

**LISTE DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**  
**AVEC LA**  
**CICLOSPORINE**  
**Néoral<sup>®</sup>, Sandimmun<sup>®</sup>**

Médicament hyperkaliémiant, néphrotoxique et substrat à marge thérapeutique étroite du CYP3A4

Quatre niveaux de contrainte sont définis :

<b>Contre-indication</b>	Elle revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée
<b>Association déconseillée</b>	Elle doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque, et impose une surveillance étroite du patient.
<b>Précaution d'emploi</b>	C'est le cas le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc...).
<b>A prendre en compte</b>	Le risque d'interaction médicamenteuse existe, et correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

MOLECULE	MECANISME DE L'INTERACTION	NIVEAU DE CONTRAINTE	CONDUITE A TENIR
<b>ANTI-INFECTIEUX</b>			
<b>ANTIBIOTIQUES</b>			
Erythromycine (Egery®) Clarithromycine (Zeclar®) Télithromycine (Ketek®) Josamycine (Josacine®)	Inhibition enzymatique : augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité et augmentation de la créatininémie.	Association déconseillée	En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.
Azithromycine Midecamycine Roxithromycine	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.
Clindamycine (Dalacine®)	Diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur avec risque de perte de l'activité immunosuppressive.	Précaution d'emploi	Contrôle renforcé des dosages sanguins de ciclosporine ou de tacrolimus et augmentation éventuelle de sa posologie.
Pristinamycine (Pyostacine®)	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.
Acide fusidique (Fucidine®)	Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant le traitement et après son arrêt.
<b>Anti-tuberculeux :</b> Rifampicine (Rimactan®) Rifabutine (Ansatine®)	Induction enzymatique : risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur.	Précaution d'emploi	Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.
<b>Aminosides :</b> Tobramycine (Nebcine®) Gentamicine (Gentaline®) Nétilmicine (Nétromicine®) Amikacine (Amiklin®) Streptomycine	Risque de majoration de la néphrotoxicité.	Prendre en compte	
<b>Vancomycine</b>	Risque de majoration de la néphrotoxicité.	Prendre en compte	
Triméthoprime (seul ou associé)	Augmentation de la créatininémie avec diminution possible des concentrations plasmatiques de ciclosporine	Prendre en compte	

<b>ANTIFONGIQUES</b>			
Posaconazole (Noxafil®) Itraconazole (Sporanox®) Ketoconazole (Nizoral®)	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Association déconseillée	En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.
Fluconazole (Triflucan®) Voriconazole (Vfend®)	Inhibition enzymatique : augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.
Terbinafine (Lamisil®)	Diminution des concentrations sanguines de ciclosporine.	Précaution d'emploi	Contrôle des concentrations sanguines de ciclosporine et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par terbinafine et après son arrêt.
Amphotéricine B ( <b>IV</b> )	Augmentation de la créatininémie plus importante que sous ciclosporine seule ou tacrolimus seul (synergie des effets néphrotoxiques des deux substances).	Prendre en compte	
<b>ANTIVIRAUX</b>			
<b>Antiviral inhibiteur de protéase boostée par ritonavir</b> : amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir ; <b>nelfinavir</b>	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Association déconseillée	En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation de sa posologie.
Boceprevir (Victrelis®)	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	
Efavirenz (Sustiva®)	Induction enzymatique : risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur.	Précaution d'emploi	
Névirapine (Viramune®)	Induction enzymatique : risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur.	Précaution d'emploi	
Telaprevir (Incivo®)	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.

<b>VACCINS</b>			
<b>Vaccin vivant atténué :</b> BCG, fièvre jaune, varicelle, oreillons, rougeole, rubéole	Risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets âgés déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.	Contre indication	Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).
<b>Vaccin inactivé :</b> grippe, DTP, coqueluche, Haemophilus, méningocoque, papillomavirus, hépatites, pneumocoque	Risque d'inefficacité de la vaccination.	Prendre en compte	Vaccinations à réaliser dans un délai minimum de 6 mois après la greffe.
<b>CARDIOVASCULAIRE</b>			
Aliskiren (Rasilez®)	Augmentation de près de 5 fois des concentrations plasmatiques d'aliskiren et majoration du risque de ses effets indésirables.	Contre-indication	
<b>ANTIARYTHMIQUES</b>			
Amiodarone (Cordarone®) Dronédarone (Multaq®)	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Association déconseillée	Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation posologique de la ciclosporine pendant le traitement par l'amiodarone.
<b>INHIBITEURS CALCIQUES</b>			
Nifédipine (Adalate®)	Risque d'addition d'effets indésirables à type de gingivopathies.	Association déconseillée	Utiliser une autre dihydropyridine.
Diltiazem	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
Lercanidipine (Lercan®)	Augmentation modérée des concentrations plasmatiques de l'immunosuppresseur et augmentation plus notable des concentrations de lercanidipine.	Précaution d'emploi	Décaler les prises des deux médicaments. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, et adaptation si nécessaire de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.
Nicardipine (Loxen®)	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant le traitement et après l'arrêt.
Verapamil	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur avec majoration du risque de gingivopathies.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.



<b>ANTICOAGULANTS</b>			
Dabigatran (Pradaxa®)	Augmentation de la toxicité du dabigatran : augmentation de plus du double des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.	Contre-indication	
Ticlopidine (Ticlid®)	Diminution des concentrations sanguines de ciclosporine.	Précaution d'emploi	Augmentation de la posologie de la ciclosporine sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie en cas d'arrêt de la ticlopidine.
Héparine : HNF et HBPM	Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.	Prendre en compte	
<b>DIURETIQUES</b>			
<b>Diurétiques épargneur de potassium :</b> spironolactone, amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, triamtérène	Addition des effets hyperkaliémants (surtout lors d'une insuffisance rénale). hyperkaliémie potentiellement létale	Association déconseillée	
<b>Diurétique de l'anse :</b> furosémide, piretanide, bumétanide	- Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations sanguines de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée. - Risque d'hyperuricémie et de complications comme la goutte.	Prendre en compte	
<b>Diurétique thiazidique et apparentés :</b> indapamide, xipamide, altizide, chlortalidone, clopamide, hydrochlorthiazide, méthyclothiazide, cicletanide	- Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations sanguines de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée. - Risque d'hyperuricémie et de complications comme la goutte.	Prendre en compte	
<b>HYPOCHOLESTEROLEMIANTS</b>			
Rosuvastatine (Crestor®)	Augmentation de la toxicité de la rosuvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, ou de néphrotoxicité, par diminution du métabolisme de la rosuvastatine.	Contre indication	
Ezetimibe (Ezetrol®)	- Augmentation des concentrations d'ézetimibe : risque majoré d'effets indésirables à type de rhabdomyolyse. - Possible augmentation des concentrations de ciclosporine risque de majoration de la toxicité.	Association déconseillée	
Atorvastatine (Tahor®)	Risque majoré d'effets indésirables (concentration-	Précaution d'emploi	Ne pas dépasser la posologie de 10mg/jour. Si l'objectif

Simvastatine (Zocor®)	dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.		thérapeutique n'est pas atteint à cette posologie, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
Fénofibrate (Lipanthyl®)	Risque d'augmentation de la néphrotoxicité de la ciclosporine.	Précaution d'emploi	Surveillance clinique et biologique de la fonction rénale, pendant et après l'association.
<b>ANTI-HYPERTENSEURS</b>			
ARA II	Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.	Prendre en compte	
IEC	Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.	Prendre en compte	
<b>ANTICONVULSIVANT</b>			
Stiripentol (Diacomit®)	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Contre indication	
carbamazépine, fosphénytoïne, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone	Induction enzymatique : risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur.	Précaution d'emploi	Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.
<b>PROTECTION DE L'ESTOMAC</b>			
Oméprazole (Mopral®) Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®)	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt
Cimétidine > 800mg/jr en systémique	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Prendre en compte	
<b>IMMUNOSUPPRESSEUR</b>			
Méthotrexate	Augmentation de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine avec augmentation de la créatininémie : diminution réciproque des clairances des deux médicaments.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine et de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.
Sirolimus (Rapamune®) Everolimus (Certican®)	Augmentation des concentrations sanguines de sirolimus ou d'everolimus. La néphrotoxicité de la ciclosporine est également augmentée lors de l'association.	Précaution d'emploi	Administrer le sirolimus 4 heures après la ciclosporine. Contrôle de la fonction rénale, pendant l'association et après son arrêt.
Azathioprine (Imurel®)	Majoration de l'immunodépression, avec risque accru	Prendre en compte	

	d'infections et de lymphoprolifération.		
Globulines antilymphocytaires	Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération	Prendre en compte	
<b>EQUILIBRE HYDRO-ELECTROLYTIQUE</b>			
Potassium	Addition des effets hyperkaliémants (surtout lors d'une insuffisance rénale). hyperkaliémie essentiellement létale	Association déconseillée	Eviter cette association sauf s'il existe une hypokaliémie préalable
Sevelamer (Renvela®)	Diminution des concentrations de ciclosporine ou de tacrolimus, avec risque de baisse d'efficacité.	Précaution d'emploi	Prendre le sévelamer à distance de la ciclosporine ou tacrolimus (plus de deux heures, si possible).
<b>DIABETE</b>			
Repaglinide (Novonorm®)	Augmentation de plus du double des concentrations du répaglinide par augmentation de son absorption.	Association déconseillée	
<b>ANTI INFLAMMATOIRE</b>			
Anti-inflammatoires non stéroïdiens <sup>(1)</sup>	Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.	Précaution d'emploi	Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens <sup>(1)</sup>	Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.	Prendre en compte	
Méthylprednisolone ( <b>IV</b> )	Augmentation possible des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie par diminution de l'élimination hépatique de la ciclosporine.	Prendre en compte	
Prednisolone (Solupred®, Hydrocortancyl®)	Augmentation des effets de la prednisolone : aspect cushingoïde, réduction de la tolérance aux glucides (diminution de la clairance de la prednisolone).	Prendre en compte	
<b>AUTRES</b>			
Millepertuis	Induction enzymatique : diminution des concentrations plasmatiques de l'immunosuppresseur, avec risque de rejet de greffe	Contre indication	
Colchicine (Colchimax®)	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.	Association déconseillée	
Jus de pamplemousse	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations	Association	

	sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	déconseillée	
Modafinil (Modiodal®)	Induction enzymatique : risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur.	Association déconseillée	
Orlistat	Diminution des concentrations sanguines de ciclosporine par diminution de son absorption intestinale, avec risque de perte de l'activité immunosuppressive.	Association déconseillée	Prendre l'orlistat à distance de la ciclosporine (au moins 3 heures). Contrôle renforcé des dosages sanguins de ciclosporine, notamment en début d'association, et lors d'augmentation éventuelle de la posologie de l'orlistat.
Chloroquine (Nivaquine®)	Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt de la chloroquine.
Danazol (Danatrol®)	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Précaution d'emploi	Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
Lanreotide (Somatuline®)	Avec la ciclosporine administrée par voie orale : baisse des concentrations plasmatiques de ciclosporine (diminution de son absorption intestinale).	Précaution d'emploi	Augmentation des doses de ciclosporine sous contrôle des concentrations plasmatiques et réduction de la posologie après l'arrêt du traitement par l'octréotide ou le lanréotide.
Acide biliaire	Risque de variation des concentrations sanguines de ciclosporine.	Prendre en compte	
<b>Dérivé de platine</b> : carboplatine, cisplatine, oxaliplatine	Risque de majoration de la néphrotoxicité.	Prendre en compte	
Produit de contraste iodé	Risque de majoration de la néphrotoxicité.	Prendre en compte	
Bosentan (Tracleer®)	Induction enzymatique : diminution des concentrations plasmatiques de l'immunosuppresseur, avec risque de rejet de greffe	Contre-indication	

(1) acéclofenac, acide mefénamique, acide niflumique, acide tiaprofénique, alminoprofène, célécoxib, dexkétoprofène trométamol, diclofénac, étodolac, étoricoxib, fenbufène, fénoprofène, flurbiprofène, ibuprofène, indométacine, kétoprofène, méloxicam, morniflumate, nabumétone, naproxène, nimésulide, (oxyphenbutazone nsfp), parécoxib, phénylbutazone, piroxicam, piroxicam-bétadex, rofécoxib, sulindac, ténoxycam, valdécoxib

#### SOURCES :

[1] Thériaque, disponible sur [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org), dernière consultation avril 2013

[2] Thésaurus – ANSM, disponible sur <http://ansm.sante.fr>, dernière consultation avril 2013

[3] Haut Conseil de la Santé Publique – Avis relatif aux recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques (16 février 2012)