibitor; A, at least one creatinine sample during follow-up and at least one further sample (at least 7 days apart) during follow-up or within a year before cohort entry.

<http://www.kidney-international.org>

© 2015 International Society of Nephrology

clinical investigation

Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury

Tobias Dreischulte^{1,2}, Daniel R. Morales¹, Samira Bell¹ and Bruce Guthrie¹

Table 4 | Stratum-specific current use of NSAIDs and associated risk of AKI among users of renin-angiotensin system inhibitors and/or diuretics

| Exposure | | Controls (%), n = 21,206 | Cases (%), n = 2226 | RR crude ^a | RR adjusted ^{a,b} | NNH/year |
|---|--------------|--------------------------|---------------------|-----------------------|----------------------------|----------|
| Background treatment | NSAID | | | | | |
| <i>Overall</i> | | | | | | |
| Any RASI or diuretic | No | 19,461 (91.8) | 1952 (87.7) | 1.59** | 1.66** | 237 |
| | Yes | 1745 (8.2) | 274 (12.3) | (1.38, 1.82) | (1.40, 1.97) | |
| <i>Stratification by single/combined use of RASI/diuretic</i> | | | | | | |
| RASI only | No | 5803 (92.6) | 559 (88.9) | 1.58** | 1.60** | 347 |
| | Yes | 462 (7.4) | 70 (11.1) | (1.21, 2.06) | (1.18, 2.17) | |
| Diuretic only | No | 3774 (89.5) | 390 (84.0) | 1.69** | 1.64** | 340 |
| | Yes | 441 (10.5) | 74 (16.0) | (1.28, 2.21) | (1.17, 2.29) | |
| RASI plus diuretic | No | 9884 (92.1) | 1004 (88.5) | 1.54** | 1.64** | 158 |
| | Yes | 842 (7.9) | 130 (11.5) | (1.26, 1.87) | (1.25, 2.14) | |
| <i>Stratification by diuretic regimen</i> | | | | | | |
| Thiazide alone ^c | No | 5866 (91.3) | 541 (83.4) | 2.10** | 1.97** | 258 |
| | Yes | 559 (8.7) | 108 (16.6) | (1.68, 2.63) | (1.49, 2.61) | |
| Loop diuretic without aldosterone antagonist ^d | No | 5886 (90.8) | 605 (89.1) | 1.20 | 1.18 | 431 |
| | Yes | 597 (9.2) | 74 (10.9) | (0.93, 1.55) | (0.83, 1.66) | |
| Loop diuretic plus aldosterone antagonist ^d | No | 1575 (93.9) | 199 (93.0) | 1.24 | 3.98* | 10 |
| | Yes | 102 (6.1) | 15 (7.0) | (0.68, 2.24) | (1.20, 13.2) | |
| <i>Stratification by renal function</i> | | | | | | |
| Any RASI or diuretic and eGFR ≥ 60 ml/min | No | 18 050 (91.9) | 1 128 (87.0) | 1.76** | 1.60** | 309 |
| | Yes | 1598 (8.1) | 168 (13.0) | (1.43, 2.10) | (1.31, 1.95) | |
| Any RASI or diuretic and eGFR 30–59 ml/min | No | 1 411 (90.6) | 824 (88.6) | 0.86 | 2.51* | 75 |
| | Yes | 147 (9.4) | 106 (11.4) | (0.53, 1.38) | (1.09, 5.78) | |
| <i>Stratification by age</i> | | | | | | |
| Any RASI or diuretic and aged < 60 years | No | 4074 (89.7) | 335 (84.8) | 1.53* | 1.34 | 684 |
| | Yes | 467 (10.3) | 60 (15.2) | (1.05, 2.24) | (0.86, 2.07) | |
| Any RASI or diuretic and aged 60–74 years | No | 8398 (90.5) | 782 (85.9) | 1.52** | 1.41* | 413 |
| | Yes | 877 (9.5) | 128 (14.1) | (1.21, 1.90) | (1.07, 1.87) | |
| Any RASI or diuretic and aged 75 years or older | No | 6989 (94.6) | 835 (90.7) | 2.04** | 2.64** | 68 |
| | Yes | 401 (5.4) | 86 (9.3) | (1.54, 2.71) | (1.50, 4.64) | |

Abbreviations: AKI, acute kidney injury; eGFR, estimated glomerular filtration rate; NNH, number needed to harm; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; RASI, renin-angiotensin system inhibitor; RR, rate ratio.

*P-value < 0.05; **P-value < 0.01.

^aNo NSAID exposure served as the reference; cases and controls matched on calendar year of cohort entry, follow-up duration at index date, prevalent user status, renal monitoring pattern, and background treatment with RASIs and/or diuretic, with diuretics stratified as thiazide alone, loop diuretic without aldosterone antagonist, loop diuretic plus aldosterone antagonist, and 'other'.

^bAdjusted for age at index date, baseline renal function at index date, and those potential confounders listed in Table 2 that were significantly associated with AKI in the multivariate model (at P < 0.05 level) or altered the rate ratio for NSAID exposure by ≥ 10%.

^cExcludes patients treated with loop diuretics or aldosterone antagonists.

^dIncludes patients also treated with thiazide diuretics.

+ metformine
+ diarrhée
+ déshydratation

Autres interactions au niveau rénal

METHOTREXATE

Voir aussi : cytotoxiques - médicaments néphrotoxiques

20

+ PÉNICILLINES

Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate : inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines.

Association **DECONSEILLÉE**

+ CIPROFLOXACINE

Augmentation de la toxicité du méthotrexate par inhibition de sa sécrétion tubulaire rénale par la ciprofloxacine.

Association **DECONSEILLÉE**

+ TRIMETHOPRIME

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de son excrétion rénale ainsi qu'inhibition de la dihydrofolate réductase).

CONTRE-INDICATION

+ TÉDIZOLIDE

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du méthotrexate, par augmentation de son absorption avec le tédizolide administré par voie orale, ou par diminution de son élimination avec le tédizolide administré par voie IV.

Association **DECONSEILLÉE**

MÉDICAMENTS NÉPHROTOXIQUES

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale.

Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux (tels les "ciclovirs" ou le foscarnet), la pentamidine, la ciclosporine ou le tacrolimus.

(aciclovir, acide amidotrizoïque, acide clodronique, acide ioxaglique, acide ioxitalamique, adefovir, amikacine, amphotéricine b, carboplatine, ciclosporine, cisplatine, colistine, foscarnet, ganciclovir, gentamicine, ifosfamide, iobitridol, iodixanol, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopromide, ioversol, isepamicine, méthotrexate, netilmicine, oxaliplatine, pentamidine, spectinomycine, streptomycine, streptozocine, tacrolimus, teicoplanine, tenofovir disoproxil, tobramycine, valaciclovir, valganciclovir, vancomycine)

METHOTREXATE

Voir aussi : cytotoxiques - médicaments néphrotoxiques

+ ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique).

CI - PE

Avec le méthotrexate utilisé à des doses > 20 mg/semaine :
 - contre-indication avec l'acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires
 - précaution d'emploi avec des doses antiagrégantes plaquettaires d'acide acétylsalicylique. Contrôle hebdomadaire de l'héogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

Avec le méthotrexate utilisé à des doses =< 20 mg/semaine :
 - précaution d'emploi avec l'acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires. Contrôle hebdomadaire de l'héogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

Compétition au niveau du transporteur (P-gp) (un des transporteurs les plus importants impliqués dans la biodisponibilité de xénobiotiques chez l'homme. Elle limite l'absorption des médicaments à partir du tractus gastrointestinal, en favorise l'élimination dans l'urine et la bile, mais participe aussi à un rôle de barrière protectrice pour le SNC et le fœtus)

CI Pristinamycine (inhibiteur) + Colchicine (substrat) : ↑ des effets indésirables pouvant être potentiellement fatals



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Juin 2022

Intoxications graves à la colchicine (Colchicine Opocalcium 1 mg et Colchimax) : rappel des règles de bon usage

NOUVEAU SCHEMA POSOLOGIQUE

| ACCES AIGU DE GOUTTE | |
|---|--|
| Jour 1 : Initier la colchicine le plus rapidement possible Dose de charge 1 mg Suivie d'une heure plus tard de 0,5 mg | A partir du jour 2 : 0,5 mg 2 à 3 fois par jour* |

* en fonction de l'évolution de la pathologie et de la survenue éventuelle de signes d'intolérance.

| PROPHYLAXIE DES ACCES AIGUS DE GOUTTE CHEZ LE GOUTTEUX CHRONIQUE NOTAMMENT LORS DE L'INSTAURATION DU TRAITEMENT HYPO-URICEMIAANT : | | |
|--|--|--|
| <u>Patients sans insuffisance rénale et/ou hépatique</u> 0,5 mg à 1 mg par jour* | <u>Patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique légère à modérée</u> Commencer à 0,5 mg par jour | <u>En cas d'effet indésirable et d'insuffisance rénale modérée :</u> Réduire la posologie à 0,5 mg 1 jour sur 2 |

* en fonction de l'évolution de la pathologie et de la survenue éventuelle de signes d'intolérance.

AD Ciclosporine, kétoconazole, érythromycine, clarithromycine, vérapamil, dronédarone et amiodarone (inhibiteurs) et Fidaxomicine (substrat): ↑ la Cmax et l'ASC de la fidaxomicine respectivement de 4 et 2 fois, et la Cmax et l'ASC du métabolite actif principal OP-1118 respectivement de 9,5 et 4 fois

PE Clarithromycine (inhibiteur) et digoxine (substrat) :
 ↑ concentrations plasmatiques de la digoxine

Colchimax: composition

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE ↗

| | |
|----------------------------------|---------|
| Méthylsulfate de tiémonium | 50,0 mg |
| Poudre d'opium | 12,5 mg |
| Colchicine cristallisée | 1,0 mg |

Pour un comprimé sécable.

- L'association colchicine + poudre d'opium + tiémonium dans la spécialité Colchimax[°], a une balance bénéfices-risques défavorable, notamment dans la crise de goutte et la péricardite aiguë, en raison de la présence de la poudre d'opium et du tiémonium, qui masquent les diarrhées, un des premiers signes de surdose parfois mortelle de la colchicine

| | Mécanisme(s) | Exemples de médicaments responsables | Conséquences |
|------------------------|--|---|--|
| Absorption intestinale | Ralentisseurs du transit intestinal | Anti-émétiques ou anti-diarrhéiques (métoclopramide, loperamide) | Augmentation de F, AUC, Cmax, demi-vie inchangée. Toxicité accrue |
| | Elévation du pH intestinal et diminution de la fraction non ionisée des acides faibles | oméprazole | Diminution de F, AUC, Cmax, demi-vie inchangée Inefficacité |
| | Barrière physique gastro-duodénale | Pansements gastriques | Diminution de F, AUC, Cmax, demi-vie inchangée Inefficacité |
| | Inhibition d'un transporteur d'efflux (lien cours G17-5) | Inhibiteurs de P-glycoprotéine (quinidine, ritonavir) | Augmentation de F, AUC, Cmax, demi-vie inchangée Toxicité accrue |
| | Inhibition du métabolisme intestinal des médicaments | Inhibiteurs CYP3A4 (clarythromycine) | Augmentation de F, AUC, Cmax, demi-vie inchangée Toxicité accrue |
| Diffusion | Inhibition (ou induction) de transporteurs (BHE) | Inhibiteurs de P-glycoprotéine (quinidine, ritonavir) | Augmentation des concentrations dans un organe (cerveau) |
| | | | Toxicité accrue Efficacité accrue (anticancéreux, antirétroviraux) |
| Métabolisme | Inhibition (lien cours G17-2) ou induction (lien cours G17-3) du métabolisme hépatique | Inhibiteurs (lien cours G17-2) ou inducteurs (lien cours G17-3) de CYP ou autres enzymes hépatiques | Diminution (inducteurs) ou augmentation (inhibiteurs) AUC, Cmax et demi-vie Toxicité accrue |
| Excrétion | Inhibition de sécrétion rénale ou biliaire | Inhibiteurs de transporteurs d'efflux ou d'influx tubulaires rénaux ou hépatocytaires | Augmentation AUC, Cmax et demi-vie Toxicité accrue |

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques

F : biodisponibilité orale ; AUC : Aire sous la courbe des concentration plasmatiques d'un médicament en fonction du temps ; Cmax : concentration plasmatique maximale ; CYP3A4 : cytochrome P450 3A4 ; BHE : barrière hémato encéphalique

IAM Pharmacodynamiques

Origines et mécanismes

Antagoniste: l'effet d'un médicament est diminué ou supprimé lors de l'administration du second médicament. Cette situation est donc néfaste

Synergique: la somme des effets des deux médicaments est supérieure à leur simple addition.

Additive : situation peut être bénéfique (efficacité additionnée) ou dangereuse (addition des effets indésirables)

Pas de modification des concentrations

Mécanismes : agissent sur la même cible et/ou même fonction physiologique

-Interaction au niveau d'un même système, sur lequel les deux médicaments peuvent exercer des effets identiques ou opposés

-Interaction au niveau d'une même cible cellulaire, sur laquelle les deux médicaments peuvent exercer des effets identiques ou opposés

-Interaction par action au niveau de deux systèmes distincts, régulant le même effet

Associations néfastes

Risque de torsades de pointe

Risque de diminution du seuil épileptogène

Hyperkaliémiants

Immunosuppression (vaccins...)

Néphrotoxicité

Ototoxicité

Hémato toxicité

Syndrome sérotoninergique

Sédation

Autres



Risque de diminution du seuil épileptogène

MÉDICAMENTS ABAISSANT LE SEUIL ÉPILEPTOGÈNE

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, les fluoroquinolones, le bupropion, le tramadol.

(alimemazine, amitriptyline, amoxapine, bupropion, camphre, chloroquine, chlorpromazine, cineole, ciprofloxacine, citalopram, clomipramine, cyamemazine, dosulepine, doxepine, droperidol, enoxacine, escitalopram, eucalyptus, eugenol, fampridines, fluoxetine, fluphenazine, fluvoxamine, haloperidol, imipramine, levofloxacine, levomenthol, levomepromazine, lomefloxacine, maprotiline, méfloquine, menthe, menthol racémique, moxifloxacine, niaouli, norfloxacine, ofloxacine, oxomemazine, paroxetine, pefloxacine, penfluridol, pimozide, pipamperone, pipotiazine, promethazine, propericiazine, sertraline, terpine, terpineol, terpinol, thymol, tramadol, trimipramine)

+ AUTRES MÉDICAMENTS ABAISSANT LE SEUIL ÉPILEPTOGÈNE

Risque accru de convulsions.

A prendre en compte

Néphrotoxicité

MÉDICAMENTS NÉPHROTOXIQUES

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale.

Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux (tels les "ciclovirs" ou le foscarnet), la pentamidine, la ciclosporine ou le tacrolimus.

(aciclovir, acide amidotrizoïque, acide clodronique, acide ioxaglique, acide ioxitalamique, adefovir, amikacine, amphotéricine b, carboplatine, ciclosporine, cisplatine, colistine, foscarnet, ganciclovir, gentamicine, ifosfamide, iobitridol, iodixanol, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopromide, ioversol, isepamicine, méthotrexate, netilmicine, oxaliplatine, pentamidine, spectinomycine, streptomycine, streptozocine, tacrolimus, teicoplanine, tenofovir disoproxil, tobramycine, valaciclovir, valganciclovir, vancomycine)

+ AUTRES MÉDICAMENTS NÉPHROTOXIQUES

Risque de majoration de la néphrotoxicité.

A prendre en compte

Il existe des interactions CI, déconseillées mais ce sont des cas particuliers (Ataluren ou hôpital)

Ototoxicité

MÉDICAMENTS OTOTOXIQUES

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une ototoxicité augmente le risque d'atteinte cochléo-vestibulaire. Si une telle association est nécessaire, il convient de renforcer la surveillance de la fonction auditive.

Les médicaments concernés sont, notamment, les glycopeptides tels que vancomycine et teicoplanine, les aminosides, les organoplatines et les diurétiques de l'anse.

(amikacine, bumétanide, carboplatine, cisplatine, furosemide, gentamicine, isépanamicine, netilmicine, oxaliplatine, piretanide, streptomycine, teicoplanine, tobramycine, vancomycine, vinblastine, vincristine, vindesine, vinflunine, vinorelbine)

+ AUTRES MÉDICAMENTS OTOTOXIQUES

Majoration de l'ototoxicité.

A prendre en compte

Atteintes musculaires

MÉDICAMENTS À L'ORIGINE D'ATTEINTES MUSCULAIRES

Certains médicaments présentent une toxicité musculaire qui peut conjuguer des crampes, une faiblesse, des douleurs parfois intenses (myalgies), voire la destruction des fibres du muscle strié (rhabdomyolyse), avec atteinte du rein puis d'autres organes engageant le pronostic vital. L'association de plusieurs médicaments ayant ce potentiel majore ce risque. Le dosage des CPK est impératif en cas de signes cliniques évocateurs.

(atorvastatine, bezafibrate, ciclosporine, ciprofibrate, colchicine, daptomycine, dasatinib, ezetimibe, fenofibrate, fluvastatine, gemfibrozil, imatinib, lenalidomide, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine)

+ AUTRES MÉDICAMENTS À L'ORIGINE D'ATTEINTES MUSCULAIRES

Risque de majoration des effets indésirables musculaires.

A prendre en compte

Anticholinergiques

Les effets anticholinergiques : la majorité des syndromes d'iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée.

des effets périphériques (bouche sèche, rétention urinaire, glaucome AF et constipation),

des effets centraux tels que syndrome confusionnel avec risque aigu de chute et des troubles cognitifs (trouble de l'attention, diminution de la mémoire de travail, altération de la vigilance).

Tous ces effets indésirables peuvent conduire à une perte d'autonomie

BIP Occitanie 2021 28(4): 80 - 106

Médicaments anticholinergiques chez le sujet âgé : Les bons réflexes de prescription



Introduction

Les médicaments ayant un effet anticholinergique sont utilisés pour traiter **diverses pathologies**, comme la dépression, certaines allergies, la maladie de Parkinson, des troubles du comportement ou encore des maladies broncho-pulmonaires. Ces médicaments anticholinergiques (MAC) sont responsables de **nombreux effets indésirables** pouvant rendre difficile le **diagnostic d'une toxicité** liée à ces médicaments. Ils font également partie des **médicaments potentiellement inappropriés** chez le sujet âgé.

Charge anticholinergique d'une prescription ¹

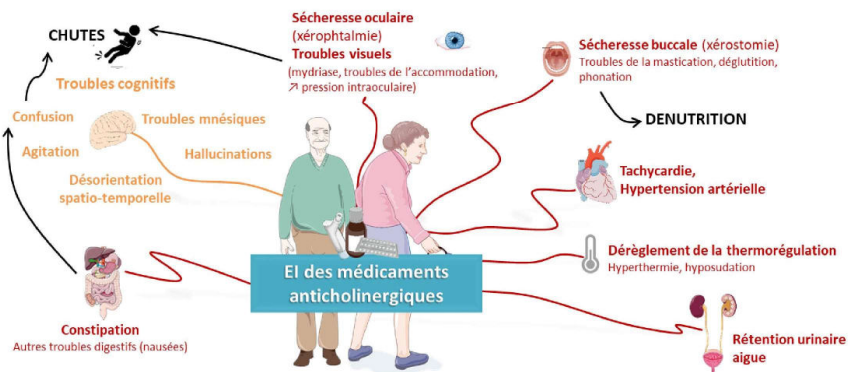
Cumul des effets de **plusieurs** molécules capables d'entraîner des effets anticholinergiques.

La capacité d'une molécule à exercer des effets anticholinergiques est fonction, de son affinité pour les récepteurs muscariniques et de son activité intrinsèque.

Effets indésirables anticholinergiques ^{2, 3, 4, 5}

2 types d'effets indésirables (EI) anticholinergiques :
Effets centraux et périphériques

Ces EI peuvent favoriser les principaux syndromes gériatriques.



Zoom sur les particularités cinétiques du sujet âgé

- ↑ passage de la barrière hématoencéphalique (BHE) des médicaments
 - ↓ métabolisme de la fonction hépatique
 - ↓ métabolisme de la fonction rénale
- **Accumulation des médicaments**

→ **Potentialisation des EI anticholinergiques**

Mesure de la charge anticholinergique ^{3, 4, 6}

À l'aide d'échelles d'évaluation. Les échelles d'évaluation classent les médicaments en fonction de leur potentiel anticholinergique et permettent de **mesurer l'effet anticholinergique cumulatif**.

Nous avons sélectionné deux échelles parmi celles existantes :

- L'échelle de Boustani et al., évaluant les EI anticholinergiques **centraux** : échelle ACB (*Tableau 1 en annexe*)
- L'échelle de Briet et al., évaluant les EI anticholinergiques **périphériques** : échelle CIA (*Tableau 2 en annexe*)

Règles de prescription en pratique ^{2, 3, 6, 7, 8, 9}

Prérequis

Evaluer le **rapport bénéfice/risque** pour chaque patient

Prendre en compte les **fonctions cognitives**

Situations cliniques à risques

- Démence, déclin cognitif et/ou syndromes gériatriques
- Traitement des effets extrapyramidaux induits par les neuroleptiques
- Prostatisme symptomatique
- Polymédication

→ **risque de toxicité anticholinergique**

Prendre en compte les **traitements déjà prescrits**

Médicaments à risques

- Psychotropes (antidépresseurs, neuroleptiques, anxiolytiques ...)
- MAC de score 3 sur les échelles d'évaluation (cf. annexe)
- Anticholinestérases (Alzheimer) : interaction médicamenteuse avec MAC → ↓ efficacité des anticholinestérases

Attention aussi aux traitements pris par d'autres voies (nasale, oculaire...) et à l'automédication

Quand mesurer la charge anticholinergique ?

- **Avant introduction d'un médicament anticholinergique**, notamment en cas d'association de plusieurs médicaments anticholinergiques
- **En cas d'apparition d'EI anticholinergiques** (confusion, rétention urinaire, constipation, xérostomie...)

Comment mesurer la charge anticholinergique d'une prescription ?

Calculer la charge anticholinergique en utilisant les échelles d'évaluation

Echelle ACB
EI anticholinergiques centraux
Impact cognitif considéré significatif si **score ≥ 4**

Echelle CIA
EI anticholinergiques périphériques
Imprégnation anticholinergique considérée élevée si **score > 5**

Que faire si la charge anticholinergique est trop élevée ?

- **Identifier les médicaments à fort potentiel anticholinergique** (score = 3)
→ **Trouver une alternative** sans ou avec un moindre potentiel anticholinergique (cf. *Liste de Laroche*⁹...)
Si impossibilité de prescrire une alternative, privilégier :
→ **La dose efficace la plus faible possible**
→ **La durée la plus courte possible**
- **Traiter les EI dès leur apparition** pour éviter des complications

Sources :

1. Villalba-Moreno, A. 2016. « Systematic Review on the Use of Anticholinergic Scales in Poly Pathological Patients ». Archives of Gerontology and Geriatrics 62 (janvier) : 1-8.
2. Gégou, M. 2014. « Anticholinergiques oraux et inhalés chez le sujet âgé : leurs effets indésirables débordent le strict périmètre de la pneumologie ». Info Respiration, n°124 : 31-34.
3. Briet, J. 2015. « Coefficient d'imprégnation Anticholinergique : Mise au point d'un nouveau score et application en population psychiatrique ». Thèse de Pharmacie, Université de Dijon, 50p.
4. Boustani, M. 2008. « Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application ». Aging Health 4 (3) : 311-20.
5. Coibon, C. 2017. « Détecter et évaluer l'impact des médicaments anticholinergiques ». Revue Médical Suisse.
6. Mebarki, S. 2012. « Echelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments ». Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie 12(69) : 133-38.
7. URPS Hauts-de-France. « Outils d'aide à l'optimisation de la prise en charge médicamenteuse du patient âgé - Fiches de synthèse ».
8. OMEDIT Pays de la Loire, Qualirel Santé. 2020. « État des lieux sur l'utilisation des psychotropes chez la personne âgée en santé mentale ».
9. Laroche M-L. 2008. « Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française ». La revue de médecine interne 2/3

Annexe 3, 4, 6

Tableau 1 : Echelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (ACB) – Echelle de Boustani et al.

→ **EI centraux**

| Score 1 (faible) | | Score 2 (modéré) | Score 3 (fort) | |
|------------------|----------------|-------------------|-------------------------|------------------|
| Alimemazine | Furosemide | Amantadine | Amitriptyline | Imipramine |
| Alprazolam | Haloperidol | <i>Belladonna</i> | Amoxapine | Meclozine |
| Alverine | Hydrocortisone | Carbamazepine | Atropine | Nortriptyline |
| Atenolol | Isosorbide | Cyproheptadine | Brompheniramine | Olanzapine |
| Bupropion | Loperamide | Loxapine | Chlorpheniramine | Oxybutynine |
| Captopril | Metoprolol | Levomepromazine | Chlorpromazine | Paroxetine |
| Chlorthalidone | Morphine | Oxcarbazepine | Clomipramine | Perphenazine |
| Cimetidine | Nifedipine | Pimozide | Clozapine | Prométhazine |
| Clorazepate | Prednisone | | Dimenhydrinate | Quetiapine |
| Codeine | Prednisolone | | Diphenhydramine | Scopolamine |
| Colchicine | Quinidine | | Doxepine | Tolterodine |
| Diazepam | Ranitidine | | Flavoxate | Trihexyphenidyle |
| Digoxine | Risperidone | | Hydroxyzine | Trimipramine |
| Dipyridamole | Theophylline | | <i>Hyoscyamus niger</i> | |
| Disopyramide | Trazodone | | | |
| Fentanyl | Triamterene | | | |
| Fluvoxamine | Warfarine | | | |

**Impact cognitif considéré
significatif si score ≥ 4**

Toutes les molécules de la liste initiale non commercialisées à ce jour sur le marché français ont été retirées de ce tableau.

Tableau 2 : Echelle du Coefficient d'imprégnation anticholinergique (CIA) – Echelle de Briet et al.

→ **EI périphériques**

| Score 1 (faible) | | | Score 2 (modéré) | Score 3 (fort) | |
|------------------|-----------------------|---------------|------------------|---------------------|------------------|
| Acide Valproïque | Diltiazem | Nifedipine | Amantadine | Amitriptyline | Hydroxyzine |
| Alimemazine | Divalproate de sodium | Nizatidine | Baclofène | Amoxapine | Imipramine |
| Alprazolam | Domperidone | Oxazepam | Carbamazepine | Atropine | Ipratropium |
| Alverine | Duloxetine | Oxycodone | Cetirizine | Biperidene | Maprotiline |
| Ampicilline | Entacapone | Phenelzine | Cimetidine | Brompheniramine | Meclozine |
| Atenolol | Famotidine | Piperacilline | Disopyramide | Chlorpheniramine | Mequitazine |
| Azathioprine | Fentanyl | Piprotiazine | Dosulepine | Chlorpromazine | Nortriptyline |
| Bromocriptine | Fluoxetine | Pramipexole | Doxylamine | Clomipramine | Oxybutynine |
| Bupropion | Fluvoxamine | Prednisone | Fexofenadine | Clozapine | Perphenazine |
| Captopril | Furosemide | Prednisolone | Levomepromazine | Cyameazine | Prochlorperazine |
| Carbidopa | Gentamicine | Propicazine | Loperamide | Cyproheptadine | Scopolamine |
| Cefoxitine | Haloperidol | Quinidine | Loratadine | Desloratadine | Solifenacine |
| Chlordiazepoxide | Hydrocortisone | Ranitidine | Loxapine | Dexchlorpheniramine | Tizanidine |
| Chlorthalidone | Isosorbide | Risperidone | Methadone | Dimenhydrinate | Tolterodine |
| Ciclosporine | Levodopa | Selegiline | Olanzapine | Diphenhydramine | Trihexyphenidyle |
| Citalopram | Lithium | Sertraline | Oxcarbazepine | Doxepine | Trimipramine |
| Clindamycine | Lorazepam | Temazepam | Paroxetine | Flavoxate | Tropatepine |
| Clonazepam | Methocarbamol | Theophylline | Paroxetine | Fluphenazine | Trospium |
| Clorazepate | Methylprednisolone | Tramadol | Pimozide | | |
| Codeine | Metoclopramide | Trazodone | Pseudoephedrine | | |
| Colchicine | Metoprolol | Triamcinolone | Quetiapine | | |
| Dexamethasone | Midazolam | Triamterene | Triprolidine | | |
| Diazepam | Mirtazapine | Vancomycine | | | |
| Digoxine | Morphine | Warfarine | | | |

**Imprégnation
anticholinergique considérée
élevée si score > 5**

Attention aux anticholinergiques dits « cachés » (ex : furosémide, captopril, warfarine, métoprolol...)

Leur réel effet atropinique clinique n'est pas certain (études in vitro), mais il ne faut pas les oublier.

Anticholinergiques

MÉDICAMENTS ATROPINIQUES

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc...

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

(alimemazine, amitriptyline, amoxapine, atropine, azelastine, biperidene, brompheniramine, chlorphenamine, chlorpromazine, clidinium, clomipramine, clozapine, cyamemazine, cyclopentolate, cyproheptadine, darifenacine, dexchlorpheniramine, di(acefylline) diphenhydramine, dimenhydrinate, diphenhydramine, disopyramide, dosulepine, doxepine, doxylamine, fesoterodine, flavoxate, flunarizine, flupentixol, fluphenazine, glycopyrronium, homatropine, hydroxyzine, imipramine, ipratropium, isothiopyndyl, levomepromazine, loxapine, maprotiline, méclozine, mepyramine, mequitazine, metopimazine, nefopam, oxomemazine, oxybutynine, pheniramine, phenyltoloxamine, pimethixene, pipotiazine, pizotifene, promethazine, propericiazine, quetiapine, quinidine, scopolamine, solifenacine, tolterodine, trihexyphenidyle, trimipramine, triprolidine, tropatepine, tropicamide, trospium, uméclidinium, zuclopenthixol)

| | | |
|--|--|---------------------|
| + AUTRES MÉDICAMENTS ATROPINIQUES | | |
| | Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.... | A prendre en compte |
| + ANTICHOLINESTÉRASIQUES | | |
| | Risque de moindre efficacité de l'anticholinestérasique par antagonisme des récepteurs de l'acétylcholine par l'atropinique. | A prendre en compte |
| + MORPHINIQUES | | |
| | Risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère. | A prendre en compte |

Anticholinergic Risk Scale (ARS)

Médicaments du rhume

Qu'est-ce qu'un vasoconstricteur ?

Un vasoconstricteur est un médicament dont l'action vise à désencombrer le nez.

En France, les médicaments vasoconstricteurs sont disponibles :

- **Sous forme de comprimés**, associant un vasoconstricteur (pseudoéphédrine) avec un antalgique (paracétamol, ibuprofène 200 mg) et/ou un antihistaminique (doxylamine, chlorphénamine, triprolidine, diphénhydramine). Ces médicaments sont disponibles sans ordonnance et font souvent l'objet d'une utilisation inappropriée. L'ANSM est mobilisée depuis des années pour limiter le recours à ces médicaments oraux ;
- **Sous forme de spray nasal**, soumis à prescription obligatoire.

Le risque d'effets indésirables est aggravé en cas d'utilisation simultanée d'un vasoconstricteur oral (comprimé) et d'un vasoconstricteur à usage local (spray nasal) disponible uniquement sur prescription. Ce risque est d'ailleurs rappelé dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) et notices des médicaments concernés.

SYMPATHOMIMÉTIQUES INDIRECTS

(bupropion, cafedrine, ephedrine, methylphenidate, pseudoephedrine, theodrenaline)

| | | |
|--|---|-------------------|
| + AUTRES SYMPATHOMIMÉTIQUES INDIRECTS | | |
| | Risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives. | CONTRE-INDICATION |

MÉDICAMENTS SÉDATIFS

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

(agomelatine, alfentanil, alimemazine, alizapride, alprazolam, amisulpride, amitriptyline, aripiprazole, avizafone, azelastine, baclofène, bromazepam, brompheniramine, buprenorphine, captodiame, cénobamate, chlórdiazépoxyde, chlorphenamine, chlorpromazine, clobazam, clonazepam, clonidine, clorazépoxyde, clotiazepam, clozapine, codeine, cyamemazine, cyproheptadine, dapoxétine, dexchlorpheniramine, dexmédétomidine, dextrométhorphan, di(acefylline) diphenhydramine, diazepam, dihydrocodeine, diméthylhydrate, diphenhydramine, doxépine, doxylamine, droperidol, estazolam, eszopiclone, éthylmorphine, étiofène, fenspiride, fentanyl, flunarizine, flupentixol, fluphenazine, flurazepam, gabapentine, halopéridol, hydromorphone, hydroxyzine, isothipendyl, kétotifène, levomépromazine, loflazépoxyde, loprazolam, lorazepam, lométezepam, loxapine, maprotiline, méclozine, mépyramine, méquitazine, méthadone, méthyl-dopa, métoclopramide, métopimazine, miansérine, midazolam, mirtazapine, morphine, moxonidine, nalbuphine, naloxone, nefopam, nitrazepam, nordazepam, noscapine, olanzapine, oxazepam, oxétorone, oxomémeazine, oxybate de sodium, oxycodone, paliperidone, péfluridol, pérampanel, péthidine, phéniramine, phénobarbital, phényltoxoamine, pholcodine, piméthixène, pimozide, pipamperone, pipotiazine, pizotifène, prazepam, pregabaline, primidone, prométhazine, propericiazine, quetiapine, remifentanyl, rilmenidine, risperidone, ropinirole, rupatadine, sodium (oxybate de), sufentanyl, sulpiride, tapentadol, tétrabénazine, thalidomide, tiapride, tramadol, trimipramine, triprolidine, ziconotide, zolpidem, zopiclone, zuclopenthixol)

+ AUTRES MÉDICAMENTS SÉDATIFS

Majoration de la dépression centrale.
L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

CI - ASDEC - APEC

A prendre en compte:

- pour tous les médicaments sédatifs entre eux sauf:

- avec l'oxybate de sodium (association déconseillée)

- entre l'oxybate de sodium et les opiacés ou les barbituriques (contre-indication)

BENZODIAZEPINES

Choix d'une benzodiazépine¹

dans les troubles anxieux ou les troubles du sommeil chez le sujet de plus de 65 ans polyopathologique ou de plus de 75 ans

Si un **traitement par benzodiazépine est réellement justifié** pour un patient donné, il est recommandé :

- d'indiquer au patient, dès l'instauration du traitement, que la durée de prescription est limitée en raison des risques de dépendance physique et psychique²
- d'utiliser préférentiellement les substances d'action intermédiaire et sans métabolite actif (dites à « demi-vie courte » d'élimination plasmatique) car il existe un risque d'accumulation du médicament ou de ses métabolites lors de prises répétées³.

► À utiliser préférentiellement : benzodiazépines à «demi-vie courte» (< 20 heures)⁴

| | Nom commercial | Molécule | Demi-vie (mesurée chez l'adulte) | Métabolite actif cliniquement pertinent | Durée de prescription à ne pas dépasser |
|---------------|------------------------|--------------|----------------------------------|---|---|
| hypnotiques | STILNOX® et Génériques | Zolpidem | 2 h 30 mn | non | 4 semaines |
| | IMOVANE® et Génériques | Zopiclone | 5 h | non | 4 semaines |
| | NORMISON® | Témazépam | 5 à 8 h | non | 4 semaines |
| | HAVLANE® | Loprazolam | 8 h | non | 4 semaines |
| | NOCTAMIDE® | Lormétazépam | 10 h | non | 4 semaines |
| | NUCTALON® | Estazolam | 17 h | non | 4 semaines |
| anxiolytiques | VERATRAN® | Clotiazépam | 4 h | non | 12 semaines |
| | SERESTA® | Oxazépam | 8 h | non | 12 semaines |
| | TEMESTA® et Génériques | Lorazépam | 10 à 20 h | non | 12 semaines |
| | XANAX® et Génériques | Alprazolam | 10 à 20 h | non | 12 semaines |

⚠ À éviter : benzodiazépines à «demi-vie longue» (≥ 20 heures)⁴

| | | | | | |
|---------------|-------------------------|--------------------------|------------|-----|---|
| hypnotiques | MOGADON® | Nitrazépam | 16 à 48 h | non | 4 semaines |
| anxiolytiques | LEXOMIL® et Génériques | Bromazépam | 20 h | non | 12 semaines |
| | URBANYL® | Clobazam | 20 h | oui | 12 semaines |
| | VALIUM® et Génériques | Diazépam | 32 à 47 h | oui | 12 semaines |
| | VICTAN® | Ethyle loflazépate | 77 h | non | 12 semaines |
| | LYSANXIA® et Génériques | Prazépam | 30 à 150 h | oui | 12 semaines |
| | NORDAZ® | Nordazépam | 30 à 150 h | oui | 12 semaines |
| | TRANXENE® | Clorazépate dipotassique | 30 à 150 h | oui | 12 semaines : gél. 5/10 mg ou injectable limitée à 28 j + ordonnance sécurisée : gél. 20 mg |

¹ Liste non exhaustive concernant les benzodiazépines et apparentés (agonistes des récepteurs aux benzodiazépines).

MÉDICAMENTS, BRADYKININE ET ANGIO-ŒDÈME

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de provoquer une réaction vasculaire à type d'angio-œdème de la face et du cou, résultant de l'inhibition de la dégradation de la bradykinine. Les médicaments les plus fréquemment impliqués sont les IEC, certains immunosuppresseurs dits mTORi, un antidiarrhéique, le racécadotril, un cytotoxique, l'estramustine, le sacubitril. Les antidiabétiques de la classe des gliptines ont été impliqués dans une étude isolée. Les conséquences de l'angio-œdème peuvent parfois être fatales, par obstruction des voies respiratoires. L'angio-œdème peut survenir indépendamment d'une association simultanée entre ces médicaments, au cas où le patient aurait été exposé antérieurement à l'un des deux protagonistes. Il conviendra de rechercher des antécédents de survenue de cet effet et de mesurer la nécessité de ce type d'association.

(alteplase recombinante, azilsartan, benazepril, candesartan cilexetil, captopril, cilazapril, enalapril, eprosartan, estramustine, évérolimus, fosinopril, irbesartan, linagliptine, lisinopril, losartan, moexipril, olmesartan, périndopril, quinapril, racecadotril, ramipril, sacubitril, saxagliptine, sirolimus, sitagliptine, telmisartan, temsirolimus, trandolapril, valsartan, vildagliptine, zofenopril)

+ AUTRES MÉDICAMENTS À RISQUE D'ANGIO-ŒDÈME

| | |
|--|--|
| Risque de majoration de la survenue d'un angio-œdème d'origine bradykinique, pouvant être fatal. | CI - ASDEC - APEC Contre-indication : - entre sacubitril et IEC A prendre en compte : - entre gliptines et IEC Déconseillé entre les autres |
|--|--|

MÉDICAMENTS À L'ORIGINE D'UN SYNDROME SÉROTONINERGIQUE

Certains surdosages ou certains médicaments peuvent donner lieu à un **syndrome sérotoninergique** justifiant l'arrêt immédiat du traitement.

Ces médicaments sont essentiellement représentés par

- le linézolide
- le bleu de méthylène
- le millepertuis
- la péthidine et le tramadol
- la plupart des antidépresseurs
- la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine,
- certains tricycliques (clomipramine, amitriptyline, imipramine, trimipramine)
- les mixtes (venlafaxine, milnacipran, sibutramine)
- avec indications d'autres que la dépression : duloxétine, oxitriptan)
- les IMAO, essentiellement non sélectifs, voire les IMAO-A sélectifs

Le **syndrome sérotoninergique** se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale) simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation, voire exceptionnellement entraîner le décès.

Ces symptômes peuvent être d'ordre :

- digestifs (diarrhée),
- neuropsychiques (agitation, confusion, hypomanie),
- moteurs (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité),
- végétatifs (variations tensionnelles, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, éventuellement coma).

Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention de l'apparition de ce syndrome.

Le niveau de risque est très variable selon les associations. Le tableau est sévère, voire fatal, notamment avec les IMAO non sélectifs (se reporter aux interactions contre-indiquées dans le Thesaurus).

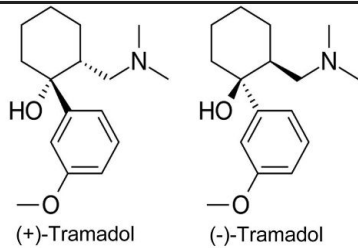
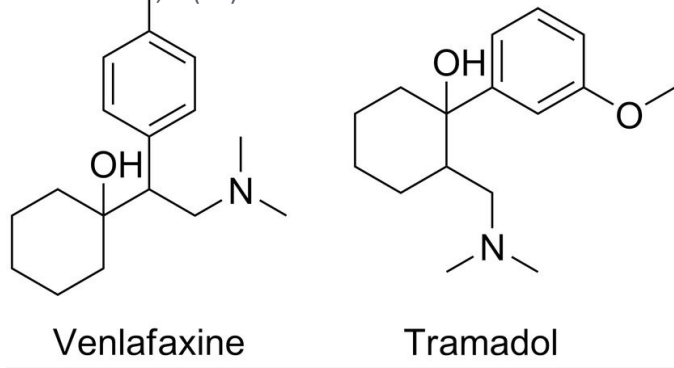
(amitriptyline, bleu de méthylène, bupropion, citalopram, clomipramine, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, imipramine, iproniazide, linezolid, lithium, millepertuis, milnacipran, moclobémide, oxitriptan, paroxétine, péthidine, sertraline, tramadol, trimipramine, tryptophane, venlafaxine)

+ AUTRES MÉDICAMENTS À L'ORIGINE D'UN SYNDROME SÉROTONINERGIQUE

Risque d'apparition ou de majoration d'un syndrome sérotoninergique en cas d'association de ces médicaments.

A prendre en compte

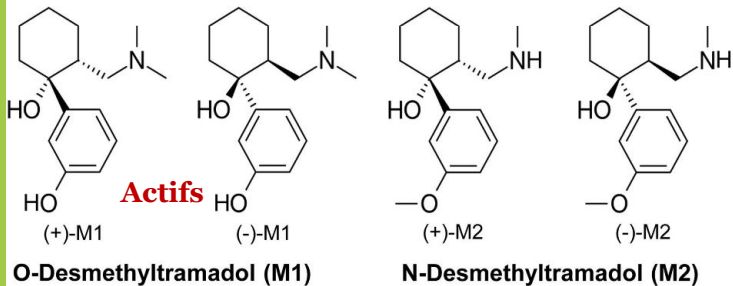
- 2022 Dec;78(12):1889-1898
- 2022 Dec;78(12):1889-1898
- 2022 Dec;78(12):1889-1898



Tramadol

O-demethylation
(CYP2D6)

N-demethylation
(CYP2B6, CYP3A4)



La codéine, l'oxycodone et le tramadol sont des opioïdes prodrogues qui subissent une bioactivation par le cytochrome CYP2D6 en métabolites actifs exerçant une activité opioïde.

3,6% à 6,5% de **métaboliseurs ultrarapides** du CYP2D6 d'où toxicité

En d'autres termes, administrer une dose connue de tramadol équivaut à administrer de la venlafaxine et de la morphine dans un rapport inconnu.

+ risque d'hypoglycémie

(<https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MzEyMg%3D%3D&journal=100>)

+ risque de convulsions

<https://www.mja.com.au/journal/2005/182/1/tramadol-and-new-onset-seizures>

+ les interactions médicamenteuses dont le syndrome sérotoninergique lorsque le tramadol est associé à des ISRS

+ dépendance, addiction et mort

+ risque de saignements avec AVK

(Eur J Clin Pharmacol . 2022 Dec;78(12):1889-1898)

Tramadol'n't

CONCLUSION

Sujet très vaste

Evoluant avec les nouvelles molécules

Nécessité d'avoir des bases d'informations fiables et à jour

Reconnaître les drapeaux rouges

- Polymédication, dossier incomplet, patients vulnérables, médicaments à haut risque

Les interactions peuvent être prévenues

- Alternatives thérapeutiques dans la même famille ou une autre

Si les interactions ne peuvent pas être prévenues, elles doivent être gérées

- Risque vs bénéfice
- On traite un patient, et non pas une interaction (surveillance biologique, clinique, dosage...)

CONCLUSION 2/2

Le pharmacien peut proposer un entretien structuré pour les

- patients sous traitements chroniques par anticoagulants oraux ;
- patients sous traitements chroniques par corticoïdes inhalés pour l'asthme ;
- patients **âgés polymédiqués pour le bilan partagé de médication** ;
- patients sous traitements anticancéreux par voie orale.

N'hésitez pas à les prescrire

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/fiche_parours_polypathologie_du_sujet_age.pdf

Exemple : Cas clinique

Une femme de 85 ans atteinte de **fibrillation atriale non valvulaire** est traitée par warfarine.

Suite à des problèmes de maintien de son INR dans la fenêtre thérapeutique, **son traitement par warfarine est remplacé par du dabigatran 150 mg deux fois par jour.**

Parmi ses traitements, on retrouve de l'**amiodarone**.

Une semaine après la modification de son traitement, elle est hospitalisée pour hémorragie due à un **surdosage en dabigatran** (source ☆).

→ l'association dabigatran + amiodarone majore le risque hémorragique : la posologie du dabigatran doit être réduite (adaptation posologique = en fonction de l'indication : se reporter aux RCP).

Monsieur M. 86 ans est suivi pour une hypertension artérielle secondaire à des apnées du sommeil. Il est bien équilibré sous hydrochlorothiazide, perindopril, vérapamil, pravastatine et aspirine (posologies usuelles). A la suite d'une infection urinaire traitée avec succès par une fluoroquinolone, son médecin met en évidence une hypertrophie bénigne de la prostate. Il est vrai qu'il se lève depuis plusieurs années 4 ou 5 fois la nuit. Il le place sous alfuzosine (posologie usuelle). Une semaine plus tard, au cours d'un de ses levers nocturnes, il tombe lourdement et est conduit aux urgences où son épouse vous indique que « depuis qu'il prend ce produit pour la prostate, il lui a souvent dit qu'il avait l'impression de tête vide, de vertige

Quel est votre hypothèse diagnostique ? Que faites-vous ? Justifier.

1-Réflexe Pharmacodynamique (ou analyse pharmacodynamique de l'ordonnance)

- **Hydrochlorothiazide** : diurétique thiazidique hypokaliémiant
- **Périndopril** : inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), hyperkaliémiant, bien évalué sur le plan clinique (« effectiveness ») ;
- **Vérapamil** : inhibiteur des canaux calciques cardiotrope et donc avec des actions chronotropes, dromotropes et inotropes négatives ;
- **Pravastatine** : inhibiteur de l'HMG CoA réductase, hypolipémiante. Seule statine, avec la simvastatine, à avoir fait la preuve de son efficacité en terme de mortalité totale (à la différence des autres statines : atorvastatine...) ;
- **Aspirine** : antiagrégant plaquettaire ;
- **Alfuzosine** : antagoniste alpha adrénergique, présenté comme « sélectif » de certains sous type de récepteurs alpha 1 adrénergiques de l'arbre urinaire.

2-Réflexe iatrogène, ou suspicion a priori d'une cause médicamenteuse devant toute pathologie. « Et si c'était le médicament ? »

Le tableau est celui d'une chute chez la personne très âgée. Il faut suspecter, en premier (*réflexe iatrogène d'abord*), une cause médicamenteuse liée à l'addition récente d'un nouveau médicament, l'alfuzosine. Cet antagoniste alpha1 adrénergique est responsable de vasodilatation, à l'origine, chez ce patient âgé avec donc une altération du baroréflexe et recevant déjà 3 antihypertenseurs du malaise avec chute.



C'est l'occasion de rappeler que la prétendue « sélectivité » pour certains récepteurs (ou même sous types de récepteurs) alpha1 adrénergiques de l'uretère ou de la vessie de cette famille pharmacologique n'est qu'un argument marketing. Ici, comme ailleurs, « la sélectivité n'existe pas » : il ne s'agit que de données in vitro, dans le tube à essai, non applicable en pratique clinique. Soyons donc prudents et ne nous laissons abuser par des arguments promotionnels non pertinents en clinique.

3-Réflexe de Pharmacovigilance

Avec l'absolue nécessité (obligation non seulement légale mais indispensable dans l'intérêt des patients) de déclarer à votre CRPV (et non pas évidemment à la firme fabricante qui ne peut être juge et partie) les effets indésirables médicamenteux.

MERCI DE VOTRE ATTENTION

