

 Pharmacie Interhospitalière de la Côte	Les interactions médicamenteuses Nicolas Schaad
Question interaction ?	Assistance pharmaceutique PIC. 021-8042146

Une étude menée dans un service de Médecine d'un hôpital suisse a montré que pratiquement tous les patients étaient victimes d'une interaction médicamenteuse¹. Dans un autre travail², il a été mis en évidence que les implications cliniques les plus fréquentes étaient les suivantes:

- Augmentation du risque de saignement
- Hypotension
- Néphrotoxicité
- Troubles électrolytiques.

Prescrire deux médicaments interagissant l'un avec l'autre ne signifie pas nécessairement qu'une erreur est commise, car les co-prescriptions sont fréquemment nécessaires pour assurer un traitement optimal de patients polymorbides. Il est alors nécessaire que le prescripteur soit conscient de cette interaction, et qu'il en surveille attentivement les conséquences possibles (PTT, glycémie, QTc, fonction rénale, électrolytes). Il peut toutefois arriver qu'aucun suivi ne puisse être pratiqué (risque de saignement chez un patient sous Xarelto[®] + AINS + antidépresseur sérotoninergique). Dans ces cas, la pertinence clinique de chaque prescription doit être soigneusement évaluée, ainsi que les antécédents et les comorbidités propres au patient.

Afin de sécuriser le circuit du médicament, nous avons développé un document dans le but de vous aider à mettre en évidence les principales interactions médicamenteuses survenant à l'hôpital, particulièrement celles pouvant donner lieu à des événements cliniques.

Ce document n'ayant pas la prétention d'être exhaustif, il est nécessaire que vous appelez la PIC particulièrement dans les cas suivants:

- Médicaments qui vous sont inconnus (par exemple: antiépileptiques)
- Patient sous chimiothérapie ou chez qui une chimiothérapie est prévue: certains médicaments prescrits pour des affections courantes peuvent interférer avec l'élimination des anticancéreux.
- Patients sous thérapie anti-HIV. Ces antiviraux ne seront pas discutés dans ce guide, mais font partie des médicaments posant des problèmes d'interactions.
- Si le patient prend régulièrement des plantes
- Patient sous lithium

A. INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES

1. Interactions au niveau de l'absorption

- Colestyramine et autres médicaments: les résines ne lient pas que les acides biliaires, mais aussi de nombreux médicaments, qui ne seront ainsi plus absorbés. Séparer de 2h la prise de résine et celle des autres médicaments, ou appeler la PIC pour évaluer le risque d'une prise simultanée.
- Sels de : Calcium, Magnésium ou Fer et quinolones (cipro-, nor-, lévo-, **moxifloxacine**). Les quinolones chélatent les ions divalents, ce qui se traduit par une baisse très importante de la biodisponibilité de l'antibiotique. Des échecs de traitements ont été décrits. Séparer de 2h la prise de ces médicaments et celle de l'anti-infectieux. Alternativement, mettre en suspens leur prescription durant l'antibiothérapie.
- Sels de calcium insolubles (calcimagon D₃[®], Calcium Sandoz D₃[®]) et lévothyroxine: L'absorption des hormones thyroïdiennes est réduite par le calcium, ce qui peut se traduire par une hypothyroïdie. Administrer la lévothyroxine à jeun le matin, à distance du calcium.
- Sels de calcium insolubles (calcimagon D₃[®], Calcium Sandoz D₃[®]) et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP): Les IPP réduisent fortement l'absorption du calcium. Eviter cette association et réévaluer la pertinence de la prescription d'IPP chez les patients à haut risque d'ostéoporose. Bien que les données à ce sujet soient contradictoires, il semblerait que les IPP prescrits au long cours seraient associés à un plus grand risque de fracture. La durée d'action des IPP étant prolongée, il est inutile de séparer la prise des IPP de celle du calcium.
- Les patients traités avec un IPP ont un taux de mycophénolate environ 25% plus bas. Cette interaction ne semble se manifester que lorsque l'immunosuppresseur est administré sous forme de **mycophénolate** mofétile (Cellcept[®]) et non sous la forme acide d'absorption entérique (Myfortic[®]). La durée d'action des IPP étant prolongée, il est inutile de séparer leur prise avec celle de Cellcept[®] pour annuler cette interaction. Une surveillance des taux est recommandée.
- Les taux de **posaconazole** (Noxafil[®]) ou **d'itraconazole** (Sporanox[®]) sont environ 40%-50% plus bas chez les patients traités par un IPP. L'absorption de ces antifongiques dépend de leur solubilisation au niveau gastrique, variable selon le pH.
- Les laxatifs iso-osmotiques (Movicol[®]) sont susceptibles de réduire l'absorption de nombreux médicaments. Il est préférable d'administrer ce type de laxatif au minimum 1-2 h après la prise des autres médicaments.

2. Interactions au niveau du métabolisme

2.1. Inhibition des CYP

Règle générale: l'effet d'un médicament est augmenté par un inhibiteur de CYP, sauf si le médicament est une pro-drogue donnant naissance à un métabolite actif (« actif », dans le tableau). Ex: la prescription de **fluoxétine** à un patient traité avec du **losartan** peut résulter en une baisse de l'effet antihypertenseur de ce sartan, suite à une inhibition du CYP2D6 par l'antidépresseur.

Lorsque vous prescrivez les médicaments inhibiteurs suivants			Attention aux médicaments suivants
Principe actif	Nom commercial	CYP impliqué	
ciprofloxacine	Ciprofloxacine [®]	1A2	acénocoumarol, clozapine, olanzapine, ondansétron, théophylline, tizanidine
norfloxacine	Norfloclin [®]		
fluconazole	Diflucan [®]	2C19	acénocoumarol, acide valproïque, citalopram, clozapine, IPP, clopidogrel (actif)
esoméprazole	Esomep [®] , Nexium [®]		
oméprazole	Omeprazol [®]		
topiramate	Topamax [®]		
acide valproïque	Depakine [®]		
amiodarone	Cordarone [®]	2C9	acénocoumarol, acide valproïque, AINS, citalopram, diazépam, fluoxétine, glimépiride, glipizide, gliclazide, irbesartan, lopéramide, losartan (actif), torasémide.
fluconazole	Diflucan [®]		
gemfibrozil	Gévilon [®]		
métronidazole	Flagyl [®]		
pantoprazole	Pantozol [®]		
sulfaméthoxazole	Bactrim/Nopil [®]		
amiodarone	Cordarone [®]		
clomipramine	Anafranil [®]		
fluoxétine	Fluctine [®]		
halopéridol	Haldol [®]		
lévomépromazine	Nozinan [®]		
métoclopramide	Primpéran [®]		
paroxétine	Déroxat [®]		
rispéridone	Risperdal [®]		
amiodarone	Cordarone [®]	3A4	amiodarone, anticalciques, apixaban, atorvastatine, buprénorphine, carbamazépine, carvédilol, citalopram, ciclosporine, clarithromycine, clonazépam, clopidogrel, clomipramine, clozapine, codéine, colchicine, cortisol, dexaméthasone, diazépam, donépézil, dronédarone, ergotamine, oestradiol, érythromycine, fentanyl (même en patch!), finastéride, halopéridol, lopéramide, méthadone, midazolam, mifépristone, mirtazapine, ondansétron, oxybutinine, oxycodone, paclitaxel, prednisolone, quétiapine, rivaroxaban, simvastatine, tamoxifène, tramadol, tamsulosine, trazodone, zolpidem
ciclosporine	Sandimmun [®]		
clarithromycine	Klacid [®]		
diltiazem	Dilzem [®]		
doxycycline	Vibramycine [®]		
dronédarone	Multaq [®]		
érythromycine	Erythrocin [®]		
fluconazole	Diflucan [®]		
grapefruit			
itraconazole	Sporanox [®]		
kétoconazole	Nizoral [®]		
méthylprednisolone	Médrol		
vérapamil	Isoptin [®]		

Exemples:

- Attention à l'administration de **métronidazole** ou de **sulfaméthoxazole** (dans Bactrim[®], Nopil[®]) à un patient sous **Sintrom[®]**: les 2 anti-infectieux, inhibiteurs du CYP2C9, peuvent potentialiser rapidement l'effet de l'anticoagulant, ce qui peut se traduire par des hémorragies. Dans la mesure du possible, préférer un autre antibiotique ou assurer un suivi rapproché de l'INR.
- La **paroxétine** (comme d'autres inhibiteurs du CYP2D6) inhibe la formation de métabolites actifs du **tamoxifène** (endoxifène et OH-tamoxifène). Les patientes traitées par cette association ont un risque de récurrence de leur pathologie oncologique plus marqué.
- L'AUC (aire sous la courbe) du **midazolam**, qui exprime la quantité de principe actif qui transite dans l'organisme, est 8 fois plus élevée en présence de **clarithromycine**, qui inhibe le métabolisme de la benzodiazépine. Une sédation prolongée est à attendre.
- Il existe un risque d'intoxication au **fentanyl** (Durogesic[®] patch) chez des patients traités avec le **fluconazole**, qui inhibe le CYP3A4.
- Plusieurs cas de rhabdomyolyse ont été décrits chez des patients traités par une **statine** et l'**amiodarone** ou un autre inhibiteur du CYP3A4, tels que les antibiotiques de la famille des macrolides.
- Les patients traités par **anticalciques** ont plus de risque d'être hospitalisés pour une insuffisance rénale s'ils reçoivent en même temps de la **clarithromycine** qui réduit leur élimination et donc augmente leur effet hypotenseur.
- Attention à la **colchicine**, un substrat du CYP3A4, en présence d'inhibiteurs de ce cytochrome, qui réduisent de manière marquée son élimination. Sa demi-vie passe ainsi de 9 à 30 heures, exposant les patients à des effets indésirables graves, dont l'issue a été quelquefois fatale.
- L'**oméprazole** ou l'**ésoméprazole** influencent la formation du métabolite actif du **clopidogrel**, raison pour laquelle leur association est déconseillée. Le **pantoprazole** est considéré comme une alternative plus sûre.

Le plus souvent, une interaction médicamenteuse de type « inhibition enzymatique » se manifeste rapidement après administration de l'inhibiteur. Elle disparaît rapidement à l'arrêt de celui-ci, sauf si l'inhibition est irréversible (jus de grapefruit, p.ex.) ou la demi-vie du médicament est prolongée (amiodarone).

Une interaction médicamenteuse de type « induction enzymatique » apparaît généralement quelques jours après administration de l'inducteur. Elle disparaît également en quelques jours.

2.2. Induction des CYP

Règle générale: l'effet d'un médicament est diminué par un inducteur de CYP, sauf si le médicament est une pro-drogue donnant naissance à un métabolite actif.

Lorsque vous prescrivez les inducteurs suivants			Attention aux médicaments suivants
Principe actif	Nom commercial	CYP	
carbamazépine	Tégréto [®]	1A2	acénocoumarol, clozapine, olanzapine, ondansétron, théophylline, tizanidine
tabac			
phénobarbital		2C19	acénocoumarol, acide valproïque, citalopram, clozapine, diazépam, IPP
phénytoïne	Epanutin [®]		
rifampicine	Rimactan [®]		
bosentan	Tracleer [®]	2C9	acénocoumarol, acide valproïque, AINS, citalopram, fluoxétine, glimépiride, glipizide, gliclazide, irbesartan, lopéramide, losartan (actif), diazépam, torasémide.
carbamazépine	Tégréto [®]		
dexaméthasone	Fortecortin [®] , Méphamesone [®]		
phénobarbital			
primidone			
phénytoïne	Epanutin [®]		
rifampicine	Rimactan [®]		
topiramate	Topamax [®]		
bosentan	Tracleer [®]	3A4	amiodarone, anticalciques, apixaban, atorvastatine, buprénorphine, carbamazépine, carvedilol, citalopram, ciclosporine, clarithromycine, clonazépam, clopidogrel, clomipramine, clozapine, codéine, colchicine, cortisol, dexaméthasone, diazépam, donépézil, dronédarone, ergotamine, oestradiol, érythromycine, fentanyl (même en patch!), finastéride, halopéridol, lopéramide, méthadone, midazolam, mifépristone, mirtazapine, ondansétron, oxybutinine, oxycodone, paclitaxel, prednisolone, quétiapine, rivaroxaban, simvastatine, tamoxifène, tramadol, tamsulosine, trazodone, zolpidem
carbamazépine	Tégréto [®]		
dexaméthasone	Fortecortin [®] , Méphamesone [®]		
novaminesulfone	Novalgin [®]		
millepertuis	Remotiv [®] , Jarsin [®]		
phénobarbital			
phénytoïne	Epanutin [®]		
primidone			
rifampicine	Rimactan [®]		
topiramate	Topamax [®]		

Exemples:

- La prescription de carbamazépine à une patiente sous contraception orale « standard » peut s'accompagner d'une grossesse, suite à la réduction des taux d'oestrogènes. Une contraception personnalisée devrait être discutée.
- Apparition d'un syndrome de sevrage chez des patients sous méthadone à l'initiation d'un traitement de rifampicine.
- La toxicité hépatique du paracétamol est augmentée par la rifampicine, suite à l'induction du CYP responsable de la voie de toxification du paracétamol.

3. Glycoprotéine P

La glycoprotéine P (PGP) est une protéine assurant le transport de nombreux médicaments au travers des membranes cellulaires. Son rôle est de limiter l'absorption de médicament (intestin), de participer activement à leur élimination (rein), ou encore de réduire leur pénétration dans certains tissus (SNC). La PGP peut être inhibée ou induite, le plus souvent par les mêmes médicaments que ceux qui influencent l'activité du CYP 3A4 (voir tableaux). Les substrats de la PGP sont le plus souvent identiques à ceux de ce cytochrome, si bien que les interactions mentionnées plus haut attribuées à une induction ou une inhibition du CYP 3A4 peuvent aussi être secondaires à une altération de l'activité de la PGP.

La **digoxine** est un substrat de la PGP qui n'est pas métabolisé par le CYP3A4. En présence d'amiodarone, un inhibiteur de la PGP, les taux plasmatiques de digoxine seront plus élevés. De plus, les effets pharmacodynamiques additionnels de ces 2 médicaments bradycardisants exigent une surveillance particulière.

La **sitagliptine** (Januvia[®]) est un antidiabétique peu métabolisé qui est un substrat de la PGP. Son association avec des inhibiteurs ou inducteurs de la PGP pourra donc affecter son effet hypoglycémiant. La ciclosporine, par exemple, inhibe la PGP, ce qui se traduit par un retard d'élimination de l'antidiabétique.

Le **dabigatran** (Pradaxa[®]) est un anticoagulant non métabolisé par les CYP. Son association avec un inducteur de la PGP comme la rifampicine se traduit par une baisse de 2/3 de ses taux plasmatiques. Cette association est donc à proscrire.

4. Interactions au niveau de l'élimination

Lithium : Le lithium est éliminé presque uniquement par les reins. Certains diurétiques et tout médicament qui altère la fonction rénale est susceptible d'affecter les taux de lithium, dont la marge thérapeutique est étroite.

D'autres médicaments sont également impliqués : attention en particulier avec:

Sartans, AINS (sauf AAS), IECA, quinolones, triméthoprime/sulfaméthoxazole, métronidazole, diurétiques, théophylline.

Par prudence, nous vous recommandons d'appeler la PIC lorsqu'un nouveau médicament doit être prescrit à un patient traité par du lithium (Lithiofor[®], Quilonorm[®], Priadel[®]).

Méthotrexate: L'élimination du méthotrexate est retardée par les IPP (oméprazole, pantoprazole). Cette interaction a été bien décrite lorsque le méthotrexate est utilisé à haute dose (chimiothérapies), mais on ne peut l'exclure à doses antirhumatismales.

Metformine : cet antidiabétique est éliminé de l'organisme via un transporteur pour les cations organiques (OCT1). Ce transporteur est inhibé par certaines céphalosporines. Cette interaction ne se manifeste certainement que si le patient est à risque d'accumuler la metformine, comme par exemple en cas d'insuffisance rénale.

B. PROLONGATION DU QTc

Une prolongation de la phase de repolarisation cardiaque est observée en présence de nombreux antiarythmiques tels que la quinidine. Certains médicaments d'usage non-cardiologique prolongent également l'intervalle QTc (normalement 450 msec chez l'homme et 460 msec chez la femme), suite au bloc de canaux potassiques. Ceci expose le patient à un risque d'arythmies, parfois fatales, appelées torsades de pointe. Cet effet indésirable survient plus fréquemment lorsque certains facteurs de risques sont présents (sexe féminin, prédisposition individuelle, hypokaliémie, hypocalcémie,

hypomagnésémie, bradycardie, bloc atrio-ventriculaire complet, insuffisance cardiaque congestive, antécédents d'infarctus âge avancé). Une hausse des taux plasmatiques de certains médicaments, secondaire à l'inhibition d'un CYP peut aussi être un facteur causal.

- Il faut être particulièrement vigilant si les médicaments de la table suivante sont associés entre eux et/ou si le métabolisme d'un médicament mentionné sur cette table est inhibé par un autre médicament.
- Attention à ne pas dépasser les doses maximales de certains médicaments (**dompéridone** : 30 mg/j : recommandation), **ondansétron** : dose unique de 8 mg si patient >75 ans ; 16 mg <75 ans, recommandation canadienne).

Médicament pouvant prolonger l'intervalle QTc	CYP	
amiodarone	1A2, 2C9, 2D6, 3A4	Attention au QTc lors d'association de ces médicaments entre eux et lors de la prescription d'inhibiteurs des CYP mentionnés
azithromycine		
antidépresseurs tricycliques	Variable selon médic.	
ciprofloxacine		
citalopram	2C19, 3A4	
clozapine	1A2, 2C19, 3A4	
clarithromycine	3A4	
diltiazem	3A4	
dompéridone	3A4	
dronédarone	3A4	
érythromycine	3A4	
fluconazole	3A4	
halopéridol	3A4 et 2D6	
lévofloxacine		
lévomépromazine	2D6	
lithium		
médicaments anti HIV	variable	
méthadone	2D6, 3A4	
moxifloxacine		
octréotide		
ondansétron	1A2, 3A4	
quétiapine	3A4	
rispéridone	2D6	
sotalol		
sumatriptan		
tamoxifène	2D6, 3A4	
triméthoprim/sulfaméthoxazole		
vérapamil	3A4	

Exemples d'associations médicamenteuses à risque:

- Cholinomimétique (**donépézil**) ralentissant le rythme cardiaque et un antibiotique tel que la moxifloxacine.
- **Méthadone** et **dompéridone** (tous 2 mentionnés sur le tableau).
- **Dompéridone** chez une femme traitée avec un diurétique hypokaliémiant.
- **Amiodarone** et ciprofloxacine (tous 2 mentionnés sur le tableau, de plus l'amiodarone ralentit le métabolisme de cet antibiotique).

C. INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

Les interactions pharmacodynamiques sont moins bien connues que les pharmacocinétiques et ne sont pas systématiquement mentionnées dans les bases d'interactions médicamenteuses. Le plus souvent, elles peuvent être prévues si l'on connaît le mode d'action des médicaments en jeu.

1. Risque hémorragique: 3 exemples

1.1. Les patients sont exposés à un risque de saignement plus élevé lorsque les médicaments suivants sont associés:

- antidépresseurs sérotoninergiques (**citalopram, sertraline, fluoxétine, paroxétine**) et analogues (**venlafaxine, duloxétine**).
- « héparines » (**enoxaparine**)
- anticoagulants oraux (**acénocoumarol, rivaroxaban, apixaban, dabigatran**)
- **aspirine**
- **AINS**
- **Ginkgo**

1.2. Le **paracétamol** augmente l'effet de l'acénocoumarol lorsqu'il est prescrit à une dose supérieure à 2 g/j.

1.3. Association de corticostéroïdes et d'AINS: risque hémorragique 3-5x plus élevé.

2. **Antagonisme** lors de l'association de **cholinomimétiques** et d'**anticholinergiques**: les patients sous cholinomimétique pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer doivent fréquemment recourir à un traitement anticholinergique (Detrusitol®, Ditropan®) pour l'incontinence urinaire, un effet indésirable du cholinomimétique. Il est probable que les anticholinergiques abolissent alors les faibles effets des traitements contre la maladie d'Alzheimer. D'autres anticholinergiques, cachés (antidépresseurs tricyclique, p.ex.) ou non, sont également à éviter dans ce contexte.
3. **Antagonisme** lors de l'association **agonistes dopaminergiques et antipsychotiques** ou **métoclopramide**: les agonistes dopaminergiques (Adartrel®, Permax®, Requip®, Sifrol®) sont de plus en plus utilisés, par exemple pour le traitement du syndrome des "jambes sans repos". Leur association avec des antagonistes dopaminergiques tels que les antipsychotiques (rispéridone, quétiapine) est à éviter.
4. **Antagonisme** lors de la prise de **méthotrexate**, utilisé lors de polyarthrite rhumatoïde qui est un antifolate, et d'acide folique. L'acide folique est utilisé pour contrecarrer d'éventuels effets indésirables du méthotrexate. Bien que les données soient contradictoires à ce sujet, il semble préférable de prescrire l'acide folique au minimum 1 jour après la prise hebdomadaire de méthotrexate.

- Hypokaliémie:** les diurétiques abaissant la kaliémie peuvent augmenter la toxicité de la **digoxine**. Le risque d'hospitalisation pour intoxication est 3-4 x plus élevé.
- Lors de l'association d'un glucocorticoïde et de diurétiques, le risque d'**hypokaliémie** est accru.
- Les **IECA** ou les "**sartans**" peuvent induire plus fréquemment une **hyperkaliémie** en présence de **spironolactone**.
- Les patients traités avec un **sartan** ou un **IECA** ont 6 fois plus de chance d'être hospitalisés pour une **hyperkaliémie** s'ils reçoivent également du **triméthoprime (TMP)/sulfaméthoxazole (Nopil[®], Bactrim[®])**. L'analogie de structure entre le TMP et l'amiloride, un diurétique épargnant le potassium, serait responsable de cette interaction.
- La **paroxétine** et la **pravastatine**, individuellement, n'influencent pas la **glycémie**. Par contre, les patients traités simultanément par ces 2 médicaments voient leur glycémie augmenter en moyenne de 1 mmol/L, et les diabétiques de près de 3 mmol/L.
- L'ondansétron, un antiémétique bloquant les récepteurs à la sérotonine de type 5HT-3, réduit l'**effet antalgique** du tramadol.
- L'effet antiagrégant de l'**AAS** est réduit par l'**ibuprofène**. Séparer la prise des 2 médicaments de 2 h ou choisir un autre AINS.

12. Syndrome sérotoninergique

L'association de médicaments agissant par stimulation directe ou indirecte de voies sérotoninergiques peut résulter en un syndrome sérotoninergique.

Classe de médicaments	Exemples	Attention lors d'association de ces médicaments entre eux
analgésique	tramadol, péthidine	
antibiotique	linézolide	
SSRI	sertraline, fluoxétine, citalopram, escitalopram, paroxétine	
autres antidépresseurs	clomipramine, venlafaxine, réboxétine, mirtazapine, bupropion, lithium	
antimigraineux	sumatriptan et autres "triptans", ergotamine	
IMAO	sélégiline	
varia	dextrométophane, buspirone	

D. INTERACTIONS AVEC LES ANTICOAGULANTS ORAUX

Antivitamines K (AVK)

Les AVK (acénocoumarol) sont des médicaments fréquemment victimes d'interactions médicamenteuses, tant pharmacodynamiques que pharmacocinétiques (voir plus haut). Attention en particulier à la co-prescription d'anti-infectieux, comme le triméthoprime/sulfaméthoxazole (Nopil[®], Bactrim[®]), le fluconazole, les quinolones, les macrolides et le métronidazole, qui augmentent le risque de saignements par divers mécanismes. L'allopurinol (Zyloric[®]) augmente également l'INR des patients traités avec les AVK.

Rivaroxaban (Xarelto[®]), apixaban (Eliquis[®])

Ces anticoagulants sont métabolisés par le CYP3A4 et sont substrats de la PGP (alors que le dabigatran (Pradaxa[®]) n'est que substrat de la PGP). Les inducteurs et les inhibiteurs de ces enzymes réduiront et, respectivement augmenteront les taux de ces anticoagulants. La littérature est encore très lacunaire en ce qui concerne les interactions cliniquement importantes. Néanmoins, un cas de thrombose a récemment été décrit chez un patient traité par du rivaroxaban et un inducteur enzymatique.

Il convient d'éviter la co-prescription d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que la clarithromycine, les antifongiques azolés autres que le fluconazole, de certains médicaments anti-HIV et d'inducteurs du CYP3A4 (voir tableaux. Penser à la **Novalgine** en chirurgie !) chez les patients traités avec ces anticoagulants.

Il convient également d'éviter la prescription de rivaroxaban avec des inhibiteurs plus faibles du CYP3A4 tels que l'amiodarone, le vérapamil, le diltiazem et, d'une manière générale, de tous les inhibiteurs mentionnés dans sous 2.1. lorsque le patient présente une **insuffisance rénale (ClCr < 50 ml/min)** et/ou des facteurs de risque hémorragiques (antécédents, âge avancé, co-prescription d'AINS, d'AAS, de clopidogrel, de SSRI).

Conclusion

Le nombre d'interactions médicamenteuses décrites dans la littérature est extrêmement élevé, et de nouvelles publications viennent fréquemment allonger la liste des associations à risque. Même si des logiciels informatiques sont à disposition des prescripteurs pour éviter des interactions dangereuses, il est nécessaire que chacun connaisse les risques que court le patient recevant plusieurs médicaments.

Dans un contexte plus général, il est nécessaire de rappeler que la prescription de chaque médicament doit être faite dans un but thérapeutique bien défini, et que certains médicaments pris habituellement par le patient peuvent être stoppés sans danger durant l'hospitalisation pour éviter une iatrogénie médicamenteuse.

Abréviations:

AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens.

AAS: acide acétylosalicylique.

CYP : cytochrome

IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IPP: inhibiteur de la pompe à protons.

SSRI : antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

¹ Vonbach P. et al. (2008) Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine. Eur. J. of Int. Med. 19:413-420.

² Zwart-van Rijkom et al (2009) Frequency and nature of drug-drug interactions in a Dutch university hospital Br. J. Clinic. Pharmacol. 68:187-193.
Autres références: à disposition