

THESAURUS : Le Référentiel National des Interactions Médicamenteuses

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



Béatrice SAINT-SALVI, pharmacologue, responsable interactions médicamenteuses

Stéphanie HUEBER, pharmacien évaluateur thérapeutique

Patrick de ROEF, médecin informaticien

- Généralités
- Objectifs d'un référentiel
- Présentation du Thesaurus
- Application pratique

Thesaurus = guide pharmaco-thérapeutique des interactions médicamenteuses, délivrant une information de référence

- Evaluées et retenues par le Groupe de Travail « Interactions Médicamenteuses » de l’Afssaps,
- Validées par la Commission d’AMM.

Résultat de 20 ans d’expertise scientifique basée sur :

- des études cliniques d’interaction (volontaires sains ou patients), pré- et post-AMM,
- des données de la littérature (cas cliniques isolés, autres études d’interaction),
- des données cliniques non publiées (Base Nationale de Pharmacovigilance alimentée par les CRPV, database des laboratoires).

Ce référentiel prend le relais du livret additif VIDAL des Interactions Médicamenteuses.

Objectifs du référentiel



- **Aider les professionnels de santé dans la prescription, la délivrance et le contrôle des ordonnances (CNAM).**
- **Expliquer, de façon synthétique, le mécanisme des interactions évaluées et la conduite à tenir, le cas échéant.**
- **Définir, pour chaque couple, 4 niveaux de contrainte :**
 - contre-indication
 - association déconseillée
 - association faisant l'objet de précautions d'emploi
 - association à prendre en compte

Présentation du Thesaurus (1)



Le référentiel comporte 2 parties : un index et le Thesaurus

L'index

- Il répertorie toutes les substances ou classes thérapeutiques qui donnent lieu à des interactions et sont citées par ordre alphabétique dans le Thesaurus
- Il permet de connaître toutes les classes thérapeutiques où apparaît la substance recherchée, et ainsi de noter aucune interaction « de classe » pour cette substance

Exemple : clonidine

Voir aussi : antihypertenseurs – antihypertenseurs centraux – antihypertenseurs sauf alpha-bloquants – antihypertenseurs sauf bêta-bloquants – bradycardisants – médicaments sédatifs

Présentation du Thesaurus (2)



Le Thesaurus : structure d'une interaction

- une zone grisée mentionne le premier protagoniste de l'interaction, qu'il s'agisse d'un principe actif ou d'une classe thérapeutique ; dans ce cas, les substances composant la classe sont citées
- une zone « + » fait apparaître le deuxième protagoniste de l'interaction, substance ou classe interagissant avec le premier
- une zone décrit le risque encouru et le mécanisme de cette interaction, s'il est identifié
- une zone indique le niveau de contrainte et, le cas échéant, la conduite à tenir

Trois cas de figure peuvent se présenter

La substance est isolée et n'appartient à aucune classe : elle est simplement citée dans l'index et apparaît dans le Thesaurus suivant l'ordre alphabétique.

par ex : isoniazide, orlistat, stavudine.

La substance a des interactions qui lui sont propres mais appartient également à une ou plusieurs classes thérapeutiques. L'index renvoie **aussi** à ces classes. Ce renvoi d'une substance à une classe apparaît également dans le Thesaurus.

par ex : bupropion, digoxine, paroxétine.

La substance n'a pas d'interactions qui lui sont propres et n'apparaît qu'à l'intérieur des classes thérapeutiques où elle est citée. L'index renvoie à ces classes thérapeutiques et **permet surtout de vérifier** que la substance fait l'objet d'au moins une interaction « de classe ».

par ex : hydrochlorothiazide, galantamine, salbutamol.

Application Pratique (1)



Cas n°1 : acide acétylsalicylique

- Il ne figure dans aucune classe thérapeutique
- La même interaction peut faire l'objet de plusieurs niveaux de contrainte, selon l'indication et le dosage de l'acide acétylsalicylique, voire les antécédents du patient

Ex : anticoagulants oraux

Application Pratique (1)



Acétylsalicylique (acide)

+ antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (1 g par prise et/ou 3g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (500mg par prise et/ou < 3g par jour) : Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Précaution d'emploi

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ anticoagulants oraux

Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.

CI – ASDEC – APEC

Contre-indication avec :

- des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicyliques (1 g par prise et/ou 3g par jour)
- des doses antalgiques ou antipyrétiques (500 mg par prise et/ou < 3g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal

Association déconseillée avec :

- des doses antalgiques ou antipyrétiques (500 mg par prise et/ou < 3g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal
- des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal. Nécessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement.

A prendre en compte avec :

- des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)

Application Pratique (2)



Cas n°2 : amiodarone

- Elle a des interactions en propre
- Elle a des interactions liées à son appartenance à d'autres classes thérapeutiques.

Voir aussi : antiarythmiques – bradycardisants – médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (sauf sultopride)

- Certaines classes thérapeutiques font l'objet d'un commentaire spécifique, ce qui est le cas avec les trois renvois de l'amiodarone :
(antiarythmiques - bradycardisants – médicaments donnant des torsades de pointes)

Application Pratique (2)



Amiodarone

Voir aussi : antiarythmiques – bradycardisants – médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (sauf sultopride)

+ *anticoagulants oraux*

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Précaution d'emploi

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'amiodarone et 8 jours après son arrêt.

Antiarythmiques

De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.

L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG. L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidines, sotalol...) est contre-indiquée.

L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.

L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

(amiodarone, bepridil, cibenzoline, diltiazem, disopyramide, dofetilide, flecainide, hydroquinidine, ibutilide, lidocaine, mexiletine, propafenone, quinidine, sotalol, verapamil)

+ *autres antiarythmiques*

L'association de deux antiarythmiques est très délicate. Elle est selon les cas, contre-indiquée ou déconseillée.

CI – ASDEC – APEC

Application Pratique (2)



Bradycardisants

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des anticholinestérasiques... etc. (acebutolol, ambenonium, amiodarone, atenolol, befunolol, bepridil, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, clonidine, deslanosine, digitoxine, digoxine, diltiazem, disopyramide, donepezil, esmolol, galantamine, guanfacine, hydroquinine, levobunolol, mefloquine, metoprolol, nadolol, nadoxolol, nebivolol, neostigmine, exprenolol, pilocarpine, pindolol, propranolol, pyridostigmine, quinidine, rivastigmine, sotalol, tacrine, tertatolol, timolol, verapamil)

+ autres bradycardisants

	Risque de bradycardie excessive (addition des effets).	A prendre en compte
--	--	----------------------------

+ médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (sauf sultopride)

	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.	Précaution d'emploi Surveillance clinique et électrocardiographique.
--	--	--

Application Pratique (2)



Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (sauf sultopride)

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (cf. médicaments hypokaliémisants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (cf. médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes sont, notamment, des antiarythmiques de classe Ia, des antiarythmiques de classe III et certains neuroleptiques.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée. Toutefois, il existe quelques exceptions à cette règle :

- certains anti-infectieux (pentamidine, halofantrine, luméfantine...) sont seulement déconseillés avec les autres torsadogènes ;
- les neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes sont également déconseillés, et non contre-indiqués avec les autres torsadogènes. Une contre-indication a été maintenue pour le sultopride.

(amiodarone, amisulpride, bepridil, chlorpromazine, cisapride, cyamemazine, diphémanil, disopyramide, dofetilide, droperidol, érythromycine, halofantrine, haloperidol, hydroquinidine, ibutilide, levomépromazine, luméfantine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, quinidine, sertindole, sotalol, spiramycine, thioridazine, tiapride, vernalpride, vincamine)

+ bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque

	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.	Précaution d'emploi Surveillance clinique et électrocardiographique.
--	--	--

+ bradycardisants

	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.	Précaution d'emploi Surveillance clinique et électrocardiographique.
--	--	--

Application Pratique (3)



Cas n°3 : Zopiclone

- Elle n'a pas d'interactions en propre
- Elle apparaît dans les classes thérapeutiques suivantes :
benzodiazépines et apparentés – hypnotiques – médicaments sédatifs

benzodiazépines et apparentés

(alprazolam, bromazepam, brotizolam, camazepam, chlordiazepoxide, clobazam, clonazepam, clorazepate, clotiazepam, cloxazolam, delorazepam, diazepam, estazolam, fludiazepam, flunizepam, flurazepam, halazepam, haloxazolam, ketazolam, lorazepam, lormetazepam, medazepam, midazolam, nimetazepam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, oxazolam, pinazepam, prazepam, temazepam, tetrazepam, triazolam, zolpidem, zopiclone)

+ Morphiniques

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

A prendre en compte