



# Quelques interactions médicamenteuses à impact clinique

Pr Claire Le Jeune  
Service de médecine Interne Hôtel Dieu  
Pr Thérapeutique  
Faculté de médecine Paris Descartes

# Interactions à impact clinique

Susceptibles de

- provoquer ou de majorer des effets indésirables
- Entraîner une moindre efficacité des traitements coprescrits

# Interactions médicamenteuses

- Le lot de tous les patients nécessitant un traitement au long cours pour une maladie chronique
- Actions synergiques ou additives
  - ↑ l'effet d'un des 2 produits
  - Mode d'actions différents mais indications thérapeutiques identiques (antalgiques, anti HTA)
- Actions antagonistes
  - ↓ de l'effet d'un des produits lors de l'ajout de l'autre
  - Le plus souvent non souhaité, parfois volontaire : ex aldactazine

# Classification

- Interactions pharmacocinétiques
  - Métabolisme d'un médicament est modifié par l'introduction de l'autre
- Interactions pharmacodynamiques
  - Affinité différente pour le même récepteur  
compétition :
  - Actions thérapeutiques allant
    - dans le même sens : effet synergique
    - dans le sens contraire : antagonisation de l'effet

# Interactions pharmacocinétiques

Résorption digestive :

– diminution de la réabsorption

Passage intestinal

– Transport actif pgp

Métabolisme hépatique :

– les cytochromes

Transport plasmatique :

– forte fixation plasmatique > 90%

Stockage tissulaire :

– peu d'interaction mais libération tardive de certains produits

Élimination rénale :

– interaction avec la réabsorption tubulaire

# Interactions pharmacodynamiques

- Augmentation ou diminution de l'effet thérapeutique
  - Risque de surdosage et d'aller au-delà de l'effet souhaité..... Chute, hypersomnie
  - Risque de sous dosage et de perte d'efficacité d'un traitement pris jusqu'alors et de réapparition des signes cliniques de la maladie initiale..... Réapparition d'une phlébite

Quelques exemples

Un homme de 59 ans VIH connu depuis > 15 ans, fumeur invétéré, consulte pour asthénie. Il prend comme seul traitement son traitement anti retroviral à base de **Epivir**® (lamivudine), **Kaletra**® (lopinavir, ritonavir), **Viread**® (Tenofovir), **Sustiva**® (Efavirenz)

En consultation : il a une bouffissure inhabituelle de la tête et du cou, un comblement du creux sus claviculaire et il a globalement maigri notamment il n'a plus de muscles des jambes

Une suspicion de syndrome cave supérieur chez ce gros fumeur est immédiatement évoquée d'autant que ses veines thoraciques supérieures sont bien visibles.

Le scanner réalisé en urgence ne montre pas de compression ou d'image susceptible de réaliser un tel tableau clinique

On essaye alors de rechercher les étiologies d'une telle modification

On est bien en effet en présence d'une obésité facio tronculaire avec mollet de coq en 2° hypothèse on évoque la possibilité d'un syndrome de Cushing

Le cortisol plasmatique est effondré et non réactif au test au synacthène

L'ACTH est alors dosé il est également effondré

Ce profil correspond à ?

Ce que l'on retrouve chez les patients « corticothérapie » au long cours.....

Or il ne prend pas de corticoïdes...

L'interrogatoire est alors repris et le patient cuisiné...

Il fini par nous parler de Seretide® inhalé (fluticasone et salmeterol)

qu'il prend à la demande depuis > 2ans

*« Mais c'est un traitement local .. Il n'y a donc pas de problèmes c'est pour cela que je ne vous en ai pas parlé »*

En fait :

-mauvaise prise de Seretide ® à forte dose à moitié dégluti

-inhibition du métabolisme par les antirétroviraux **ritonavir++++**

Correspondant à une corticothérapie orale prolongée > 10mg/j d'équivalent prednisone

*une étude d'interaction, chez des volontaires sains recevant du propionate de fluticasone par voie nasale a montré que le ritonavir (un inhibiteur très puissant du cytochrome P450 3A4), à la dose de 100 mg deux fois par jour, augmentait de plusieurs centaines de fois les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, entraînant une diminution marquée des concentrations en cortisol plasmatique. Il n'y a pas de donnée documentant l'interaction avec le propionate de fluticasone administré par voie inhalée, mais une augmentation importante des concentrations plasmatiques est attendue ; des cas de syndrome de Cushing et d'inhibition de la fonction surrénalienne ont été rapportés. Il convient donc d'éviter l'administration concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir, à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque accru d'effets systémiques de la corticothérapie.*

**Vidal : Seretide chapitre interactions**

# Les plantes c'est meilleur pour la santé

Avez-vous quelque chose pour enlever ma fatigue docteur?

*« Mais pas très fort plutôt à base de plantes  
J'ai vu dans les magazines qu'on pouvait soigner  
la dépression par les plantes...ça me plairait  
bien je suis très sensible aux médicaments »*



Dr. Michel Besson  
Méd. D. U.F. - U.F. de la région

## MILLEPERTUIS ANTIDEPRESSEUR NATUREL

Retrouvez naturellement  
tonus, plaisir et désir

- + l'alternative  
aux médicaments
- + utiliser le millepertuis  
en toute sécurité



Alpen7

Donnez moi quelque chose pour me  
remonter

Quelques vitamines le matin au petit  
déjeuner.....

Quoi de mieux qu'un grand verre de  
pamplemousse?



*GoodScentsSolutions*

Quelles sont les propriétés  
pharmacologiques  
communes de ces produits?

Ils interagissent avec les cytochromes

# Les cytochromes P450 (CYP)

enzymes ubiquitaires

intervenant dans de nbx métabolismes

Ils se répartissent en

-familles (CYP1-2-3) et

-sous-familles (CYP1A -2C -2D -3A).

Parmi ces sous-familles, les principaux CYP impliqués dans le métabolisme des médicaments sont les suivants :

CYP1A2, CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4

30 % du contenu hépatique en CYP

présent au niveau des cellules de la paroi intestinale.

50% des médicaments métabolisés par ce cytochrome

Augmentation de l'activité des cytochromes = induction enzymatique = diminution de l'activité du médicament métabolisé par cette voie

Parmi les substances inductrices

- alcool en prise chronique
- tabac
- antiépileptiques
- médicaments anti infectieux
- millepertuis

***Caractéristiques de l'induction :***

- se fait progressivement maximum en 10 à 15 jours.
- disparaît également progressivement à l'arrêt de l'inducteur.

Concerne surtout les CYP 2C, 3A

Diminution de l'activité des CYP= inhibition enzymatique  
= augmentation de l'activité des médicaments  
métabolisés par cette voie

majoration du risque d'effets indésirables surtout si le médicament a un **index thérapeutique faible**.

Principaux médicaments et plantes en cause :

-**jus de pamplemousse**.

- antifongiques azolés, macrolides, **inhibiteurs de protéases**,
- antagonistes des canaux calciques bradycardisants

### ***Caractéristiques de l'inhibition***

en général rapide deux mécanismes :

- une inactivation complète du CYP par l'inhibiteur
- une compétition au niveau d'un même CYP entre deux substances administrées simultanément, fixées et métabolisées par le même CYP.

# Millepertuis



inducteur enzymatique  
puissant du CYP 3A4

diminue l'efficacité d'un certain  
nombre de médicaments

ex : les contraceptifs oraux

————→ mise en garde contre  
l'automédication

# Pamplemousse



inactive le CYP 3A4  
intestinal , et hépatique

200 à 300ml de jus de fruits  
du commerce ou bien de  
pamplemousse frais.

L'effet est immédiat et  
augmente avec la prise  
répétée de jus de  
pamplemousse.

2 types de conséquences en fonction des médicaments pris en  
même temps et du site d'action

## Soit une augmentation de la biodisponibilité

statines (action hépatique)

risque de surdosage et de rhabdomyolyse avec les statines métabolisées par cette voie ( jusqu'à 5 fois leur concentration thérapeutique) avec la simvastatine l'atorvastatine ou la lovastatine, la pravastatine et la rosuvastatine ne sont pas métabolisées par cette voie

## Soit au contraire une absorption **intestinale** réduite

et perte d'activité des médicaments pris en même temps comme les médicaments **inhibiteurs des protéases**.

→ **Non remontée des CD4 chez un patient VIH**

Fait partie des consommations à rechercher systématiquement en cas de traitement inefficace ou bien d'effet indésirable grave inexpliqué

Propionate de fluticasone (interaction avec le ritonavir : inhibiteur enzymatique puissant)

100 mg deux fois par jour en association avec 50 µg de propionate de fluticasone par voie nasale (4 fois par jour) pendant 7 jours,

les taux plasmatiques ont augmenté significativement, alors que

les taux de cortisol endogène ont diminué d'environ 86 %

Des effets plus importants sont attendus lorsque le propionate de fluticasone est inhalé.

Des effets systémiques liés à la corticothérapie tels qu'un syndrome de Cushing  
et une inhibition de la fonction surrénalienne

chez des patients recevant le ritonavir associé au propionate de fluticasone inhalé ou administré par voie nasale ;

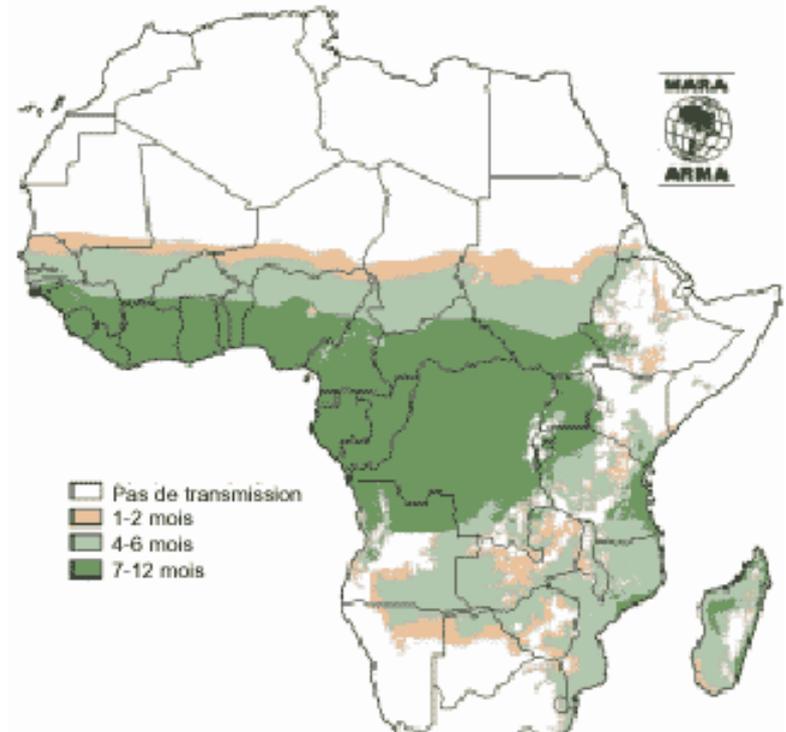
ces effets pourraient également survenir avec d'autres corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A4 comme le budésonide.

**Principaux cytochromes (CYP), principes actifs à marge thérapeutique étroite et métabolisés par ces CYP, inhibiteurs et inducteurs.**

<b>CYP</b>	<b>PRINCIPES ACTIFS</b>	<b>INHIBITEURS</b>	<b>INDUCTEURS</b>
1A2	<ul style="list-style-type: none"> <li>•clozapine</li> <li>•théophylline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•énoxacine</li> <li>•fluvoxamine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•alcool (en prise chronique)</li> <li>•tabac</li> <li>•millepertuis</li> </ul>
2C8	<ul style="list-style-type: none"> <li>•répaglinide</li> <li>•rosiglitazone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•gemfibrozil</li> </ul>	anticonvulsivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>•carbamazépine</li> <li>•phénobarbital,</li> <li>•phénytoïne</li> </ul>
2D6	<ul style="list-style-type: none"> <li>•flécaïnide, propafénone</li> <li>•métoprolol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•fluoxétine, paroxétine</li> <li>•quinidine</li> <li>•thioridazine</li> </ul>	anti-infectieux : <ul style="list-style-type: none"> <li>•rifampicine</li> <li>•rifabutine</li> </ul>
3A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>•ergotamine</li> <li>•dihydroergotamine</li> <li>•amiodarone, disopyramide</li> <li>•midazolam, triazolam, zolpidem</li> <li>•cisapride</li> <li>•ifosfamide</li> <li>•ciclosporine, tacrolimus, sirolimus</li> <li>•alfentanil, fentanyl, méthadone</li> <li>•pimozide</li> <li>•sildénafil, tadalafil, vardénafil</li> <li>•simvastatine, atorvastatine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•jus de pamplemousse</li> <li>•amiodarone</li> <li>•diltiazem, vérapamil</li> <li>•kétoconazole, itraconazole</li> <li>•fluconazole, miconazole</li> <li>•ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, atazanavir...</li> <li>•érythromycine, clarithromycine, josamycine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•névirapine</li> <li>•griséofulvine</li> </ul>

**Autres interactions signalées**

Hormones thyroïdiennes (levothyrox) +  
chloroquine et proguanil (malarone)



**Nouveau signalement de l'AFSSAPS décembre 2007**

*Modèle informatique illustrant la durée des saisons de transmission palustre en Afrique.*

Risque **d'hypothyroïdie clinique** chez les patients substitués par des hormones thyroïdiennes.

Prévenir les patients avant le départ, de ce risque  
ajuster à la hausse de  $25\mu\text{g}$  /j environ en cas de signes évocateurs d'hypothyroïdie

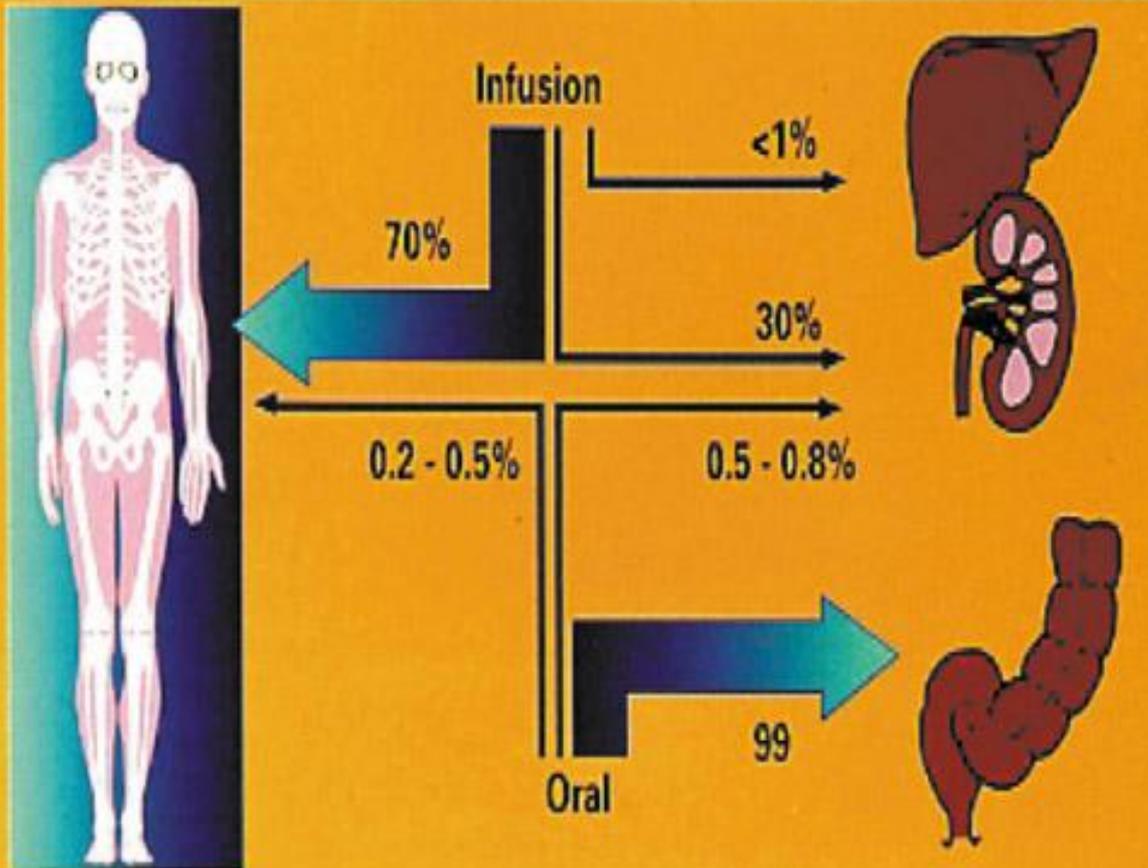
Cette interaction est peu connue.

Les signes cliniques étant mis sur le compte du dépaysement ou du changement de mode de vie alors même qu'il s'agit d'une authentique interaction.



# Bisphosphonates et calcium

## Bisphosphonates: pharmacokinetics



Skeletal retention is possibly lifelong

- .Bio disponibilité orale  $<1\%$
- .Chélateur du  $\text{Ca}^{++}$
- .Prise concomitante
- .Absorption = 0
- .Calcium alimentaire ou médicament
- .Toujours à jeun

# Conclusion

- En cas d'inefficacité d'un traitement
- ou d'effets indésirables particulièrement intenses
- Il faut penser à une **interaction médicamenteuse**
  - Recherchez outre les médicaments que vous connaissez, des automédications par des composés apparemment inoffensifs :

Plantes, alicaments, fortifiants.....
  - Voire des administrations locales à passage systémique : considérées comme inoffensives

# **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

# Définition

- Modification des effets d'un médicament par l'introduction d'un autre
- Plusieurs niveaux de conséquences en termes de gravité
  - CI / absolue
  - Déconseillée : le plus souvent à éviter
  - Précautions d'association

- Sont essentiellement concernés :
  - Médicaments ayant une marge thérapeutique étroite
  - Médicaments modulant les enzymes du métabolisme

# Interactions à impact clinique

Susceptibles de

- provoquer ou de majorer des effets indésirables
  
- Entraîner une moindre efficacité des traitements coprescrits

# Interactions médicamenteuses

- Le lot de tous les patients nécessitant un traitement au long cours pour une maladie chronique
- Actions synergiques ou additives
  - ↑ l'effet d'un des 2 produits
  - Mode d'actions différents mais indications thérapeutiques identiques (antalgiques, anti HTA, antibiotiques): associations d'antalgiques
- Actions antagonistes
  - ↓ de l'effet d'un des produits lors de l'ajout de l'autre
  - Le plus souvent non souhaité, parfois volontaire : ex aldactazine

# Classification

- Interactions pharmacocinétiques
  - Métabolisme d'un médicament est modifié par l'introduction de l'autre et donc sa concentration plasmatique
- Interactions pharmacodynamiques
  - Affinité différente pour le même récepteur  
phénomène de compétition
  - Actions thérapeutiques allant
    - dans le même sens : effet synergique
    - dans le sens contraire : antagonisation de l'effet

# Interactions pharmacocinétiques

Résorption digestive :

- diminution de la réabsorption

Passage intestinal

- Transport actif p<sub>gp</sub>

Métabolisme hépatique :

- les cytochromes

Transport plasmatique :

- forte fixation plasmatique > 90%

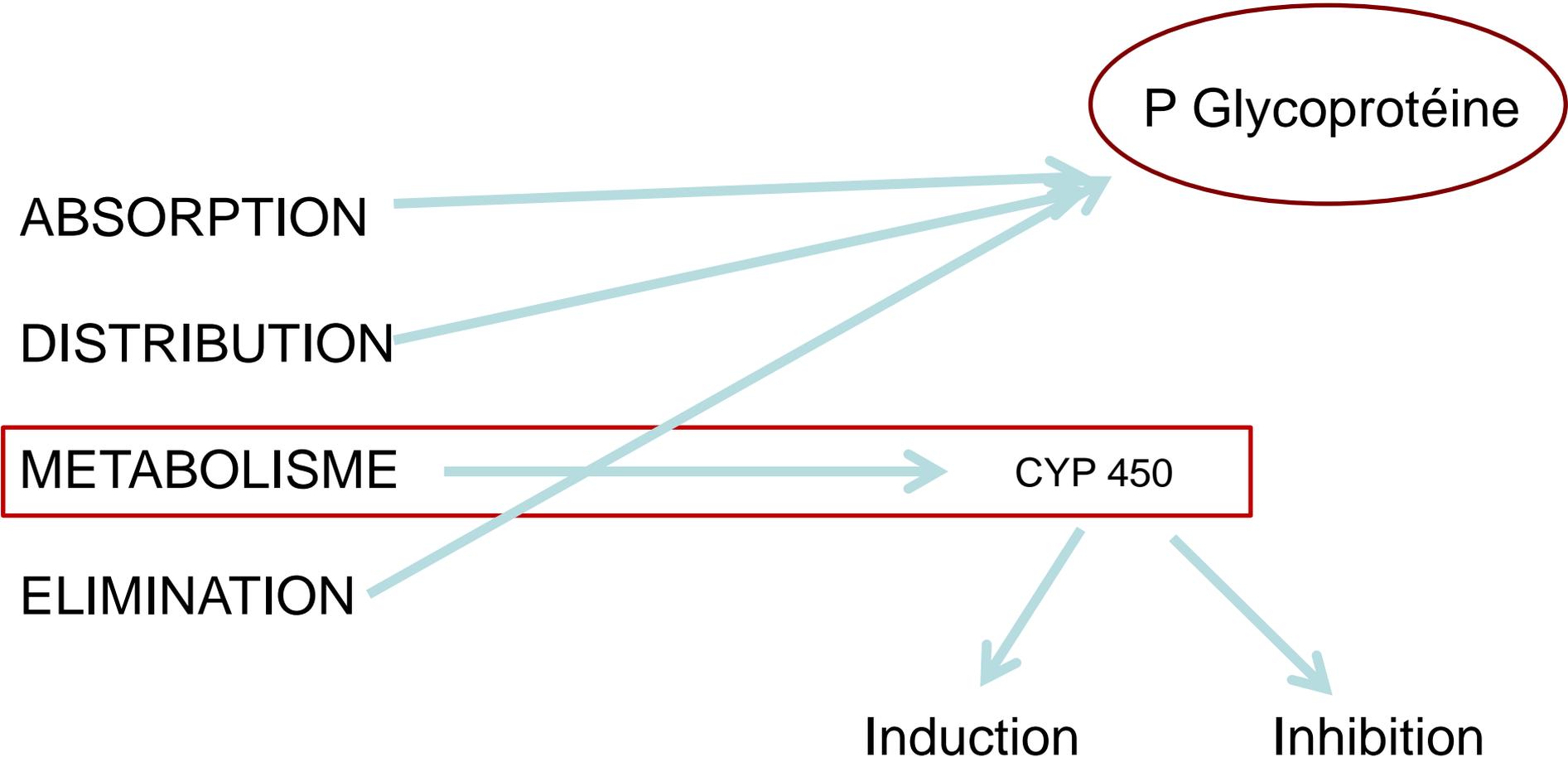
Stockage tissulaire :

- peu d'interaction mais libération tardive de certains produits

Élimination rénale :

- interaction avec la réabsorption tubul

# Interactions pharmacocinétiques



# P Glycoprotéine PGp

- Protéine enzymatique agit en tant que pompe ATPase, capable d'expulser hors de la cellule, des substrats spécifiques.
  - soit des molécules endogènes de la cellule comme des hormones
  - soit des substances exogènes xénobiotiques. *agents chimiothérapeutiques, inhibiteurs de la protéase virale du VIH ainsi que de nombreux autres médicaments*

La P-glycoprotéine (P-gp) décrite en 1976 par V. Ling pour la première fois fait partie de l'une des familles de protéines de transport (transporteurs ATP Binding Cassette) que l'évolution a laissé intactes.

Elle est codée chez l'homme par le gène MDR1.

La P-gp agit comme une pompe aspirante-foulante, c'est une protéine transmembranaire qui provoque un efflux d'agents toxiques hors de la cellule en consommant de l'énergie (ATP) contre un gradient de concentration chimique. La PgP confère aux cellules une chimio résistance vis-à-vis de nombreux substrats, en les refoulant à l'extérieur des cellules

# P Glycoprotéine ou P-gp

- La **glycoprotéine P** (souvent nommée par son abréviation *P-gp*) se retrouve principalement au niveau
  - des cellules du tubule CP du rein,
  - des cellules de l'intestin grêle et colon
  - des trophoblastes du placenta et de l'endothélium de la barrière hémato-encéphalique et hémato-testiculaire. la surface des lymphocytes du système immunitaire.

# P-gp et Oncologie

Il a été démontré pour différentes tumeurs que l'expression accrue de P-gp était associée à un pronostic sensiblement moins favorable.

Une nouvelle approche thérapeutique mise donc sur le développement d'inhibiteurs de la P-gp responsable de la MDR, soit de chimiosensibilisateurs.

Ceux-ci doivent empêcher que les cytostatiques soient expulsés de la cellule tumorale par la P-gp et fassent baisser la concentration du médicament sur son site d'action.

# Applications

- Expulsion hors de la cellule nerveuse de la substance amyloïde
- Expulsion des inhibiteurs des protéases à la surface des lymphocytes à l'origine de R virale
- S'oppose à l'absorption intestinale d'un certain nombre de produits digoxine, loperamide...
- Rejet de greffe et cyclosporine
- Multi R des cellules cancéreuses

- Les principaux inducteurs de la glycoprotéine P sont la rifampicine, la rifabutine (des antituberculeux), le millepertuis, la carbamazépine (un antiépileptique), ainsi que le ritonavir et le tipranavir (des antirétroviraux).
- Augmentent l'activité de la Pgp donc diminuent l'efficacité des traitements

# Médicaments substrats de la Pgp

- La glycoprotéine P
  - diminue l'absorption intestinale des médicaments substrats, qui ont besoin du transporteur
  - augmente leur élimination hépatique et rénale.
  - Elle joue aussi un rôle dans leur distribution, comme au niveau de la barrière hémato-méningée où elle s'oppose à leur diffusion dans le cerveau.

# Recherche d'inhibiteurs

- Le + connu verapamil
  - Jus de pamplemousse
  - Jus de raisin
  - Herbes chinoises
- 
- Polymorphisme de cette protéine expliquant une partie des variations des effets des médicaments

# Inhibiteurs des Pgp

- **inhibiteurs calciques** : le diltiazem, le vérapamil, la nifédipine, le bépridil ;
- **antiarythmiques** : l'amiodarone, la dronedarone, l'hydroquinidine, la quinidine, la propafénone ;
- **statine** : l'atorvastatine ;
- **antiagrégants plaquettaires** : le dipyridamole, le ticagrélor ;
- **macrolides** : la clarithromycine, l'érythromycine ;
- **antifongiques azolés** : l'itraconazole, le kétoconazole ;
- **inhibiteurs de la protéase du HIV** : le ritonavir, le saquinavir ;
- **immunodépresseur** : la ciclosporine ;
- **anticancéreux** : le lapatinib.

**des anticancéreux** : la daunorubicine, la doxorubicine, l'étoposide, le paclitaxel, la vinblastine, la vincristine, l'erlotinib, le nilotinib, le lapatinib, le pazopanib, la trabectedine ;

**des antirétroviraux** : le saquinavir, le maraviroc ;

**des immunodépresseurs** : la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus ;

**un antigoutteux** : la colchicine ;

**des hypoglycémiants** : la sitagliptine, la saxagliptine ;

**des médicaments cardiovasculaires** : la digoxine, le rivaroxaban, le dabigatran, le ticagrélor, la ranolazine, l'aliskirène ;

**un alphabloquant** : la silodosine ;

**un antihistaminique H1** : la fexofénadine ;

**un antifongique** : le posaconazole ;

**un bêta-2 stimulant** : l'indacatérol ;

**un opioïde** : le lopéramide.

Beaucoup de médicaments substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P50 sont aussi des substrats de la glycoprotéine P.

# Quelques exemples

- Un homme de 38 ans hospitalisé pour une toxoplasmose cérébrale révélatrice de sa maladie VIH ,CD4 à l'arrivée 14/mm<sup>3</sup>
- Sous Traitement par Adiazine, Malocide amélioration progressive de la Toxoplasmose et début du traitement antirétroviral : Truvada, Efavirenz . Il a perdu 14 kg, il est fatigué mais en rémission.
- En consultation à 3 mois puis 4 mois le



Dr. Michel Besson  
Méd. D. U. P. Spécial. Gynéc.

## MILLEPERTUIS ANTIDEPRESSEUR NATUREL

Retrouvez naturellement  
tonus, plaisir et désir

- + l'alternative  
aux médicaments
- + utiliser le millepertuis  
en toute sécurité



Alpen7

The advertisement features a blue header bar on the left. Below it, the author's name and credentials are listed. The main title is in large, bold, blue letters. Below the title, there is a sub-headline and two bullet points. The bottom half of the ad is dominated by a large photograph of a smiling woman holding a child, with a smaller inset image of a person in a kitchen to the left. The Alpen7 logo is at the bottom left.



*GoodScentsSolutions*

Quelles sont les propriétés  
pharmacologiques communes  
de ces produits?

Ils interagissent avec les cytochromes

# Les cytochromes P450 (CYP)

enzymes ubiquitaires constitués de plus de 500 gènes intervenant dans de nbx métabolismes

Ils se répartissent en

-familles (CYP1-2-3) et

-sous-familles (CYP1A -2C -2D -3A).

Parmi ces sous-familles, les principaux CYP impliqués dans le métabolisme des médicaments sont les suivants :

CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4

30 % du contenu hépatique en CYP

présent au niveau des cellules de la paroi intestinale.

50% des médicaments métabolisés par ce cytochrome

Augmentation de l'activité des cytochromes = induction enzymatique = diminution de l'activité du médicament métabolisé par cette voie

Parmi les substances inductrices

- alcool en prise chronique
- tabac
- antiépileptiques
- médicaments anti infectieux
- millepertuis

***Caractéristiques de l'induction :***

- se fait progressivement maximum en 10 à 15 jours.
- disparaît également progressivement à l'arrêt de l'inducteur.

Concerne surtout les CYP 2C, 3A

Diminution de l'activité des CYP= inhibition enzymatique  
= augmentation de l'activité des médicaments  
métabolisés par cette voie

majoration du risque d'effets indésirables surtout si le médicament a un **index thérapeutique faible**.

Principaux médicaments et plantes en cause :

-**jus de pamplemousse**.

- antifongiques azolés, macrolides, **inhibiteurs de protéases**,
- antagonistes des canaux calciques bradycardisants

### ***Caractéristiques de l'inhibition***

en général rapide deux mécanismes :

- une inactivation complète du CYP par l'inhibiteur
- une compétition au niveau d'un même CYP entre deux substances administrées simultanément, fixées et métabolisées par le même CYP.

# Millepertuis



inducteur enzymatique  
puissant du CYP 3A4

diminue l'efficacité d'un certain  
nombre de médicaments

ex : les contraceptifs oraux

————→ mise en garde contre  
l'automédication

# Pamplemousse



inactive le CYP 3A4  
hépatique et la Pgp intestinale

200 à 300ml de jus de fruits  
du commerce ou bien de  
pamplemousse frais.

L'effet est immédiat et  
augmente avec la prise  
répétée de jus de  
pamplemousse.

2 types de conséquences en fonction des médicaments pris en  
même temps et du site d'action

## Soit une augmentation de la biodisponibilité

statines (action hépatique)

risque de surdosage et de rhabdomyolyse avec les statines métabolisées par cette voie ( jusqu'à 5 fois leur concentration thérapeutique) avec la simvastatine l'atorvastatine ou la lovastatine, la pravastatine et la rosuvastatine ne sont pas métabolisées par cette voie

## Soit au contraire une absorption **intestinale** réduite

et perte d'activité des médicaments pris en même temps comme les médicaments **inhibiteurs des protéases**.

→ **Non remontée des CD4 chez un patient VIH**

Fait partie des consommations à rechercher systématiquement en cas de traitement inefficace ou bien d'effet indésirable grave inexpliqué

**Principaux cytochromes (CYP), principes actifs à marge thérapeutique étroite et métabolisés par ces CYP, inhibiteurs et inducteurs.**

<b>CYP</b>	<b>PRINCIPES ACTIFS</b>	<b>INHIBITEURS</b>	<b>INDUCTEURS</b>
1A2	<ul style="list-style-type: none"> <li>•clozapine</li> <li>•théophylline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•énoxacine</li> <li>•fluvoxamine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•alcool (en prise chronique)</li> <li>•tabac</li> <li>•millepertuis</li> </ul>
2C8	<ul style="list-style-type: none"> <li>•répaglinide</li> <li>•rosiglitasonne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•gemfibrozil</li> </ul>	anticonvulsivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>•carbamazépine</li> <li>•phénobarbital,</li> <li>•phénytoïne</li> </ul>
2D6	<ul style="list-style-type: none"> <li>•flécaïnide, propafénone</li> <li>•métoprolol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•fluoxétine, paroxétine</li> <li>•quinidine</li> <li>•thioridazine</li> </ul>	anti-infectieux : <ul style="list-style-type: none"> <li>•rifampicine</li> <li>•rifabutine</li> <li>•éfavirenz</li> <li>•névirapine</li> <li>•griséofulvine</li> </ul>
3A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>•ergotamine</li> <li>•dihydroergotamine</li> <li>•amiodarone, disopyramide</li> <li>•midazolam, triazolam, zolpidem</li> <li>•cisapride</li> <li>•ifosfamide</li> <li>•ciclosporine, tacrolimus, sirolimus</li> <li>•alfentanil, fentanyl, méthadone</li> <li>•pimozide</li> <li>•sildénafil, tadalafil, vardénafil</li> <li>•simvastatine, atorvastatine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•jus de pamplemousse</li> <li>•amiodarone</li> <li>•diltiazem, vérapamil</li> <li>•kétoconazole, itraconazole</li> <li>•fluconazole, miconazole</li> <li>•ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, atazanavir...</li> <li>•érythromycine, clarithromycine, josamycine</li> </ul>	