

LISTE DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LE TACROLIMUS Advagraf® et Prograf®

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

Quatre niveaux de contrainte sont définis :

Contre-indication	Elle revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée
Association déconseillée	Elle doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque, et impose une surveillance étroite du patient.
Précaution d'emploi	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...).
A prendre en compte	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
ANTI-INFECTIEUX			
ANTIBIOTIQUES			
Macrolides : Erythromycine (Egery®) Clarithromycine (Zeclar®) Télithromycine (Ketek®) Josamycine (Josacine®)	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.
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.
Anti-tuberculeux : Rifampicine (Rimactan®) Rifabutine (Ansatipline®)	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.
Aminosides : Tobramycine (Nebcine®) Gentamicine (Gentaline®) Nétilmicine (Nétromicine®) Amikacine (Amiklin®) Streptomycine	Risque de majoration de la néphrotoxicité.	Prendre en compte	
Vancomycine	Risque de majoration de la néphrotoxicité.	Prendre en compte	
ANTIFONGIQUES			
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 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.

Amphotéricine B (IV)	Augmentation de la créatininémie plus importante que sous ciclosporine seule ou tacrolimus seul (synergie des effets néphrotoxiques des deux substances).	Prendre en compte	
ANTIVIRAUX			
Antiviral inhibiteur de protéase boostés par ritonavir : amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir ; nelfinavir	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.
VACCINS			
Vaccin vivant atténué : 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).

Vaccin inactivé : 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.
CARDIOVASCULAIRE			
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	
Dronédarone (Multaq®)	Diminution du métabolisme hépatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Association déconseillée	
Diurétiques épargneur de potassium : spironolactone, amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, triamtérène	Addition des effets hyperkaliémants (surtout lors d'une insuffisance rénale). hyperkaliémie potentiellement létale	Association déconseillée	
Amiodarone (Cordarone®)	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.
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.
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.
ARA II	Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.	Prendre en compte	

Héparine : HNF et HBPM	Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.	Prendre en compte	
IEC	Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.	Prendre en compte	

ANTICONVULSIVANT

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.

PROTECTION DE L'ESTOMAC

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 du tacrolimus, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
--	---	---------------------	---

ANTI INFLAMMATOIRE

Anti-inflammatoires non stéroïdiens ⁽¹⁾	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.
--	---	---------------------	--

EQUILIBRE HYDRO-ELECTROLYTIQUE

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).

IMMUNOSUPPRESSEUR

Azathioprine	Majoration de l'immunodépression, avec risque accru d'infections et de lymphoprolifération.	Prendre en compte	
--------------	---	-------------------	--

Globulines antilymphocytaires	Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération	Pendre en compte	
AUTRES			
Millepertuis	Induction enzymatique : diminution des concentrations plasmatiques de l'immunosuppresseur, avec risque de rejet de greffe	Contre indication	

Jus de pamplemousse	Inhibition enzymatique : augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, risque de majoration de la toxicité.	Association déconseillée	
Dérivé de platine : 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	
Danazol (Danatrol®)	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.

(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, 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)