

# Attention aux pièges pharmacologiques en cas d'insuffisance cardiaque!

4

*Simon de Denus et Carl Fournier*

**Vous rencontrez un patient pour la première fois au centre de consultation sans rendez-vous. Il se plaint d'une douleur intense à son orteil gauche depuis quelques jours. Après avoir diagnostiqué une crise de goutte, vous vous questionnez sur la meilleure option de traitement. En révisant ses antécédents médicaux, vous constatez qu'il prend des médicaments contre l'insuffisance cardiaque. Comment éviter de tomber dans un « piège pharmacologique » ?**

**P**UISQUE L'INSUFFISANCE cardiaque touche principalement les gens âgés, le patient moyen a souvent plusieurs maladies concomitantes (comme le diabète, la dépression, la goutte et l'insuffisance rénale)<sup>1</sup> nécessitant la prise de plusieurs médicaments. On évalue qu'un patient atteint d'insuffisance cardiaque prend en moyenne 6,8 médicaments par jour<sup>1</sup>. Cette tendance serait à la hausse et proportionnelle au nombre de maladies concomitantes.

Cette polypharmacie n'est pas sans danger. En effet, le risque d'interactions médicamenteuses est de 13 % avec deux médicaments, de 38 % avec quatre médicaments et de 82 % avec sept médicaments, soit la moyenne des médicaments pris par les patients atteints d'insuffisance cardiaque<sup>1</sup>. On voit donc que le risque d'interactions médicamenteuses est très élevé.

*M. Simon de Denus, pharmacien, exerce à la clinique d'insuffisance cardiaque de l'Institut de Cardiologie de Montréal. Il est professeur agrégé à la Faculté de pharmacie et titulaire de la Chaire en pharmacogénomique Beaulieu-Saucier de l'Université de Montréal. Le Dr Carl Fournier, médecin de famille, pratique à l'Hôpital Notre-Dame du CHUM. Il est directeur adjoint au développement professionnel continu du Centre de pédagogie appliquée aux sciences de la santé (CPASS) de l'Université de Montréal.*

*Monsieur Sansouffle, 62 ans, vient vous voir parce qu'il a pris 2,5 kg depuis trois jours. Il se plaint de dyspnée et d'orthopnée à la suite d'une crise de goutte pour laquelle on lui a prescrit de la prednison.*

## Antécédents médicaux

- ⊗ Diabète depuis trois ans
- ⊗ Dyslipidémie et hypertension maîtrisée
- ⊗ Infarctus du myocarde il y a six mois avec insuffisance cardiaque (FEVG de 25 %, classe II de la NYHA)

## Traitements

- ⊗ Metformine, 1 g, 2 f.p.j.
- ⊗ Ramipril, 5 mg, 2 f.p.j.
- ⊗ Glyburide, 5 mg, 2 f.p.j.
- ⊗ Simvastatine, 40 mg, 1 f.p.j.
- ⊗ AAS, 80 mg, 1 f.p.j.
- ⊗ Nitroglycérine au besoin
- ⊗ Carvédilol, 12,5 mg, 2 f.p.j.
- ⊗ Furosémide, 40 mg, 1 f.p.j.
- ⊗ Digoxine, 0,125 mg, 1 f.p.j.
- ⊗ Prednison, 30 mg par voie orale, 1 f.p.j. pendant cinq jours

## Examen

- ⊗ Pression artérielle : 120 mmHg/60 mmHg
- ⊗ Cœur : B<sub>1</sub> et B<sub>2</sub> normaux, B<sub>3</sub> présent
- ⊗ Poumons : râles aux deux bases

## Épreuves de laboratoire

- ⊗ Glycémie à jeun : 7,5 mmol/l
- ⊗ HbA<sub>1c</sub> : 6,9 %
- ⊗ Créatinine : 110 µmol/l
- ⊗ Taux de filtration glomérulaire : 62 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- ⊗ Potassium : 4,2 mmol/l
- ⊗ Sodium : 139 mmol/l

**Vous concluez que son insuffisance cardiaque s'est légèrement aggravée en raison d'une surcharge liquidienne.**

### Comment cette crise de goutte aurait-elle dû être traitée ?

Avant de prescrire un médicament à un patient atteint d'insuffisance cardiaque, on doit s'assurer qu'il n'est pas contre-indiqué. En effet, de nombreuses classes de médicaments sont sûres dans la population générale, mais doivent être évitées en cas d'insuffisance cardiaque. Le tableau I<sup>2,3</sup> en contient quelques exemples.

En particulier, on devrait réduire au minimum le recours aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et aux corticostéroïdes chez ces patients puisqu'ils peuvent entraîner le développement d'une surcharge liquidienne<sup>2</sup>. De plus, les AINS favorisent l'apparition d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie, en particulier chez les patients prenant des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA), comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les antagonistes des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II (ARA) ou les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes<sup>4</sup>. Ainsi, dans le traitement des maladies concomitantes nécessitant de tels agents, comme une crise de goutte aiguë ou une douleur musculosquelettique, on devrait favoriser d'autres molécules, comme la colchicine dans le premier cas ou l'acétaminophène dans le second.

À cette liste de médicaments à éviter, il faut ajouter ceux qui ont des effets cardiotoxiques, l'exemple le plus courant étant évidemment les anthracyclines dans le traitement du cancer et les médicaments produisant des effets proarythmiques (la plupart des antiarythmiques sur le marché, à l'exception de l'amiodarone et du dofétilide)<sup>2,3</sup>. De plus, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique, on remplacera tout médicament ayant des propriétés inotropes négatives, tel que le vérapamil, le diltiazem ou la nifédipine, par des molécules comme l'amlodipine ou la félodipine dans le traitement de l'angine si l'association d'un bêtabloquant et d'un nitrate n'est pas suffisante<sup>2,3,5</sup>.

Un an plus tard, le diabète de Monsieur Sansouffle s'est détérioré et sa fonction rénale est nettement diminuée. Son état est stable sur le plan clinique, mais il note des hypoglycémies plus fréquentes.

#### Traitements

- Metformine, 1 g, 2 f.p.j.
- Ramipril, 5 mg, 2 f.p.j.
- Glyburide, 7,5 mg, 2 f.p.j.
- Simvastatine, 40 mg, 1 f.p.j.
- Allopurinol, 200 mg, 1 f.p.j.
- AAS, 80 mg, 1 f.p.j.
- Nitroglycérine au besoin
- Carvédilol, 25 mg, 2 f.p.j.
- Furosémide, 40 mg, 2 f.p.j.
- Digoxine, 0,125 mg, 1 f.p.j.

#### Épreuves de laboratoire

- Glycémie à jeun : 9,5 mmol/l
- HbA<sub>1c</sub> : 8,1 %
- Créatinine : 190 µmol/l
- Taux de filtration glomérulaire : 33 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Potassium : 4,8 mmol/l
- Acide urique : 257 µmol/l
- Digoxine : 1,8 nmol/l

### Comment expliquer ces hypoglycémies plus fréquentes ?

L'insuffisance rénale est un problème fréquent chez le patient atteint d'insuffisance cardiaque. Elle contribuerait directement à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque. C'est ce qu'on appelle le « syndrome cardiorénal ». Par ailleurs, la fonction rénale des patients atteints d'insuffisance cardiaque est extrêmement fluctuante et tend à décliner avec l'évolution de cette dernière. Ainsi, il est essentiel de faire un suivi régulier de la fonction rénale chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, en particulier lorsque leur état est instable, et d'ajuster le traitement médicamenteux en conséquence.

L'exemple classique du médicament à ajuster pour tenir compte de la fonction rénale est sans aucun doute la digoxine, éliminée à plus de 60 % par les reins<sup>6</sup>. Sans surprise, l'insuffisance rénale constitue un facteur de risque important d'intoxication par la digoxine<sup>7</sup>. Par ailleurs, il est maintenant recommandé de maintenir les concentrations sériques de digoxine dans un intervalle beaucoup plus bas que par le passé, soit entre

**De nombreuses classes de médicaments sont sûres dans la population générale, mais doivent être évitées en cas d'insuffisance cardiaque.**

**Repère**

**Tableau I****Quelques médicaments à éviter en cas d'insuffisance cardiaque<sup>2,3</sup>**⊕ **Effets inotropes négatifs**

Antiarythmiques (ex. : disopyramide, flécaïnide, propafénone, sotalol), vérapamil, diltiazem, nifédipine, itraconazole

⊕ **Rétention hydrosodée**

AINS (y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2), corticostéroïdes, thiazolidinédiones, minoxidil, médicaments à forte teneur en sodium, réglisse

⊕ **Effets cardiotoxiques**

Anthracyclines, trastuzumab, cyclophosphamide, ifosfamide, imatinib, sunitinib, bevacizumab

⊕ **Effets proarythmiques**

Antidépresseurs tricycliques, antiarythmiques (sauf amiodarone et dofétilide)

**Tableau II****Médicaments contre-indiqués ou dont la dose doit être ajustée en cas d'atteinte de la fonction rénale<sup>5,6,11</sup>**

⊕ IECA, ARA, antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (risque d'hyperkaliémie accru, surveillance étroite nécessaire)

⊕ Digoxine

⊕ Allopurinol

⊕ Colchicine

⊕ Gabapentine

⊕ Prégabaline

⊕ Metformine

⊕ Glyburide

⊕ Dabigatran

0,6 nmol/l et 1,2 nmol/l, ce qui réduit significativement le risque d'une telle intoxication<sup>4</sup>.

L'insuffisance rénale est également un facteur de risque déterminant d'hyperkaliémie chez les patients prenant un antagoniste du système RAA<sup>8</sup>. Les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes devraient plus particulièrement être évités en présence d'insuffisance rénale grave<sup>4</sup>.

En ce qui concerne l'ajustement des antagonistes du système RAA en présence d'une détérioration de la fonction rénale faisant suite à l'instauration ou à la majoration de ces agents (une augmentation d'au plus 30 % de la créatinine peut être tolérée à la suite de l'initiation des IECA ou d'un ARA)<sup>9</sup>, il se fera principalement sur la base du taux de potassium sérique du patient. En effet, en l'absence d'hyperkaliémie (potassium  $\geq$  5,5 mmol/l)<sup>5</sup>, on évitera de réduire inutilement les doses ou de cesser ces médicaments étant donné leurs avantages établis sur le plan cardiovas-

culaire, qui sont maximaux lorsqu'on est en mesure d'atteindre les doses cibles. De plus, si une diminution importante de la fonction rénale est observée à la suite de l'instauration ou de la majoration de la dose d'un de ces agents, on voudra éviter de réduire systématiquement la dose sans avoir exclu la contribution d'autres facteurs. On voudra d'abord évaluer s'il est possible de diminuer les doses des diurétiques de l'anse puisqu'un déclin de la fonction rénale ou l'apparition d'hypotension orthostatique constitue souvent le reflet d'une hypovolémie attribuable à des doses excessives. En l'absence d'une autre cause à la diminution de la fonction rénale, une réduction de la dose de l'antagoniste du système RAA peut alors être effectuée.

Parmi les autres médicaments contre l'insuffisance cardiaque qui nécessitent un ajustement en cas d'atteinte rénale, on note deux molécules contre la goutte, soit la colchicine et l'allopurinol. Dans le cas de cette dernière plus particulièrement, l'insuffisance rénale constitue un facteur de risque du syndrome d'hypermétabolisme qui peut mener à une nécrolyse épidermique toxique. Selon les recommandations actuelles, il faut donc commencer par de très faibles

***Il est essentiel de faire un suivi régulier de la fonction rénale chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, en particulier lorsque leur état est instable, et d'ajuster le traitement médicamenteux en conséquence.***

**Repère**

doses d'allopurinol (de 50 mg à 100 mg par jour), puis les majorer progressivement afin d'obtenir les concentrations d'acide urique désirées<sup>10</sup>.

L'ajustement tenant compte de la fonction rénale s'applique aussi aux hypoglycémifiants fréquemment utilisés chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. Le premier est la metformine. On l'évitera complètement lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min en raison du risque d'acidose métabolique et on le limitera à une dose correspondant à la moitié de la dose maximale lorsque la clairance se trouve entre 30 ml/min et 45 ml/min, tout en effectuant un suivi fréquent de la fonction rénale<sup>11</sup>. De plus, il serait sage d'éviter aussi le glyburide qui augmente le risque d'hypoglycémie du fait qu'il est principalement éliminé par voie rénale. En contrepartie, le recours au gliclazide chez ces patients est sûr.

Une liste non exhaustive des agents fréquemment employés chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque qui nécessitent des ajustements en présence d'insuffisance rénale est incluse dans le *tableau II*<sup>5,6,11</sup>.

*Un an plus tard, à la suite du décès de son épouse et de difficultés financières, M. Sansoufle se retrouve seul en centre d'hébergement et est de plus en plus dépressif. Son diabète et son insuffisance cardiaque se sont toutefois stabilisés.*

#### Traitements suivis

- Insuline glargine, 24 unités au coucher
- Gliclazide, 80 mg, 1 f.p.j.
- Ramipril, 2,5 mg, 2 f.p.j.
- Simvastatine, 40 mg, 1 f.p.j.
- Allopurinol, 100 mg, 1 f.p.j.
- AAS, 80 mg, 1 f.p.j.
- Nitroglycérine au besoin
- Carvédilol, 25 mg, 1 f.p.j.
- Furosémide, 40 mg, 2 f.p.j.
- Digoxine, 0,0625 mg, trois jours par semaine (lundi, mercredi, vendredi)

#### Épreuves de laboratoire

- Glycémie à jeun : 7,2 mmol/l
- HbA<sub>1c</sub> : 6,8 %
- Créatinine : 185 µmol/l
- Taux de filtration glomérulaire : 22 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Potassium : 4,9 mmol/l
- Sodium : 136 mmol/l

### Comment traiter une dépression chez un patient atteint d'insuffisance cardiaque ?

Comme nous l'avons vu précédemment, le risque d'interactions médicamenteuses est important en cas de polypharmacie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Les interactions peuvent être d'origine pharmacocinétique (comme l'inhibition du métabolisme d'un médicament par un autre) ou pharmacodynamique (comme l'association de deux agents ralentissant la fréquence cardiaque). Donc, en plus de choisir une classe pharmacologique qui n'est pas contre-indiquée, il faut aussi sélectionner la pharmacothérapie de façon à réduire le risque d'interactions médicamenteuses au minimum.

Bien que plusieurs classes d'antidépresseurs soient recommandées dans le traitement de la dépression chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine sont les agents dont l'innocuité est la mieux établie. Comme notre patient prend du carvedilol (un substrat de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450) et de la simvastatine (un substrat de la CYP3A4), nous éviterons les agents qui sont de puissants inhibiteurs de ces isoenzymes. Nous favoriserons plutôt un agent comme la sertraline, qui n'est qu'un inhibiteur faible ou modéré de l'isoenzyme CYP2D6 (contrairement à la fluoxétine ou à la paroxétine qui en sont des inhibiteurs puissants)<sup>12</sup> et qui aura donc un effet moins important sur les concentrations de carvedilol et sur l'isoenzyme CYP3A4 (*tableau III*)<sup>12,13</sup>. De plus, la sertraline semble avoir une influence moindre sur l'intervalle Q-T que le citalopram ou l'escitalopram.

Les interactions médicamenteuses ne se limitent pas au cytochrome P450. Parmi les autres mécanismes d'interaction, la modulation de l'expression ou de l'activité de divers transporteurs est maintenant reconnue. C'est l'inhibition de l'un de ces transporteurs, la glycoprotéine P, qui est responsable d'une majorité des interactions médicamenteuses de la digoxine. Par exemple, la clarithromycine, un puissant inhibiteur de la glycoprotéine P, augmente de quinze fois le risque d'intoxication par la digoxine<sup>14</sup>. D'autres exemples sélectionnés sont inscrits dans le *tableau IV*<sup>6</sup>. Il est à noter que les interactions médicamenteuses devraient être évaluées non seulement au début d'un traitement médicamenteux, mais également lorsqu'il est cessé.

**Tableau III**

**Isoenzymes du cytochrome P450 et interactions médicamenteuses<sup>12,13</sup>**

CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7
<b>Substrats</b>		
Glyburide	Carvédilol	Clarithromycine
S-warfarine	Métoprolol	Érythromycine
Fluvastatine	Propafénone	Amlodipine
	Codéine	Diltiazem
	Fluoxétine	Atorvastatine
	Fluvoxamine	Lovastatine
	Paroxétine	Simvastatine
	Venlafaxine	Vérapamil

**Inhibiteurs**

■ Fluconazole	■ Fluoxétine	■ Clarithromycine
■ Amiodarone	■ Paroxétine	■ Itraconazole
	■ Bupropion	■ Kétoconazole
	■ Duloxétine	■ Néfazodone
	■ Sertraline	■ Érythromycine
	■ Amiodarone	■ Fluconazole
		■ Vérapamil
		■ Diltiazem

Exemples sélectionnés. Cette liste ne se veut pas exhaustive.

■ Inhibiteur puissant ; ■ inhibiteur modéré ; ■ inhibiteur faible

**Tableau IV**

**Interactions médicamenteuses avec la digoxine<sup>6</sup>**

- ⊕ **Augmentation des concentrations de digoxine**  
Amiodarone, dronédarone, quinidine, vérapamil, propafénone, macrolides (clarithromycine > érythromycine, azithromycine), tétracycline, itraconazole, ritonavir
- ⊖ **Diminution des concentrations de digoxine**  
Antiacides, cholestyramine, colestipol, rifampicine, millepertuis
- ⊕ **Interactions pharmacodynamiques : augmentation du risque de bradycardie et de bloc AV\***  
Bêtabloquants, vérapamil, diltiazem, amiodarone

\* Bloc AV : bloc auriculoventriculaire

Encore une fois, la clé demeure le suivi méticuleux du patient.

Enfin, parmi les interactions fréquentes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, notons les interactions favorisant une augmentation (IECA, ARA, antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes, triméthoprime)<sup>15</sup> ou une réduction de la concentration de potassium (diurétiques de l'anse et thiazidiques). Un suivi étroit de la kaliémie est alors de mise, car le risque de ces troubles électrolytiques s'accroît de façon exponentielle en pareil cas, prédisposant ainsi les patients à une hypo- ou à une hyperkalié-

mie potentiellement mortelle. En effet, de multiples études ont révélé qu'un suivi inadéquat lors du recours aux antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes en réduisait les bienfaits et entraînait un risque élevé d'hospitalisation et de décès provoqués par l'apparition d'une hyperkaliémie importante. Quant à l'hypokaliémie, cette dernière prédispose aux arythmies ventriculaires et à l'intoxication par la digoxine. Pour prévenir ces dernières complications, nous tenterons de façon générale de maintenir le taux de potassium sérique à au moins 4 mmol/l.

**E**N CONCLUSION, les pièges pharmacologiques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque peuvent être nombreux en raison des risques associés à plusieurs agents, de la présence d'insuffisance rénale et

**Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, il faut sélectionner la pharmacothérapie de façon à réduire le risque d'interactions médicamenteuses au minimum.**

**Repère**

du risque extrêmement important d'interactions médicamenteuses. C'est pourquoi il faut absolument prendre en considération tous ces facteurs dans la prise en charge de la pharmacothérapie de ces patients afin de ne pas tomber dans un « piège pharmacologique ». En cas d'incertitude, n'hésitez surtout pas à consulter un pharmacien ! 📞

**Date de réception :** le 27 septembre 2012

**Date d'acceptation :** le 20 novembre 2012

M. Simon de Denus a reçu des subventions d'AstraZeneca en 2006-2011, de Johnson & Johnson en 2007-2011, de Hoffmann-La Roche en 2009-2012, de Novartis en 2010-2013 et de Pfizer en 2011-2013. Le Dr Carl Fournier a été membre du comité consultatif d'Amgen Canada, d'Astra Zeneca Canada, de Bristol-Myers Squibb Canada, de GlaxoSmithKline, de sanofi-aventis, de Takeda Canada et de Valeant Canada en 2010-2012. Il a aussi été membre du comité pédagogique d'Amgen Canada, d'AstraZeneca Canada, de Boehringer Ingelheim et de Bristol-Myers Squibb Canada en 2010-2012 et modérateur-conférencier pour GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Merck Frosst Canada, sanofi-aventis Canada et Novo Nordisk Canada.

## Bibliographie

1. Page RL 2<sup>nd</sup>, Lindenfeld J. The comorbidity conundrum: a focus on the role of noncardiovascular chronic conditions in the heart failure patient. *Curr Cardiol Rep* 2012; 14 (3) : 276-84.
2. Amabile CM, Spencer AP. Keeping your patient with heart failure safe: a review of potentially dangerous medications. *Arch Intern Med* 2004; 164 (7) : 709-20.
3. Maxwell CB, Jenkins AT. Drug-induced heart failure. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68 (19) : 1791-804.
4. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et coll. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119 (14) : e391-e479.
5. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et coll. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33 (14) : 1787-847.
6. Parker RD, Cavallari LH. Systolic heart failure. Dans : Dipiro JT, Talbert RL, Yee G et coll., rédacteurs. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 8<sup>e</sup> éd. New York : McGraw-Hill ; 2011. p. 137-72.

## Summary

**Medication Pitfalls in Heart Failure.** Heart failure is a disease that primarily affects older people. As a result, comorbidities are often encountered in these patients, which leads to the phenomenon of polypharmacy. Many medication pitfalls can therefore trap us in treating these patients. This article highlights three specific tips to avoid them: (1) do not use drug classes contraindicated for heart failure; (2) identify renally excreted drugs and adjust their doses or avoid those that are contraindicated; (3) choose pharmacotherapy that minimizes the risk of drug interactions.

7. Yang EH, Shah S, Criley JM. Digitalis Toxicity: A Fading but Crucial Complication to Recognize. *Am J Med* 2012; 125 (4) : 337-43.
8. de Denus S, Tardif JC, White M et coll. Quantification of the risk and predictors of hyperkalemia in patients with left ventricular dysfunction: a retrospective analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Am Heart J* 2006; 152 (4) : 705-12.
9. Arnold JM, Liu P, Demers C et coll. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Can J Cardiol* 2006; 22 (1) : 23-45.
10. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M et coll. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatol (Oxford)* 2007; 46 (8) : 1372-4.
11. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34 (6) : 1431-7.
12. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther* 2008; 30 (7) : 1206-27.
13. Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine; 2007. Site Internet : <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx> (Date de consultation : septembre 2012).
14. Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN. Macrolide-Induced Digoxin Toxicity: A Population-Based Study. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86 (4) : 383-6.
15. Palmer BF. Managing Hyperkalemia Caused by Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *N Engl J Med* 2004; 351 (6) : 585-92.