

Associations médicamenteuses : des liaisons parfois dangereuses

En complément à cette conférence sur les interactions médicamenteuses, nous vous proposerons régulièrement le profil de produits de conseil qui présentent des risques lorsqu'ils sont associés à certains médicaments.

Fiche n°1 : Millepertuis

Un effet supérieur au placebo en cas d'épisode dépressif léger ou modéré

Le millepertuis (*Hypericum perforatum* ou encore « Herbe de Saint-Jean ») est une plante utilisée sous forme d'extrait pour ses propriétés antidépressives. Plusieurs essais convergents mettent en évidence un effet favorable des extraits de millepertuis à court terme, sur les **manifestations dépressives peu intenses**.

Son mode d'action n'est pas bien connu mais il agirait par inhibition de la recapture de la sérotonine. La posologie la plus souvent utilisée est de **900 mg par jour**.

Des effets indésirables rares semble-t-il

Le millepertuis semble n'entraîner que peu d'effets indésirables, en général anodins.

- Dans les conditions normales d'utilisation, le risque de réaction cutanée à type de **photosensibilisation** paraît faible, mais des lésions graves ont été rapportées dans des contextes particuliers : puvathérapie, traitement par laser ou par agent diagnostique photosensibilisant.
- L'absence de données fiables conduit à ne pas utiliser le millepertuis pendant la **grossesse et l'allaitement**.

De nombreuses associations médicamenteuses à risque

Il existe un risque bien démontré d'interactions médicamenteuses graves avec le millepertuis qui doit être pris en compte et signalé aux patients.

La plupart des interactions médicamenteuses connues entre le millepertuis et des médicaments résultent d'une induction, par des composants de la plante, de certaines isoenzymes du cytochrome P450, notamment l'isoenzyme CYP3A4, ou de l'expression de la P-glycoprotéine.

Différents substrats de l'isoenzyme CYP3A4

- Antiarythmiques: amiodarone, disopyramide, lidocaïne, quinidine
- Agents anti-infectieux: clarithromycine, érythromycine, itraconazole, kétoconazole
- Benzodiazépines: alprazolam, diazépam, midazolam, triazolam
- Antagonistes du calcium: dihydropyridines, diltiazem, vérapamil
- Statines: atorvastatine, simvastatine
- Divers: buspirone, carbamazépine, ciclosporine, cisapride, dihydroergotamine, éfavirenz, ergotamine, éthinylestrodiol, indinavir, névirapine, pimozide, ritonavir, saquinavir, sibutramine, sildénafil, sirolimus, tacrolimus, théophylline, tramadol

Comme tous les inducteurs du cytochrome, les extraits de millepertuis diminuent la concentration plasmatique des médicaments habituellement dégradés par le système des cytochromes. Cela entraîne, d'une part la diminution de l'effet thérapeutique attendu, et d'autre part, à l'inverse, l'apparition de manifestations toxiques lors de l'arrêt du millepertuis dans le cas de médicaments à faible marge thérapeutique.

Une baisse de la concentration plasmatique a ainsi pu être observée avec :

- **l'amitriptyline, la digoxine, la fexofénadine**, sans conséquence clinique décrite
- **la simvastatine et l'atorvastatine**, mais pas la pravastatine
- certains antirétroviraux : **indinavir et névirapine**
- **la warfarine** : réduction de l'effet anticoagulant
- **les contraceptifs oraux** : saignements génitaux inattendus et grossesses (14 cas rapportés en Europe)
- **l'irinotecan**, un cytotoxique, avec pour conséquence une moindre leucopénie
- **la méthadone** : un essai chez 4 patients a montré une baisse de la concentration plasmatique de celle-ci de 19 à 60%

Interactions graves avec des immunodépresseurs

Les interactions aux conséquences les plus graves ont été observées avec des immunodépresseurs : **ciclosporine et tacrolimus**. La chute brutale de la concentration plasmatique en ciclosporine provoquée par la prise de millepertuis a déclenché des épisodes de rejet de la greffe chez des transplantés cardiaques, hépatiques ou rénaux. L'interaction s'est produite avec une simple infusion de la plante.

Syndrome sérotoninergique

Un autre type d'interactions implique des molécules comme la buspirone, la venlafaxine, ou des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (sertraline, fluoxétine, citalopram, fluvoxamine, paroxétine). La résultante de cette interaction est l'apparition, chez ces patients, de symptômes caractéristiques d'un excès de sérotonine (associant hypertension, tachycardie, sueurs, troubles neuromusculaires, agitation ou confusion). Théoriquement, cet effet risque aussi d'apparaître en cas de prise avec un IMAO sélectif A (moclobémide), ainsi qu'avec un antibiotique tel que le linézolide.

Conclusion pratique : prudence

La prescription, le conseil ou la gestion de l'automédication doivent se focaliser sur :

- les associations contre-indiquées

- anticoagulants oraux
- immunodépresseurs
- digoxine
- théophylline
- antirétroviraux inhibiteurs de la protéase du HIV

- contraceptifs oraux => utiliser une autre méthode contraceptive efficace, en particulier de type mécanique !

} En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis sans suivi médical car risque de toxicité !

- les associations à éviter

- linézolide
- IMAO
- ISSR

Il faut noter que les conséquences cliniques des interactions médicamenteuses par induction enzymatique surviennent parfois à distance de la modification du traitement. L'induction enzymatique peut mettre **2 à 3 semaines** pour se développer totalement. Elle persiste pendant un laps de temps du même ordre quand l'inducteur enzymatique est arrêté.

DCI	Nom de marque
Amitriptyline	TRYPTIZOL [®] , REDOMEX [®] ou autre
Atorvastatine	LIPITOR [®]
Bupirone	BUSPAR [®]
Ciclosporine	NEORAL SANDIMMUN [®] , SANDIMMUN [®]
Citalopram	CIPRAMIL [®] ou autre
Digoxine	LANOXIN [®]
Fexofénadine	TELFAST [®]
Fluoxétine	PROZAC [®] ou autre
Fluvoxamine	FLOXYFRAL [®] ou autre
Irinotécan	CAMPTO [®]
Linézolide	ZYVOXID [®]

DCI	Nom de marque
Millepertuis	MILPERINOL [®] , HYPERIPLANT [®] ou autre
Moclobémide	AURORIX [®] ou autre
Névirapine	VIRAMUNE [®]
Paroxétine	AROPAX [®] , SEROXAT [®] ou autre
Pravastatine	PRAVASINE [®] ou autre
Sertraline	SERLAIN [®]
Simvastatine	ZOCOR [®] ou autre
Tacrolimus	PROGRAFT [®]
Théophylline	EUPHYLLIN [®] ou autre
Venlafaxine	EFEXOR [®]
Warfarine	MAREVAN [®]

Pour en savoir plus...

1. « Millepertuis et états dépressifs » Revue Prescrire mai 2004, 250, 362-369
2. « Interactions entre le millepertuis et certains médicaments » Folia Pharmacotherapeutica mars 2000, novembre 2001, septembre 2002
3. « Interactions médicamenteuses : Comprendre et décider » Revue Prescrire mars 2005, Supplément au n°259
4. « Référentiel national des interactions médicamenteuses » Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) avril 2005