

SSHP Newsletter

Société Suisse sur l'Hypertension Pulmonaire

Sommaire

Interactions médicamenteuses:
Etude de cas..... 1

Interactions médicamenteuses dans
le traitement de l'hypertension
artérielle pulmonaire – à quoi
faut-il faire attention?..... 4

Editorial



Chers collègues,

Ce numéro de la Newsletter de la SSHP est consacré à un thème auquel les médecins de famille sont sans cesse confrontés lors du traitement des patients atteints d'hypertension pulmonaire: les interactions médicamenteuses. L'auteur, le Docteur Kerstin Wustmann, nous donne un aperçu des principaux groupes de médicaments présentant des interactions avec les différents principes actifs utilisés pour traiter l'hypertension pulmonaire. Un aperçu pratique (voir Tableau), à utiliser comme guide, est destiné à faciliter la pratique quotidienne.

La Newsletter de la SSHP existe déjà depuis 2004. Son objectif, et donc celui de la SSHP, est de rendre les médecins de famille et les autres médecins non-spécialistes plus attentifs au thème de l'hypertension pulmonaire. Par ailleurs, ce groupe cible doit disposer des connaissances les plus récentes et des recommandations en vigueur dans ce domaine, afin d'assurer une prise en charge (de base) optimale des patients.

Avons-nous atteint cet objectif? N'hésitez pas à nous faire part de votre avis et participez à notre sondage en ligne destiné aux lecteurs, sur: www.sgph.ch.

Nous nous réjouissons de votre feedback!

Prof. Michael Tamm
Président de la SSHP

Interactions médicamenteuses dans le traitement de la HTAP

Interactions médicamenteuses dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire – à quoi faut-il faire attention?

Kerstin Wustmann

Etude de cas

Un patient de 48 ans atteint de la tétralogie de Fallot (cardiopathie cyanogène avec défaut septal ventriculaire (ventricular septal defect, VSD) subaortique; aorte à cheval sur le ventricule droit et le ventricule gauche; obstruction de la chambre de chasse du ventricule droit; hypertrophie ventriculaire droite) et de multiples collatérales aorto-pulmonaires a été adressé à l'hôpital en raison d'une fièvre aiguë. Petit résumé de ses antécédents: en 1979, le patient a fait l'objet d'une opération avec élargissement de la chambre de chasse ventriculaire droite au moyen d'un patch, remplacement de la valve pulmonaire, fermeture du VSD et ligature des multiples collatérales aorto-pulmonaires. En 2001, le patient a bénéficié du remplacement de la prothèse valvulaire pulmonaire dégénérée et sténosée par une homogreffe, de la fermeture d'un VSD résiduel et du remplacement de l'aorte ascendante. En 2006, une fistule coronaire au niveau du ventricule droit ainsi qu'une grande collatérale aorto-pulmonaire ont fait l'objet d'une fermeture percutanée; une autre collatérale aorto-pulmonaire n'a pas pu être fermée par coil. Au moment de l'intervention invasive, l'hypertension pulmonaire soupçonnée à l'échocardiographie a été confirmée, avec une pression artérielle pulmonaire systolique de 60 mmHg, une pression artérielle pulmonaire moyenne de 38 mmHg, un gradient transpulmonaire de 27 mmHg et une résistance pulmonaire de 5,4 unités Wood. L'IRM a révélé une altération modérée de la fonction ventriculaire droite avec une fraction d'éjection (FE) de 35%; à l'ergospirométrie, une forte limitation de la tolérance à l'effort a été constatée avec une consommation maximale d'oxygène (VO₂max) de 11,7 ml/kg/min (28 % de la

valeur théorique). En plus du torasémide, du péridopril et de la digoxine, un traitement par bosentan a été initié. Jusqu'à l'hospitalisation actuelle, l'évolution était stable, avec une dyspnée de classe NYHA II-III et un taux de NT-proBNP de 2900 pg/ml (norme: <115 pg/ml). Les cultures sanguines actuelles étaient positives pour *Staphylococcus aureus*. L'échocardiographie a révélé de possibles végétations au niveau de l'homogreffe pulmonaire, ne compromettant pas la valve. Suite au diagnostic de bactériémie (endocardite), une antibiothérapie par rifampicine et ciprofloxacine a été initiée. Malgré la régression rapide de la fièvre et des paramètres infectieux, le patient s'est plaint deux semaines plus tard d'une dyspnée progressive et d'une baisse des performances physiques; le taux de NT-proBNP était passé de 3800 pg/ml à 5900 pg/ml. L'échocardiographie transthoracique a montré une élévation de la pression pulmonaire (le gradient de pression oreillette droite/ventricule droit passant par la valve tricuspide a augmenté de 60 mmHg à 75 mmHg, sans gradients pertinents au niveau de l'homogreffe par rapport à l'examen). La tomographie n'a pas révélé de signes d'embolie pulmonaire.

Quelle était la cause de la dégradation de l'état clinique du patient et qu'est-ce qui a provoqué l'élévation de la pression pulmonaire? L'antibiothérapie par rifampicine a certes traité avec succès l'infection bactérienne avec végétation possible au niveau de l'homogreffe pulmonaire, mais en induisant l'enzyme du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), elle a fortement compromis l'action vasodilatatrice pulmonaire du bo-

sentan. En tant qu'inducteur du CYP3A4, la rifampicine a accéléré la dégradation de l'antagoniste des récepteurs de l'endothéline et a réduit sa concentration plasmatique. Il s'agit d'un parfait exemple d'interaction médicamenteuse.

La pharmacocinétique des médicaments est influencée par le taux d'absorption, par la distribution dans l'organisme et par le taux de dégradation et d'élimination. A côté des variants génétiques, de l'âge et du sexe, la concentration plasmatique d'un médicament peut également être influencée par une interaction avec un autre principe actif, qui a un impact sur le taux de dégradation – comme dans le cas présent –, sur la distribution dans l'organisme (par ex. liaison à l'albumine) ou le taux d'absorption.

Le système des cytochromes P450, des enzymes présentes dans le foie, joue un rôle central dans le processus de dégradation de nombreux médicaments. Il est principalement impliqué dans la biotransformation par le biais d'une oxydation des substances hydrophobes (endogènes ou exogènes) en substances hydrophiles. Environ 60 sous-

types du cytochrome P450 ont été identifiés chez l'homme, le CYP3A4 étant principalement responsable de la dégradation des médicaments, de la formation de stéroïdes et de la dégradation des lipides. La grande variabilité génétique, due à des polymorphismes du CYP3A4, a de fortes répercussions sur la capacité individuelle de dégradation des substances et elle est également responsable de différences interindividuelles au niveau des concentrations de principes actifs ou de médicaments¹.

Dans le cas de notre patient, nous avons augmenté la dose de bosentan (de 2 x 62,5 mg à 2 x 125 mg/jour) et avons poursuivi l'antibiothérapie par rifampicine pour six semaines supplémentaires. Le taux de NT-proBNP est alors à nouveau passé en-dessous de 3000 pg/ml, une réduction du gradient de pression oreillette droite/ventricule droit à 56 mmHg a été constatée à l'échocardiographie et la dyspnée a légèrement régressé.

Il est fréquent que les interactions médicamenteuses soient uniquement reconnues tardivement, alors qu'elles peuvent avoir

des répercussions importantes sur la morbidité et la mortalité des patients, avant tout lorsqu'il s'agit de médicaments ayant une marge thérapeutique étroite (par ex. warfarine). Une étude a montré que seuls 53 % des interactions médicamenteuses modérées ou sévères et seuls 54 % des interactions médicamenteuses d'évolution potentiellement fatale étaient découvertes par les cliniciens². Par ailleurs, les interactions médicamenteuses peuvent accroître les coûts de santé par un allongement de la durée d'hospitalisation et une augmentation de la fréquence des hospitalisations. Il n'existe pas de méthode sûre pour éviter les interactions médicamenteuses. Il est judicieux de consulter des ouvrages de référence, comme par ex. le Compendium Suisse des Médicaments ou UpToDate, en particulier chez les patients prenant de multiples médicaments et avant l'ajout d'un nouveau traitement.

Littérature

¹ Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG, et al. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:1271-94.

² Glassman PA, Simon B, Belperio P, et al. *Med Care* 2002;40:1161-71.

Interactions médicamenteuses dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire – à quoi faut-il faire attention?

Les médicaments vasodilatateurs pulmonaires, leur métabolisme et leurs interactions

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1

L'endothéline (ET)-1 est un vasoconstricteur, qui se lie soit aux récepteurs de l'ET de type A soit aux récepteurs de l'ET de type B (en fonction du type de cellules, vasodilatation et/ou vasoconstriction). Le bosentan est un antagoniste des récepteurs de l'ET, qui se lie de manière non spécifique aux deux récepteurs et exerce un effet vasodilatateur plus important. L'ambrisentan est quant à lui un antagoniste spécifique du récepteur de l'ET de type A. Des études cliniques ont démontré l'efficacité (en ce qui concerne la survie, la qualité de vie et le test de marche de 6 minutes) des antagonistes des récepteurs de l'ET chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Le principal effet indésirable des antagonistes des récepteurs de l'ET est l'hépatotoxicité: élévation dose-dépendante et réversible des transaminases de l'ordre de >3x au-dessus de la limite supérieure de la normale chez 10 % des patients sous bosentan¹ et chez 3 % des patients sous ambrisentan². Dès lors, des contrôles mensuels des transaminases sont absolument nécessaires chez les pa-

tients sous traitement par antagonistes de récepteurs de l'ET. Ces deux antagonistes des récepteurs de l'ET sont des substances actives. Le bosentan est avant tout métabolisé via le CYP2C9 et le CYP3A4, tandis que l'ambrisentan est métabolisé via le CYP3A4, le CYP19 et le CYP3A5³. Le bosentan est connu pour provoquer des interactions importantes en activant ou en inhibant des isoenzymes du cytochrome P450. Il réduit les concentrations plasmatiques des statines métabolisées par le CYP3A4, telles que la simvastatine et l'atorvastatine, ainsi que de la cyclosporine. En tant qu'inducteur du CYP3A4 et du CYP2C9, le bosentan réduit l'action des contraceptifs hormonaux. Pour cette raison, les femmes atteintes d'HTAP en âge de procréer devraient impérativement se voir recommander une méthode contraceptive mécanique supplémentaire en raison du taux élevé connu de mortalité durant la grossesse¹. Le bosentan influence la dégradation de la warfarine via le CYP2C9: il en résulte un INR sous-thérapeutique. Dès lors, un contrôle étroit de l'INR est recommandé après l'initiation d'un traitement par antagoniste des récepteurs de l'ET. Le bosentan accélère également la dégradation du sildénafil, du vardénafil et du tadalafil^{1,4}. Des interactions considérables sont par ailleurs connues en cas d'association avec le

kétoconazole, l'amlodipine, le fluconazole, le ritonavir, l'amiodarone, le tacrolimus, le sirolimus, la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampicine, l'érythromycine et les inhibiteurs calciques, ainsi qu'avec les antidépresseurs fluoxétine, mirtazipine, citalopram, sertaline et le millepertuis (voir figure)¹. Il existe une contre-indication absolue pour l'association du bosentan et de la cyclosporine, car la concentration plasmatique du bosentan peut augmenter de façon extrême, exposant à un risque d'hépatotoxicité fatale.

Pour l'ambrisentan, il n'existe certes pas d'indices directs suggérant des interactions via les CYP3A4 et CYP2C9, mais il y a néanmoins un potentiel d'interaction avec la cyclosporine et le kétoconazole. Un ajustement du traitement peut s'avérer nécessaire (voir www.swissmedinfo.ch).

Le macitentan est un nouvel antagoniste double des récepteurs de l'ET qui, dans une étude, a entraîné une réduction de l'ordre de 45 % de la morbidité et de la mortalité chez les patients atteints d'HTAP (étude SERAPHIN, présentée lors du American College of Chest Physicians Annual Meeting en octobre 2012). Il se caractérise par une pharmacocinétique spécifique: en tant que principe actif, il est certes métabolisé via le CYP3A4,

mais il est en parallèle également transformé en un métabolite actif. Ainsi, les effets des médicaments inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4 sont affaiblis ou compensés. Des études pharmacocinétiques ont permis d'exclure des interactions cliniquement pertinentes avec les inhibiteurs du CYP3A4 kétoconazole et cyclosporine, tandis que la rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, a uniquement exercé un effet minime sur la concentration plasmatique du macitentan^{5,6}. A ce jour, aucune interaction pertinente n'a été constatée en cas d'association du macitentan avec le sildénafil et la warfarine^{13,14}.

Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5)

Les inhibiteurs de la PDE5, comme le sildénafil, le vardénafil et le tadalafil, inhibent la PDE5 dans les muscles lisses vasculaires et entraînent une vasodilatation par le biais de la voie du NO/cGMP. Etant donné que l'action vasodilatatrice se manifeste non seulement au niveau du lit vasculaire pulmonaire, mais également au niveau des artérols systémiques et des coronaires, une hypotension et un effet de «vol coronarien» peut survenir en cas d'association avec d'autres vasodilatateurs comme les nitrates, les inhibiteurs calciques et les alpha-bloquants. L'administration de nitrates en cas d'angine de poitrine et d'infarctus du myocarde est contre-indiquée au cours des 4 heures suivant la prise de sildénafil, au cours des 24 heures suivant la prise de vardénafil et au cours des 48 heures suivant la prise de tadalafil⁷. Parmi les effets indésirables typiques des inhibiteurs de la PDE5 figurent les céphalées, l'épistaxis et le flush. Les inhibiteurs de la PDE5 sont des substances actives. Le sildénafil et le vardénafil sont métabolisés à 80 % via le CYP3A4. En faisant intervenir le CYP3A4, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le tacrolimus, la ciprofloxacine, la cimétidine et le ritonavir peuvent augmenter la demi-vie et la concentration plasmatique du sildénafil et du vardénafil.

p

Les inducteurs du CYP3A4 comme la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis et le bosentan stimulent la dégradation et réduisent la demi-vie du sildénafil et du vardénafil. Le sildénafil, quant à lui, réduit la dégradation de la simvastatine et de l'atorvastatine, qui sont métabolisées via le CYP3A4, augmentant ainsi le risque de rhabdomyolyse⁸. Le tadalafil est métabolisé via le CYP2C9; la rifampicine et les antagonistes des récepteurs de l'ET peuvent accélérer sa dégradation, tandis que le kéto-

conazole est susceptible d'entraîner une accumulation du tadalafil⁷.

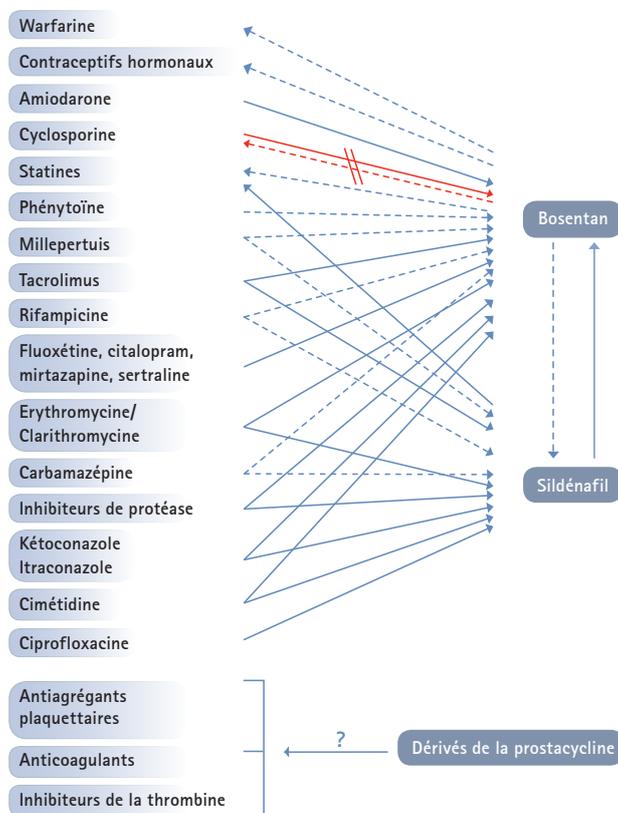
Dérivés de la prostacycline

La prostacycline est synthétisée par l'endothélium vasculaire et elle exerce son effet vasodilatateur pulmonaire et systémique par le biais d'une élévation du taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) dans les cellules musculaires lisses vasculaires. Par ailleurs, elle inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires, l'inflammation, le stress oxydatif et l'agrégation plaquettaire. La perfusion intraveineuse continue d'époprosténol est considérée comme le traitement le plus efficace de l'HTAP⁹. Toutefois, en raison de sa demi-vie courte, le traitement par prostacycline (époprosténol, iloprost, tréprostinil) est uniquement efficace en cas d'administration continue par voie intraveineuse, par voie sous-cutanée (attention: complications potentielles liées à une infection au site d'insertion du cathéter) ou par ventilation à haute fréquence. Les dérivés de la prostacycline sont métabolisés par bêta-oxydation et ne font pas intervenir la voie métabolique du cytochrome P450. Vu qu'ils n'agissent pas comme des inducteurs, des inhibiteurs ou des substrats du CYP, ils ne possèdent pas de potentiel d'interaction avec des substances faisant intervenir des isoenzymes du CYP. Les effets indésirables les plus fréquents des prostacyclines incluent les céphalées, les nausées/vomissements, la diarrhée, les rougeurs cutanées et la sudation. En inhibant l'agrégation plaquettaire, les dérivés de la prostacycline peuvent théoriquement augmenter le risque d'hémorragie, en particulier chez les patients traités avec d'autres médicaments agissant sur l'hémostase, tels que les anticoagulants (par ex. warfarine, héparine), les antiagrégants plaquettaires (par ex. aspirine, clopidogrel, AINS, etc.), les inhibiteurs de la thrombine (par ex. dabigatran), les thrombolytiques ou les médicaments susceptibles

de provoquer une thrombopénie. Toutefois, aucune tendance hémorragique accrue n'a été constatée dans les études cliniques portant sur l'HTAP, alors que les patients étaient en plus traités par anticoagulants et/ou antiagrégants plaquettaires. Aucune autre interaction médicamenteuse n'est connue.

Inhibiteurs calciques

Jusque dans les années 1990, les inhibiteurs calciques constituaient, avec les anticoagulants oraux, la seule option thérapeutique disponible pour les patients atteints d'HTAP. A l'heure actuelle, les inhibiteurs calciques sont uniquement recommandés chez les patients atteints d'HTAP idiopathique qui, durant le cathétérisme cardiaque droit avec administration de vasodilatateurs (oxyde nitrique ou prostacyclines), atteignent une normalisation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) à <40 mmHg avec un débit cardiaque stable ou en augmentation^{1,10}. Etant donné que la majorité des inhibiteurs calciques sont principalement métabolisés via le CYP3A4, il y a un potentiel d'interactions avec des inhibiteurs du CYP3A4 comme la clarithromycine, le kétoconazole, le ritonavir, la cyclosporine et le millepertuis, ou avec des inducteurs du CYP3A4 comme la carbamazépine, la phénytoïne et la rifampicine¹¹. Les inhibiteurs



Interactions potentielles entre le bosentan, le sildénafil et d'autres médicaments. La pointe de flèche désigne le médicament concerné. La ligne continue désigne une augmentation de la concentration plasmatique; la ligne pointillée désigne une diminution de la concentration plasmatique du médicament. Par exemple, le bosentan réduit (ligne pointillée) la concentration plasmatique de warfarine (substance concernée, pointe de flèche) alors que la cimétidine augmente (ligne continue) la biodisponibilité du sildénafil (pointe de flèche). Ligne rouge = contre-indication. Cette figure n'illustre pas toutes les interactions potentielles.

calciques augmentent les concentrations plasmatiques de la simvastatine et le risque de rhabdomyolyse.

Associations médicamenteuses pour l'HTAP

Les associations médicamenteuses peuvent être judicieuses pour les patients atteints d'HTAP dans la mesure où les principes actifs peuvent se compléter de manière synergique grâce à des mécanismes d'action différents. De plus en plus, des associations médicamenteuses sont initiées chez des patients présentant une dégradation clinique au cours d'une monothérapie. Il se pose par ailleurs la question de savoir si l'initiation précoce d'une association médicamenteuse à faible dose en tant que traitement de première intention (comme en cas d'hypertension artérielle systémique) pourrait être utile pour prévenir la progression des altérations physiopathologiques liées à l'HTAP. Il s'avère de plus en plus nécessaire d'acquiescer une meilleure compréhension des interactions médicamenteuses potentielles pour prévenir les effets indésirables délétères mais également pour détecter de possibles effets synergiques des associations médicamenteuses.

Une étude a montré que l'association de

sildénafil (80mg 3x/j; la dose journalière recommandée de sildénafil s'élève normalement à 20mg 3x/j) et de bosentan (125mg 2x/j) a entraîné une augmentation de 50 % de la concentration plasmatique de bosentan et une diminution de 63 % de la concentration sanguine de sildénafil⁴. Dès lors, une surveillance étroite des transaminases est recommandée. Un ajustement de la dose de bosentan doit uniquement avoir lieu en cas d'élévation des transaminases excédant de >3x la limite de référence.

En cas d'association de tadalafil et de bosentan, aucune répercussion sur le bosentan n'a été constatée, mais une diminution de 40 % de la concentration de tadalafil a été observée¹. Aucune interaction n'a pour l'instant été détectée en cas d'association d'antagonistes des récepteurs de l'ET et de dérivés de la prostacycline comme l'époprosténol, le tréprostinil ou l'iloprost. L'association de sildénafil et d'époprosténol a été à l'origine d'une survenue accrue de céphalées et de troubles digestifs, avec en parallèle une réduction de 25 % de la concentration plasmatique de sildénafil¹². Seules des spéculations peuvent être émises quant à savoir dans quelle mesure ces associations sont influencées par des traite-

ments aigus ou chroniques supplémentaires avec d'autres substances.

Littérature

- Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Eur Heart J 2009;30:2493-537.
- McGoon MD, Frost AE, Oudiz RJ, et al. Chest 2009;135:122-9.
- Ghofrani HA, Schermuly R, Weissmann N, et al. European Cardiology 2009;5:46-51.
- Burgess G, Hoogkamer H, Collings L, et al. Eur J Clin Pharmacol 2008;64:43-50.
- Atsmon J, Dingemans J, Shaikovich D, et al. Clin Pharmacokinet 2013.
- Bruderer S, Aanismaa P, Homery MC, et al. Aaps J 2012;14:68-78.
- Schwartz BG, Kloner RA. Circulation 2010;122:88-95.
- Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Circulation 2004;109(23 Suppl 1):III50-7.
- McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Circulation 2002;106:1477-82.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. Circulation 2009;119:2250-94.
- Williams S, Wynn G, Cozza K, et al. Psychosomatics 2007;48:537-47.
- Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al. Ann Intern Med 2008;149:521-30.
- Bruderer S, Aanismaa P, Homery M.-C., et al. The AAPS Journal, Vol. 14, No. 1, March 2012, DOI: 10.1208/s12248-011-9316-3.
- Atsmon J, Dingemans J, Shaikovich D, et al. Clin Pharmacokinet DOI 10.1007/s40262-013-0063-8.

Auteurs de cette édition:

Dr méd. Kerstin Wustmann, Inselspital, Kardiologie, Zentrum angeborene Herzfehler und pulmonale Hypertonie Freiburgstrasse, 3010 Bern kerstin.wustmann@insel.ch

Les 23 et 24 janvier 2014 se tiendra à l'hôtel Schweizerhof de Grindelwald le prochain Workshop de la SSHP. Les membres de la SSHP sont priés de s'inscrire sous www.sgph.ch.



SSHP Workshop

January 23-24, 2014

Hotel Schweizerhof Grindelwald
Switzerland

Principe actif	Principe actif pour le traitement de l'HTAP	Interaction
Warfarine	Bosentan	Warfarine †, INR †, surveillance étroite
Cyclosporine	Bosentan	Cyclosporine †, Bosentan † 4 fois, contre-indication
	Ambrisentan	Attention, peut réduire la concentration d'Ambrisentan
Contraceptif hormonal	Bosentan	Contraception non fiable, contraception mécanique supplémentaire indiquée
Simvastatine Atorvastatine	Bosentan	Statine †, taux de cholestérol †, ajustement de la dose de statine indiqué
	Sildénafil	Statine †, risque de rhabdomyolyse †, réduction de la dose si nécessaire
Amiodarone	Bosentan, Sildénafil, Vardénafil, Tadalafil	Tous (jusqu'à 2-5 fois) †, réduction de la dose en cas d'effet indésirable
Rifampicine, Phénytoïne, Carbamazépine	Bosentan, Sildénafil, Vardénafil, Tadalafil	Tous †, ajustement de la dose éventuellement nécessaire
Millepertuis	Bosentan, Sildénafil, Vardénafil, Tadalafil	Tous †, ajustement de la dose éventuellement nécessaire
Fluoxétine, Citalopram, Sertraline, Mirtazapine	Bosentan	Tous † légère, réduction de la dose en cas d'effet indésirable
Erythromycine, Clarithromycine, Tacrolimus (Sirolimus?)	Bosentan, Sildénafil, Vardénafil	Tous †, réduction de la dose en cas d'effet indésirable
Kétoconazole, Fluconazole, Itraconazole	Bosentan	Bosentan † 2 fois, attention, réduction de la dose en cas d'effet indésirable
	Bosentan, Sildénafil, Vardénafil	Sildénafil, Vardénafil, Tadalafil †, réduction de la dose en cas d'effet
Ciprofloxacine	Sildénafil, (Bosentan?, Vardénafil?)	Sildénafil (et les autres?) †, réduction de la dose en cas d'effet
Cimétidine	Sildénafil, (Vardénafil?)	Sildénafil, (Vardénafil?) †, réduction de la dose en cas d'effet
Inhibiteurs de la protéase du VIH (par ex. ritonavir)	Bosentan, Sildénafil, Vardénafil	Tous les médicaments pour traiter l'HTAP †, réduction de la dose en cas d'effet
Diltiazem, Vérapamil	Bosentan	Bosentan †, ajustement de la dose éventuellement nécessaire
	Sildénafil, Vardénafil, Tadalafil	Pression artérielle systémique

Interactions majeures entre les médicaments vasodilatateurs pulmonaires et des médicaments fréquemment prescrits. La flèche désigne une élévation ou une diminution de la concentration plasmatique de médicament suite à une interaction médicamenteuse. Il convient de noter que cette liste n'est pas exhaustive.

Rédaction : PD Dr O. Schoch, PD Dr G. Domenighetti, Pr Dr L. Nicod, Dr S. Oertle, PD Dr M. Schwerzmann, Dr D. Weilenmann ; Responsable de la rédaction : L. Schmitt
Editeur : **IMK** Institut pour la médecine et la communication SA, Münsterberg 1, 4001 Bâle, tél : 061 271 35 51, fax : 061 271 33 38, sgph@imk.ch. Les noms de marque peuvent être protégés par le droit de protection des marques, même si cela n'est pas expressément précisé. Aucune garantie n'est donnée pour les indications sur la posologie et le mode d'emploi des médicaments. Avec aimable soutien, sans restriction, de l'entreprise Actelion.