

Interactions médicamenteuses

Master 1 Sciences et Santé - UE pharmacologie

Sébastien Lalanne
PHc
Service de pharmacologie clinique

Objectifs pédagogiques

- Connaitre les types d'interactions médicamenteuses
- Confronter les différentes bases de données d'IM
- Interpréter des études d'IM

Définition

- Modification, qualitative ou quantitative, *in vivo* des effets d'un médicament par un autre médicament, un aliment ou une boisson ou des agents chimiques de l'environnement.

:

- **Interactions pharmacocinétiques**

Un médicament va **modifier la PK d'un autre médicament**

Important surtout si **index thérapeutique étroit**

→ points clés du devenir d'un médicament dans l'organisme :
absorption intestinale, distribution, métabolisme hépatique et
excrétion biliaire ou rénale

- **Interactions pharmacodynamiques**

- L'activité d'un médicament va **amplifier ou s'opposer aux effets d'un autre médicament**

- La PK du médicament n'est pas modifiée

- **Interactions physico-chimiques**

Compatibilité physicochimique des médicaments

Interactions pharmacodynamiques

- **Additivité:**

Effet de (A+B) = Effet de A + Effet de B

- **Synergie/potentialisation:**

Effet de (A+B) > Effet de A + Effet de B

- **Antagonisme:**

Effet de (A+B) < Effet de A ou Effet de B

Conséquences et évaluation

- Cliniquement significative si l'intensité et/ou la durée des variations pharmacologiques entraîne :
 - une modification du rapport bénéfice / risque pour le patient
 - contre-indiquent la prescription
 - ou nécessitent une adaptation posologique

Vieillessement (Risque -> Sensibilité PD)

Polypathologie (Risque -> Equilibre traitement pathologies chroniques)

Polymédication (Risque -> Spécialisation médicale)

- Evaluation : dossier AMM ou en post AMM

Exemple de dossier accessible en pratique :

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cresemba-epar-public-assessment-report_en.pdf

Interactions PK et PD

- ↑Effets bénéfiques
⇒ recherchés
- ↑Effets indésirables et/ou ↓efficacité:
⇒ non recherchés

Niveaux :

A prendre en compte

Précaution d'emploi

Déconseillé

Contre indiqué

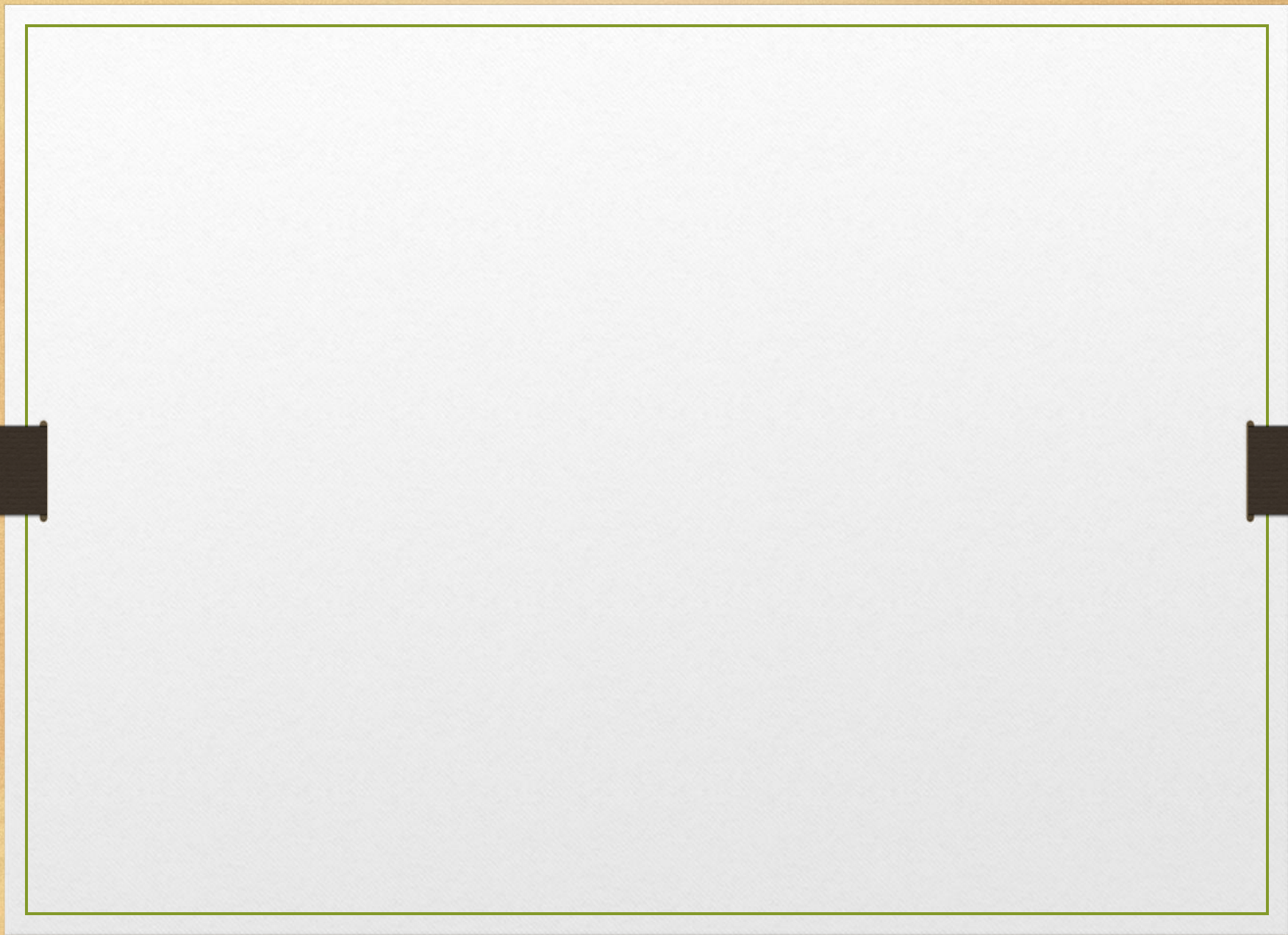
<https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

Cas cliniques

Cas N°1

Monsieur H. 39 ans, traité par **méthadone** pour substitution aux opiacés et **nalméfène** pour sevrage alcoolique, est hospitalisé pour un tableau complexe associant douleurs abdominales, crampes musculaires, agitation, tachycardie, élévation de la pression sanguine artérielle...

Quelle hypothèse iatrogénique permet d'expliquer ce tableau clinique ?



- **méthadone** est un agoniste plein des récepteurs opiacés de type mu, utilisée dans la substitution aux opiacés
 - **nalméfène** est un antagoniste compétitif de ces mêmes récepteurs opiacés mu, indiqué dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients dépendants à l'alcool
- ⇒ syndrome de sevrage aux opiacés, (association un agoniste et un antagoniste d'un même récepteur)

SELINCRO[®]

nalméfène

[Formes et présentations](#) | [Composition](#) | [Indications](#) | [Posologie et mode d'administration](#) | [Contre-indications](#) | [Mises en garde et précautions d'emploi](#) | [Interactions](#) | [Fertilité/grossesse/allaitement](#) | [Conduite et utilisation de machines](#) | [Effets indésirables](#) | [Surdosage](#) | [Pharmacodynamie](#) | [Pharmacocinétique](#) | [Sécurité préclinique](#) | [Modalités de conservation](#) | [Modalités manipulation/élimination](#) | [Prescription/délivrance/prise en charge](#)

DC CONTRE-INDICATIONS [\(début page\)](#)

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Patients traités par des agonistes opioïdes (tels que des analgésiques opioïdes, des médicaments de substitution aux opiacés contenant des agonistes opioïdes [comme la [méthadone](#)] ou des agonistes partiels [comme la buprénorphine]) : cf Mises en garde et Précautions d'emploi.
- Patients actuellement dépendants aux opioïdes ou ayant des antécédents récents de dépendance aux opioïdes.
- Patients présentant des symptômes aigus du syndrome de sevrage aux opioïdes.
- Patients pour lesquels une consommation récente d'opioïdes est suspectée.
- Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classification de Child-Pugh).
- Patients présentant une insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire estimée [TFGe] < 30 mL/min/1,73 m²).
- Patient ayant un antécédent récent de syndrome de sevrage aigu à l'alcool (incluant hallucinations, convulsions et *delirium tremens*).

Objet : CONTRE-INDICATION SELINCRO (nalméfène) + OPIOÏDES - RISQUE de SEVRAGE AIGU AUX OPIOÏDES

Information destinée aux pharmaciens, infirmiers en addictologie, médecins généralistes, psychiatres, addictologues et gastro-entérologues, CSAPA

Madame, Monsieur,

En accord avec l'ANSM, le laboratoire LUNDBECK alerte sur des cas graves de syndromes aigus de sevrage aux opioïdes, dus à la prise simultanée de SELINCRO (nalméfène) et d'opioïdes. Comme indiqué dans le RCP, rubriques 4.3 Contre-indications et 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi :

SELINCRO (nalméfène) est un antagoniste opioïde et de ce fait est contre-indiqué avec les opioïdes, notamment avec la buprénorphine, la méthadone, l'oxycodone, et la morphine.

Le non-respect de cette contre-indication expose à des syndromes aigus de sevrage aux opioïdes.

Les symptômes aigus de sevrage aux opioïdes correspondent à des nausées, vomissements, tremblements, de la transpiration et de l'anxiété. Ces symptômes peuvent survenir dès 1 à 2h après l'initiation du traitement avec Selincro.

Par conséquent, il conviendra avant toute prescription, délivrance ou administration de SELINCRO :

- de s'assurer :

- de l'absence de traitement par un opioïde ;
- de l'absence de dépendance aux opioïdes ou d'antécédents récents de dépendance aux opioïdes ;
- de l'absence de symptômes aigus du syndrome de sevrage aux opioïdes ;
- de l'absence de consommation récente d'opioïdes.

- de rappeler au patient :

- que le traitement lui est destiné personnellement ;
- qu'il est important de prévenir tout autre prescripteur, pharmacien ou infirmier qu'il suit ce traitement.

De plus, l'association de Selincro avec le tramadol ou la codéine est déconseillée par risque de diminution de l'effet antalgique.

Des documents d'information à votre intention ainsi qu'à celle des patients sont mis à votre disposition :

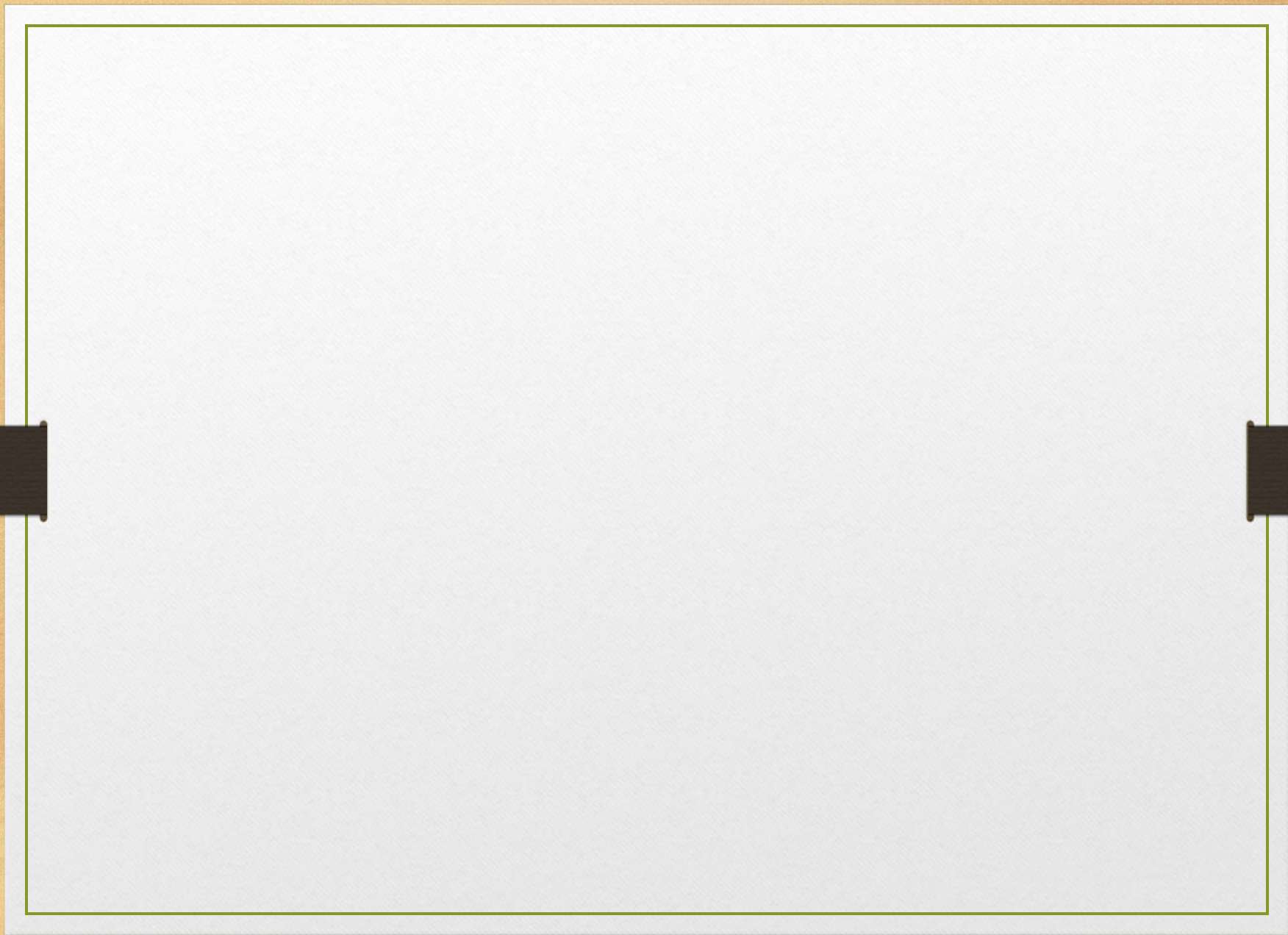
- par téléchargement sur le site de Lundbeck France, ou en scannant les QR codes ci-dessous, ou sur le site de l'ANSM

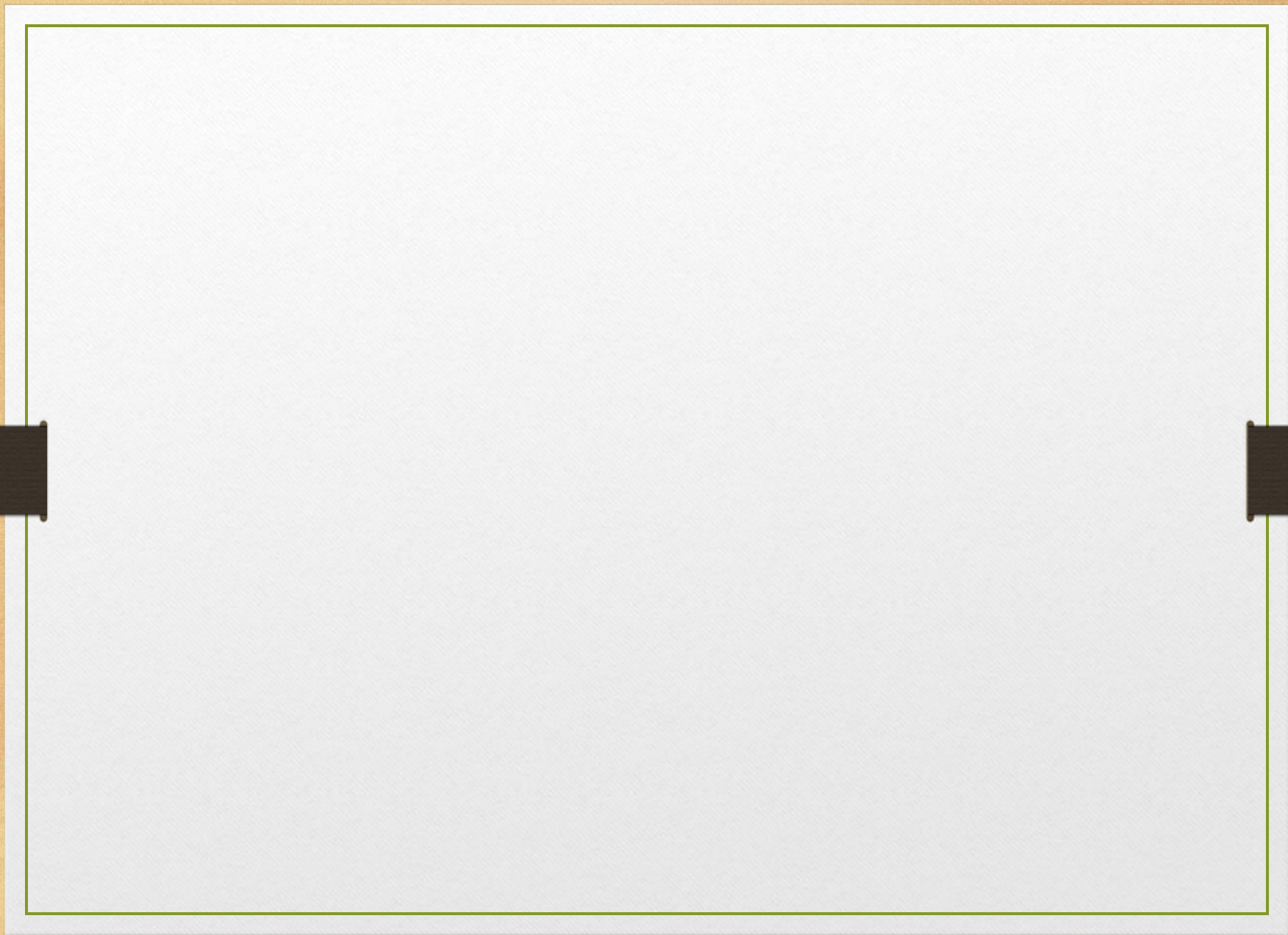
- en version papier disponible sur demande en vous adressant au service information médicale de Lundbeck France au 01 79 41 29 00 ou infomed@lundbeck.com. La version papier vous sera envoyée par courrier.

Cas N°2

Monsieur R. 56 ans présente une épilepsie généralisée bien contrôlée depuis de nombreuses années par **valproate de sodium**. Il vient vous consulter pour un déséquilibre récent de ses crises et indique que l'observance de son traitement est excellente. Vous n'en doutez pas car vous connaissez son caractère scrupuleux. Il reçoit par ailleurs de la **paroxétine**, récemment rajoutée par un confrère et du **tramadol + paracétamol** pour une lombalgie chronique.

Quelle hypothèse iatrogénique permet d'expliquer ce déséquilibre ?





TRAMADOL

Voir aussi : analgésiques morphiniques agonistes - analgésiques morphiniques de palier II - morphiniques - médicaments abaissant le seuil épileptogène - médicaments sédatifs - médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique

+ ANTICOAGULANTS ORAUX

Augmentation du risque hémorragique	A prendre en compte Surveillance particulièrement chez le sujet âgé.
-------------------------------------	--

+ BUPROPION

Risque d'inefficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.	Association DECONSEILLÉE
---	---------------------------------

+ CINACALCET

Risque d'inefficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.	Association DECONSEILLÉE
---	---------------------------------

+ DULOXÉTINE

Risque d'inefficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.	Association DECONSEILLÉE
---	---------------------------------

+ FLUOXÉTINE

Diminution de l'efficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.	Association DECONSEILLÉE
--	---------------------------------

+ IMAO IRRÉVERSIBLES

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.	CONTRE-INDICATION
---	--------------------------

+ IMAO-A RÉVERSIBLES, Y COMPRIS OXAZOLIDINONES ET BLEU DE MÉTHYLÈNE

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.	Association DECONSEILLÉE
---	---------------------------------

+ IMAO-B

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.	A prendre en compte
---	----------------------------

248

+ INHIBITEURS SÉLECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE

Risque d'apparition de convulsions et/ou d'un syndrome sérotoninergique.	A prendre en compte
--	----------------------------

+ ONDANSETRON

Diminution de l'intensité et de la durée de l'effet analgésique du tramadol et risque de diminution de l'effet antiémétique de l'ondansétron.	A prendre en compte
---	----------------------------

+ PAROXÉTINE

Diminution de l'efficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.	Association DECONSEILLÉE
--	---------------------------------

= inhibiteur CYP 2D6

Interactions PD

Interaction PK

Valproate de sodium : antiépileptique

Paroxétine: un inhibiteur de la recapture de la sérotonine → antidépresseur

Tramadol : agoniste des récepteurs opiacés de type mu et un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (sans propriété antidépressive) → antalgique palier II

⇒ Abaissement seuil convulsif (antidépresseurs, tramadol)

⇒ Syndrome sérotoninergique (agitation, confusion, hypersudation, hallucinations, hyperréflexie, myoclonie, frissons, tachycardie et tremblements...)



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ

BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS



Visiter [medicaments.gouv.fr]

Accueil | Glossaire | Aide

Dernière mise à jour le 30/03/2021

SOMMAIRE

Dénomination
Composition
Forme pharma.
Clinique
Indic. thérapeutiques
Posologie

Fiche info

Résumé des caractéristiques du produit

Notice

DEROXAT 20 mg, comprimé pelliculé sécable - Résumé des caractéristiques du produit

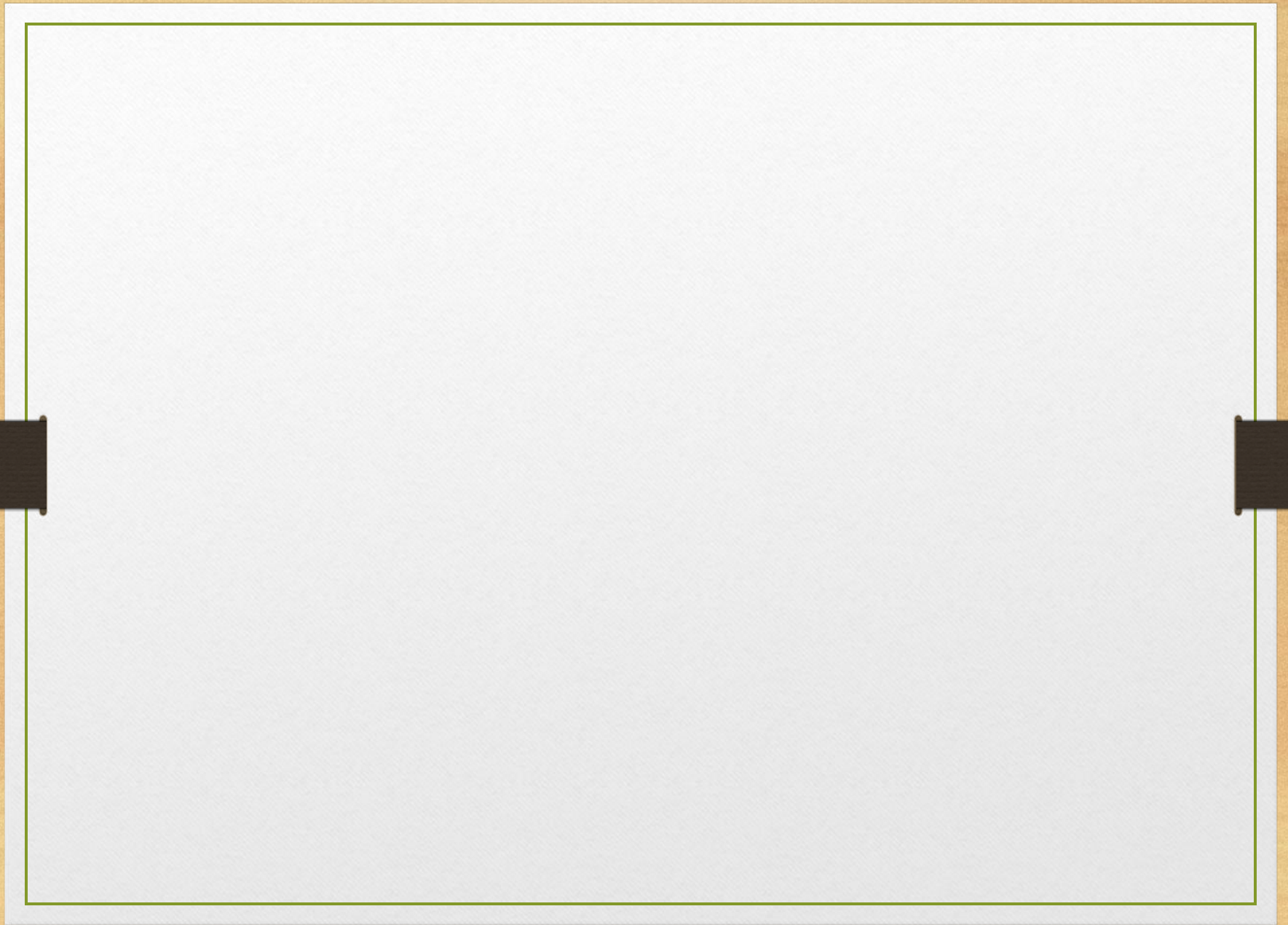
ANSM - Mis à jour le : 10/09/2020

Inhibition du CYP2D6 par la paroxétine

Comme d'autres antidépresseurs, parmi lesquels d'autres ISRS, la paroxétine inhibe l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 hépatique. L'inhibition de cette isoenzyme peut entraîner l'augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments associés métabolisés par elle. Ces médicaments comprennent certains antidépresseurs tricycliques (clomipramine, nortriptyline et désipramine), les neuroleptiques de type phénothiazine (ex : perphénazine et thioridazine, voir rubrique 4.3 Contre-indications), la rispéridone, l'atomoxetine, certains antiarythmiques de type 1c (ex : propafénone et flecaïnide) et le métoprolol. Il n'est pas recommandé d'utiliser la paroxétine en association avec le métoprolol lorsqu'il est administré dans l'insuffisance cardiaque, en raison d'un index thérapeutique étroit du métoprolol dans cette indication.

Une interaction pharmacocinétique entre les inhibiteurs du CYP2D6 et le tamoxifène, montrant une diminution de 65-75% des concentrations plasmatiques d'endoxifène, une des formes les plus actives du tamoxifène, a été rapportée dans la littérature. Une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée dans quelques études en cas d'utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS. Une diminution de l'effet du tamoxifène ne pouvant être exclue, l'association d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 (incluant la paroxétine) au tamoxifène doit être, autant que possible, évitée (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Interactions PK : exemple de bases de données



<https://www.ddi-predictor.org/predictor/ddi>

AGE
ADULT

SUBSTRATE TRAMADOL RR	Fraction metabolized by each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
	0	0.33	0	0	0

WARNING!

Some metabolites of this drug are active and contribute to its therapeutic activity. Variation of the parent drug exposure may be compensated in part by variation of the active metabolite(s) exposure in the opposite direction.

INTERACTOR PAROXETINE 20 MG/D	Induction or inhibition potency with respect to each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
	0	-0.99	0	0	0

WARNING!

This interactor is a suicide inhibitor of CYP2D6. Inhibition vanishes gradually after the end of interactor administration. Return to basal CYP2D6 activity takes 8 days.

AUC RATIO	AUC^{EM*}/AUC^{EM}	1.49
-----------	----------------------	------

Quel rationnel ??

REFERENCES

FIND PUBLICATIONS THAT WERE USED TO BUILD THE MODEL BEHIND DDI-PREDICTOR

Drug interaction

Polymorphism

Cirrhosis

SUBSTRATE	INTERACTOR	GENOTYPE	OBSERVED	PREDICTED	REFERENCE
tramadol	Search				
Tramadol RR	Itraconazole 100-200 mg/d		1.11	1.00	Saarikoski, T., et al., Effects of terbinafine and itraconazole on the pharmacokinetics of orally administered tramadol. Eur J Clin Pharmacol, 2015. 71(3): p. 321-7.
Tramadol RR	Paroxetine 20 mg/d	cyp2d6*1-2*1-2	1.4	1.49	Laugesen, S., et al., Paroxetine, a cytochrome P450 2D6 inhibitor, diminishes the stereoselective O-demethylation and reduces the hypoalgesic effect of tramadol. Clin Pharmacol Ther, 2007. 77(4): p. 312-23.
Tramadol RR	Terbinafine 150-250 mg/d		2.15	1.44	Saarikoski, T., et al., Effects of terbinafine and itraconazole on the pharmacokinetics of orally administered tramadol. Eur J Clin Pharmacol, 2015. 71(3): p. 321-7.
Tramadol SS	Paroxetine 20 mg/d	cyp2d6*1-2*1-2	1.3	1.40	Laugesen, S., et al., Paroxetine, a cytochrome P450 2D6 inhibitor, diminishes the stereoselective O-demethylation and reduces the hypoalgesic effect of tramadol. Clin Pharmacol Ther, 2007. 77(4): p. 312-23.

Clinical Pharmacology & Therapeutics

Pharmacodynamics and Drug Action

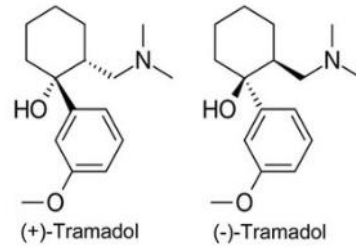
Paroxetine, a Cytochrome P450 2D6 Inhibitor, Diminishes the Stereoselective *O*-demethylation and Reduces the Hypoalgesic Effect of Tramadol

S. Laugesen MD, T.P. Enggaard MD, PhD, R.S. Pedersen MSc, S.H. Sindrup MD, K. Brøsen MD 

First published: 02 April 2005 | <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.11.002> | Citations: 85

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15903129/>

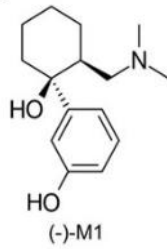
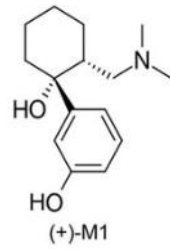
Table 1



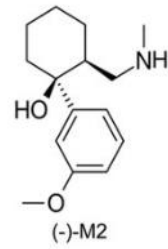
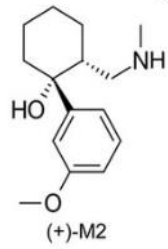
Tramadol

O-demethylation
(CYP2D6)

N-demethylation
(CYP2B6, CYP3A4)



O-Desmethyltramadol (M1)



N-Desmethyltramadol (M2)

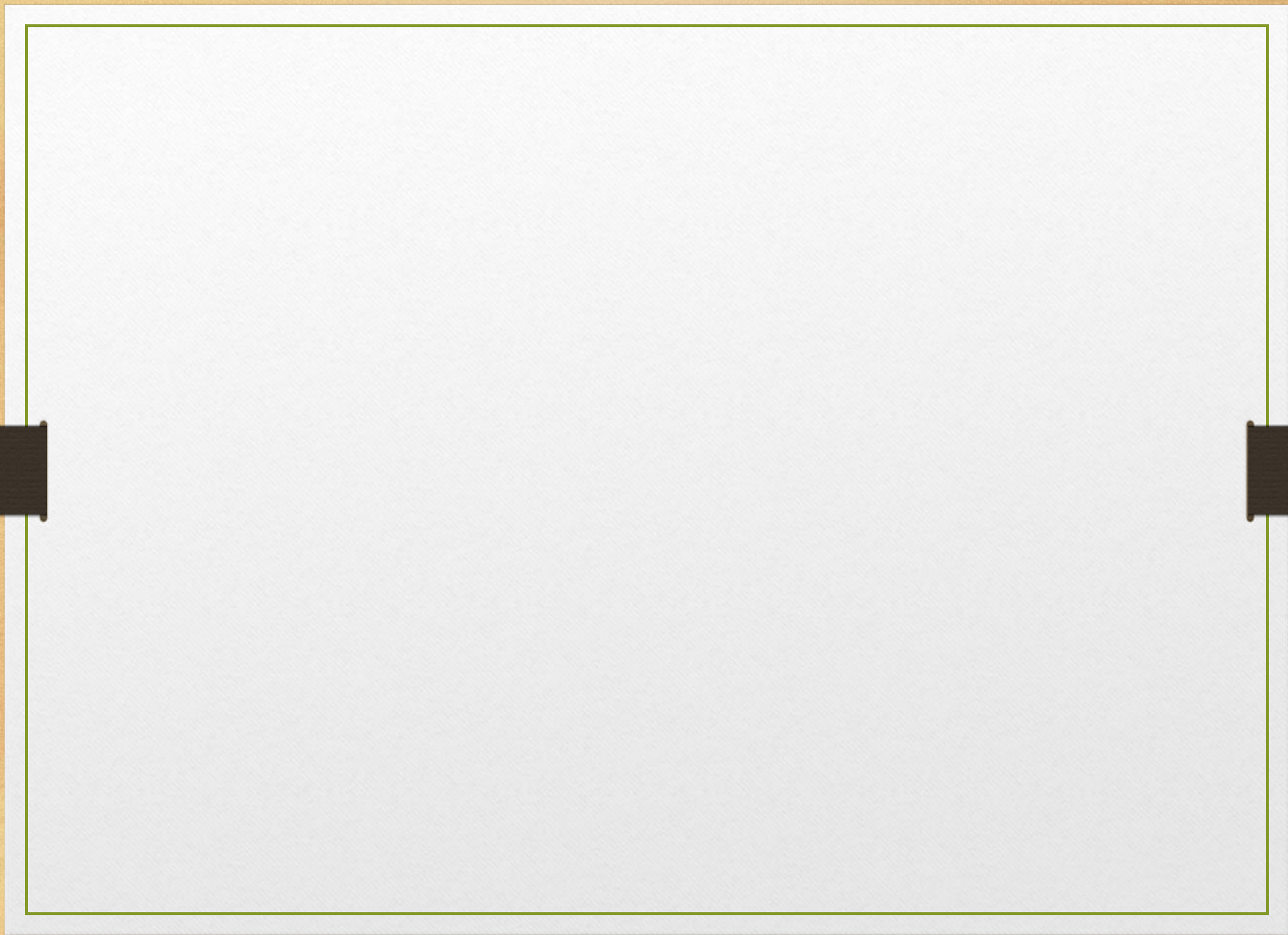


Table I. Areas under plasma concentration–time curves of enantiomers of tramadol and metabolite M1

	<i>AUC₀₋₈ (h · μmol/L) (median and 95% CI)</i>		<i>Difference* (median and exact 95% CI)</i>	<i>Difference in % of median AUC for placebo/tramadol (median and 95% CI)</i>	<i>P value†</i>
	<i>Placebo/tramadol</i>	<i>Paroxetine/tramadol</i>			
(+)-Tramadol	3.46 (3.02 to 3.83)	4.76 (4.21 to 5.17)	1.28 (0.66 to 1.73)	37% (19% to 50%)	.0011
(-)-Tramadol	3.05 (2.64 to 3.44)	3.83 (3.63 to 4.44)	0.98 (0.53 to 1.43)	32% (17% to 47%)	.0023
(+)-M1	1.02 (0.70 to 1.13)	0.27 (0.17 to 0.37)	-0.69 (-0.82 to -0.49)	-67% (-80% to -5%)	.0004
(-)-M1	0.99 (0.80 to 1.13)	0.60 (0.48 to 0.65)	-0.40 (-0.51 to -0.27)	-40% (-51% to -27%)	.0008

AUC₀₋₈, Area under plasma concentration–time curve from 0 to 8 hours; AUC, area under plasma concentration–time curve; CI, confidence interval.

*Hodges-Lehman estimates of median differences with exact 95% CIs. Computed by use of StatXact3 (Cytel Software Corporation, Cambridge, Mass).

†P values calculated by use of Wilcoxon matched-pairs signed rank sum test.

Quelles conséquences cliniques ??

<i>Pain test</i>	<i>Placebo/placebo</i>	<i>Placebo/tramadol</i>	<i>Paroxetine/tramadol</i>
Pressure pain Tolerance threshold (kPa)	-83.7 (-491.8 to -31.8)	389.8 (210.6 to 637.3)	388.7 (141.0 to 714.9)

Cold pressor test				
Mean pain (cm · s)	-0.4 (-1.4 to 1.4)	-0.09 (-1.4 to 0.9)	-4.2 (-6.8 to -1.9)	-2.2 (-3.7 to -0.4)
Discomfort (cm)	0.5 (-0.1 to 1.4)	0.6 (-1.0 to 2.5)	-4.7 (-10.6 to -2.8)	-2.0 (-5.6 to 1.2)

Cas N°3

Un patient de 72 ans, infection par le VIH: dolutégravir + rilpivirine

Diabète de type 2 : **metformine** 1000 mg matin et soir (DFG = 60 ml/min)

HTA : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

Un soir d'été, il est admis aux urgences pour des douleurs abdominales intenses associées à des vomissements. Le bilan gazeux retrouve une acidose avec des lactates à 6 mmol/L. Le débit de filtration glomérulaire est abaissé à 19 mL/min. L'analyse toxicologique caractérise une prise d'ibuprofène récente.

Quelle hypothèse iatrogénique permet d'expliquer ce tableau clinique ?

M. Grégoire, La Lettre de l'Infectiologue, 2019

IRA: IEC + AINS + déshydratation(?)
metformine (+ dolutégravir)



Acidose lactique

<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>



Potential Interaction


Dolutegravir (DTG)

Metformin

Quality of evidence: Low 

Summary:

Coadministration of metformin (500 mg twice daily) was studied with dolutegravir (50 mg once or twice daily) in 15 subjects. Coadministration with once daily dolutegravir increased metformin C_{max} and AUC by 66% and 79%, whereas coadministration with twice daily dolutegravir increased metformin C_{max} and AUC by 111% and 145%. A dose adjustment of metformin should be considered when starting and stopping coadministration of dolutegravir with metformin in order to maintain glycaemic control. The US Prescribing Information suggests limiting the total daily dose of metformin to 1000 mg when starting metformin or dolutegravir. Monitoring renal function during coadministration and monitoring blood glucose when starting and stopping coadministration is recommended. As metformin is eliminated renally, patients with moderate renal impairment may be at increased risk for lactic acidosis due to increased metformin concentrations.

▶ J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 Jul 8;72(4):400–407. doi: [10.1097/QAI.0000000000000983](https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000983) 

The Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Subjects

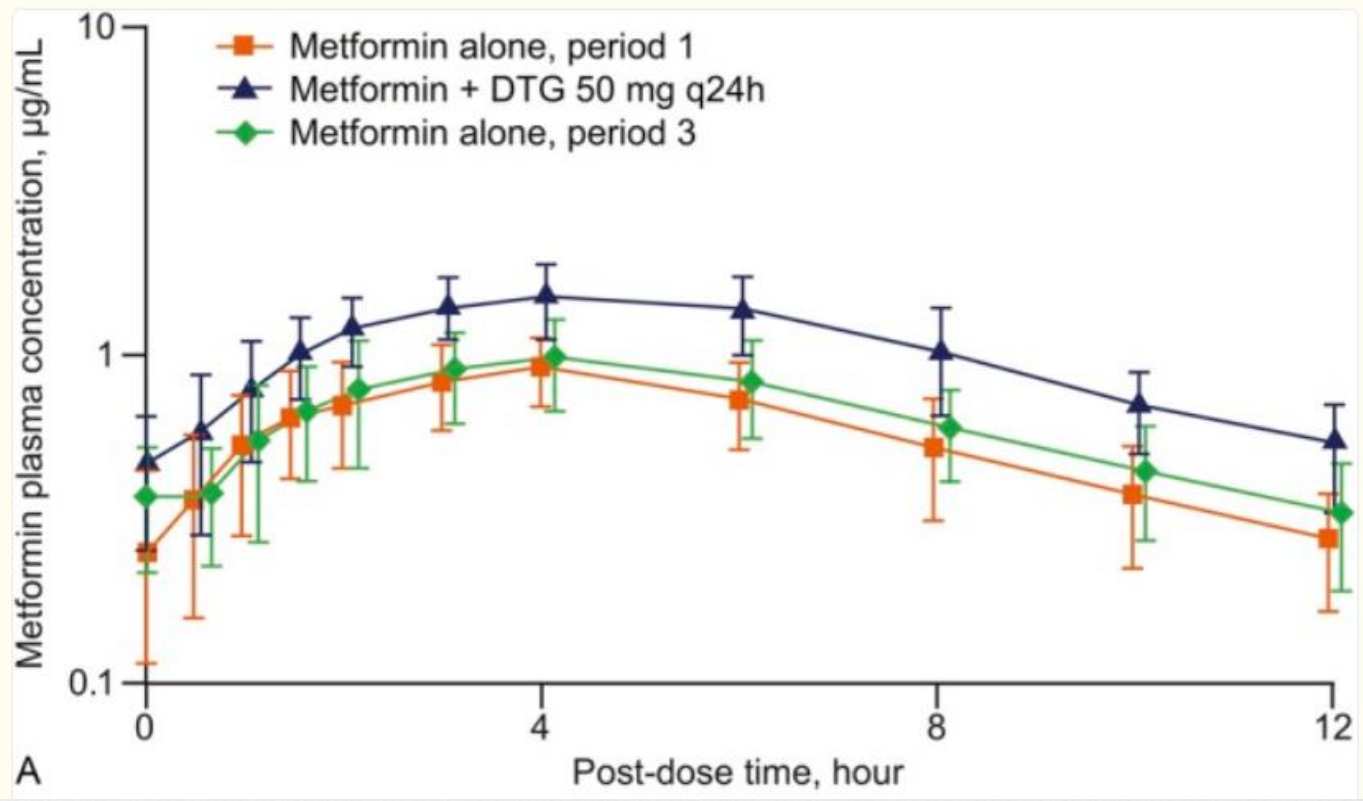
[Ivy H Song](#)^{*}, [Jian Zong](#)^{*}, [Julie Borland](#)^{*}, [Fred Jerva](#)^{*}, [Brian Wynne](#)^{†,✉}, [Maciej J Zamek-Gliszczynski](#)^{*}, [Joan E Humphreys](#)^{*}, [Gary D Bowers](#)^{*}, [Mike Choukour](#)[‡]

▶ [Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#)

PMCID: PMC4935531 PMID: [26974526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26974526/)

Résumé, Table 1 (cohort 1), Fig1A

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4935531/#:~:text=Dolutegravir%20significantly%20increased%20metformin%20plasma,stopping%20dolutegravir%20while%20taking%20metformin.>



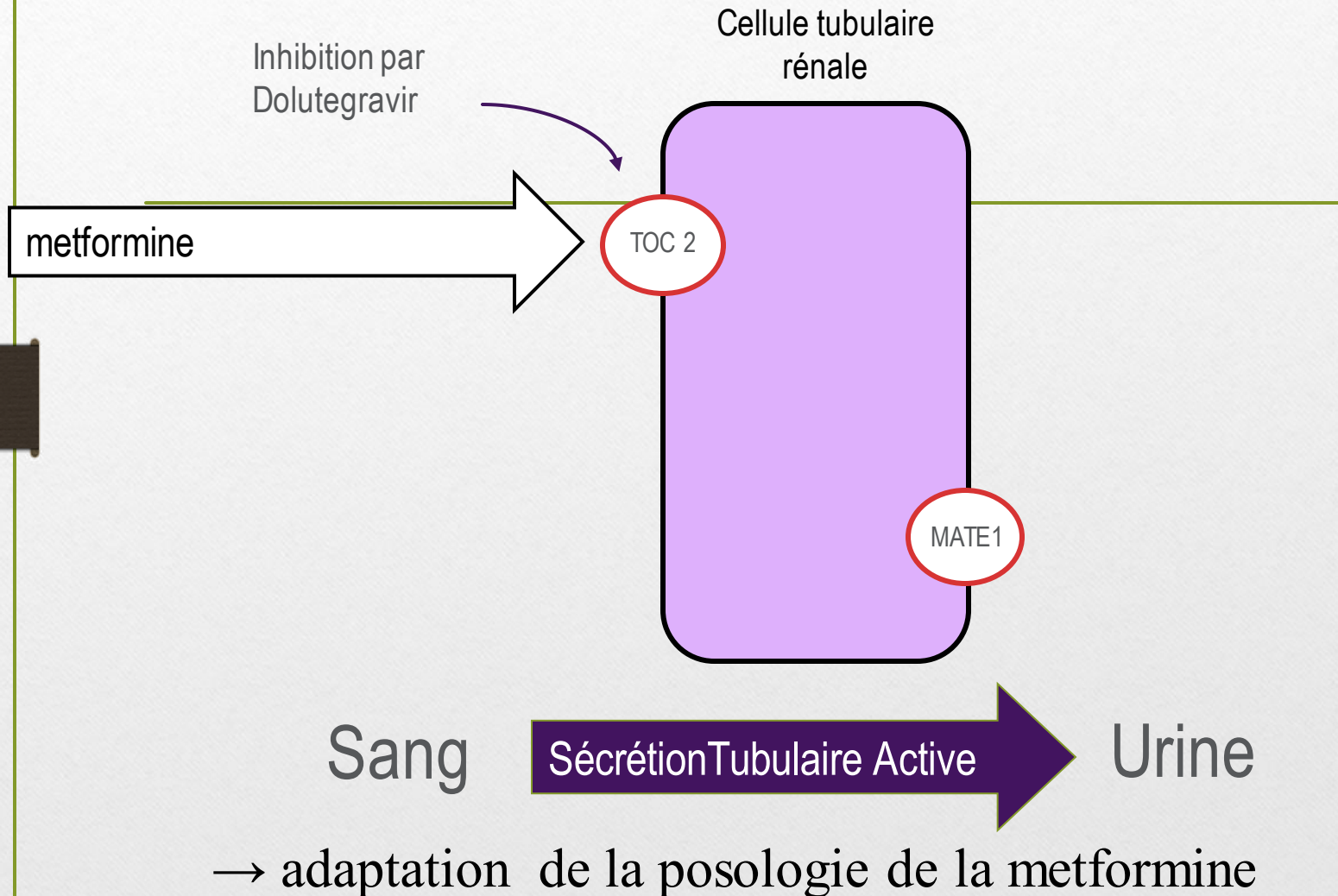
A

Summary of Metformin PK Parameters

PK Parameter	Cohort 1 (Dolutegravir 50 mg q24h)			GLS Mean Ratio (90% CI)
	Geometric Mean (CV%)			
	Period 1 Metformin Alone (n = 15)	Period 2 Metformin Plus Dolutegravir (n = 14)	Period 3 Metformin Alone (n = 14)	Period 2 vs Period 1
AUC(0- τ), $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$	6.82 (26.5)	12.2 (23.1)	7.55 (28.1)	1.79 (1.65 to 1.93)

metformine + dolutégravir : mécanisme de l'interaction

Mécanisme de l'interaction dolutegravir - metformine



IRA: IEC + AINS + déshydratation(?)
metformine (+ dolutégravir)



Acidose lactique



AINS & IEC ?

<https://www.youtube.com/watch?v=aZF2kpKM3l0>

Cas clinique N°4

- Madame N., âgée de 20 ans, taille : 1,69 m, poids : 57kg
- ATCD médicaux :
 - Asthme non sévère
 - Migraine
- Traitement au long cours :
 - Salbutamol = VENTOLINE® à la demande
 - Naratriptan = NARAMIG®

- Histoire récente : migraines plus fréquentes
 - Consulte son médecin traitant
 - Prescription de propranolol
 - 15/09 10h00 : 1^{ère} prise de propranolol
 - 15/09 10h15 : dyspnée crescendo, salbutamol sans effet
 - 15/09 10h45 : perd connaissance + arrêt cardio-respiratoire
 - Prise en charge par le SAMU puis transfert en réanimation
 - Œdème cérébral diffus, acidose métabolique, crises épileptiques
 - 19/09 : majoration de l'œdème cérébral + troubles du rythme cardiaque
 - 20/09 : état de mort encéphalique objectivé dans la journée.

Quelle hypothèse iatrogénique pour expliquer ce tableau clinique ?

BÊTA-2 MIMÉTIQUES

(bambuterol, indacatérol, olodatérol, salbutamol, terbutaline, vilantérol)

+ BÊTA-BLOQUANTS NON CARDIO-SÉLECTIFS (Y COMPRIS COLLYRES)

Risque de moindre efficacité réciproque par antagonisme pharmacodynamique.

A prendre en compte

<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>

Avoidance of medications that may make asthma worse

Aspirin and other NSAIDs can cause severe exacerbations.³⁶⁴ Beta-blocker drugs, including topical ophthalmic preparations, may cause bronchospasm³⁶⁵ and have been implicated in some asthma deaths. However, beta-blockers have a proven benefit in the management of cardiovascular disease. People with asthma who have had an acute coronary event and received beta-blockers within 24 hours of hospital admission have been found to have lower in-hospital mortality rates than those who did not receive beta-blockers.³⁶⁶

<https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/27/2129/1748921?login=true>

Beta-blockers are only relatively contraindicated in asthma, but not in COPD, although a more selective β 1-adrenoceptor antagonist (i.e. bisoprolol, metoprolol succinate, or nebivolol) is preferred.^{48,49,391} The contraindication to beta-blockers in asthma, as mentioned on pharmacy leaflets, is based on small case series published in the 1980s and late 1990s with very high initial dosages in young patients with severe asthma. In clinical practice, starting with low doses of cardioselective beta-blockers combined with close monitoring for signs of airway obstruction (wheezing, shortness of breath with lengthening of the expiration) may allow the use of profoundly effective beta-blockers in HFrEF, especially in older people where true severe asthma is uncommon.

Therefore, according to the 2015 GINA global strategy report,^{395,396} asthma is not an *absolute* contraindication, but these medications should only be used under close medical supervision by a specialist, with consideration of the risks for and against their use. The long-term safety of cardioactive inhaled pulmonary drugs is uncertain and the

A retenir

- Deux principales interactions : pharmacodynamique et pharmacocinétiques
- Le meilleur moyen d'éviter la iatrogénie : identifier le risque et évaluer ses conséquences en amont
- Consulter des bases de données (RCP, Thésaurus des interactions, ddi predictor, Liverpool drug interaction checker...) et les confronter