

# Interactions médicamenteuses dans la mucoviscidose, comment s'en sort-on ?

**Dr Stéphane DURUPT**  
**Service de Médecine Interne**  
**CRCM Adulte – Lyon**



*13<sup>èmes</sup> Journées Scientifiques de la Société Française  
de la Mucoviscidose*  
Paris, 28 et 29 mars 201



**CONFLIT D'INTERET : Aucun**

**REMERCIEMENTS**

**AVERTISSEMENT**



Left, *I'm Not to Ponce*, paint, glitter, and cut paper on panel, 48" x 21". Right, *I Went More Air*, glitter, foam, corrugated plastic, 48" x 94". Both images courtesy of Dylan Mortimer. Both reproduced with permission.

# Plan

- Généralités-définitions
- Les acteurs concernés
- Pharmacocinétique simplifiée
- Médicaments Gastroentérologiques et Endocrino-nutritionnels
- Médicaments Anti-infectieux
- Allongement du QT
- Modulateurs de CFTR

# Interactions médicamenteuses

- Modification de l'effet d'un médicament consécutif à l'administration concomitante d'un autre médicament ou de l'alimentation



# Interaction médicamenteuse et incompatibilité physicochimique

- « incompatibilités physico-chimiques » désigne les réactions chimiques qui peuvent se présenter entre les médicaments in vitro
  - mélange de plusieurs médicaments dans une même seringue ou un même liquide de perfusion,
  - administration d'un médicament dans la tubulure de perfusion d'un autre médicament,
  - présence dans un médicament de solvant organique susceptible de dissoudre le matériel
  - plastique utilisé pour l'injection,

# Interactions médicamenteuses

- Certaines interactions médicamenteuses ont des conséquences cliniques graves,
- d'autres n'ont que des effets sans critère de gravité et/ou sont parfois asymptomatiques.

**➔ pertinence clinique à déterminer**

- D'autres encore sont utilisées en thérapeutique pour leurs effets bénéfiques.

## Filter your results:

All (363)

[Free Full Text \(102\)](#)

[Review \(91\)](#)

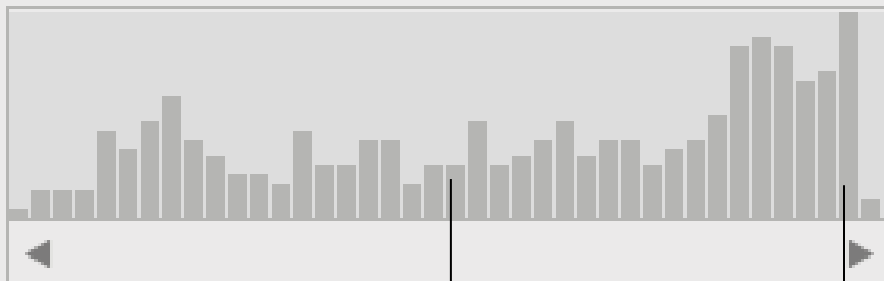
[Manage Filters](#)

## Sort by:

[Best match](#)

**Most recent**

## Results by year



[Download CSV](#)

2000 : 6

2018 : 24

## Interactions médicamenteuses



### Thésaurus des interactions médicamenteuses

L'ANSM met à la disposition des professionnels de santé l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le Groupe de Travail ad hoc et regroupées dans un **Thésaurus**.

Ce Thésaurus apporte aux professionnels de santé une information de référence, à la fois fiable et pragmatique, avec des libellés volontairement simples utilisant des mots clés.

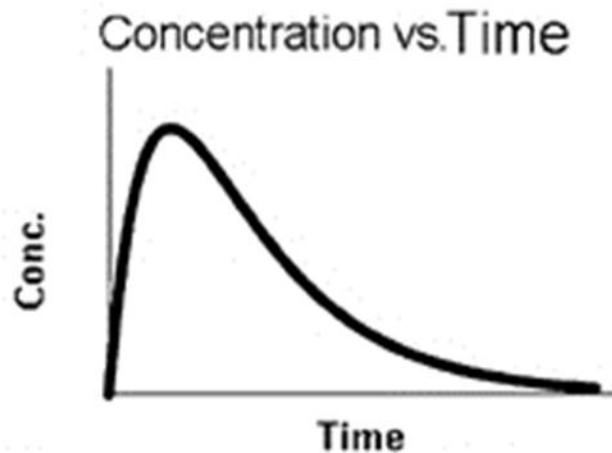
Il doit être utilisé comme un guide pharmaco-thérapeutique d'aide à la prescription.

- Mode d'utilisation du Thésaurus
- Thésaurus : Référentiel national des interactions médicamenteuses (18/05/2018) 📄 (1632 ko)
- Thésaurus : Index des substances (18/05/2018) 📄 (241 ko)
- Thésaurus : Index des classes thérapeutiques (18/05/2018) 📄 (164 ko)
- Correctif différentiel - Mise à jour de mars 2018 (18/05/2018) 📄 (156 ko)



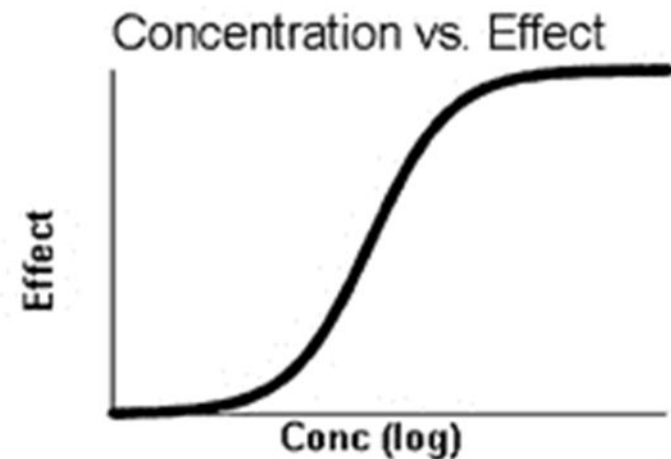
# Interactions médicamenteuses

## Pharmacocinétiques



Modification des concentrations

## Pharmacodynamiques



Modification de l'effet



# Interactions pharmacocinétiques

## A.D.M.E

### ABSORPTION

I.grêle : 7 m, 200m<sup>2</sup>

### DISTRIBUTION

Liaison aux protéines  
plasmatiques  
Volume de distribution

### METABOLISATION

Induction et  
Inhibition  
enzymatiques

### ELIMINATION

Rénale  
Hépatique  
.....

# Interactions pharmacodynamiques

Action sur la **même cible** ou même fonction physiologique



**Pas de modification des concentrations**

**Antagonisme**

$$E(AB) < E(A) + E(B)$$

**Additivité**

$$E(AB) = E(A) + E(B)$$

**Synergie**

$$E(AB) > E(A) + E(B)$$

# Pharmacocinétique simplifiée

## Les acteurs concernés

## DISTRIBUTION

2

piroxicam / acénocoumarol

## METABOLISME

Induction enzymatique :

étonogestrel / rifampicine

ciclosporine / millepertuis

Inhibition enzymatique :

atorvastatine / fluconazole

josamycine

Compétition métabolique :

tramadol / fluindione

Excrétion biliaire :

nadolol propranolol

## ELIMINATION

4

Filtration glomérulaire :

élécoxib

Sécrétion tubulaire :

méthotrexate

Réabsorption tubulaire :

## RESORPTION

1

## ABSORPTION

Modification pH gastrique :

ésoméprazole

Retard d'évacuation gastrique :

Accélération vidange gastrique :

tacrolimus / métoclopramide

Complexation :

lévothyroxine / colestyramine

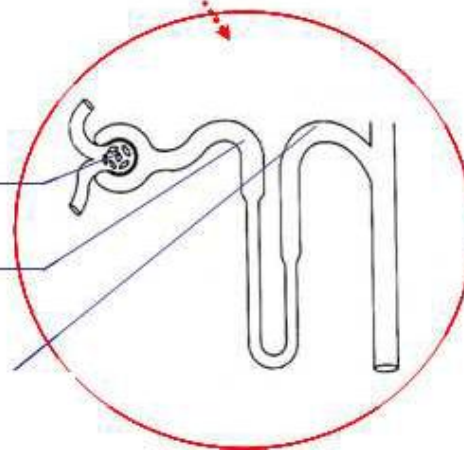
Accélération transit intestinal :

lactulose / acénocoumarol

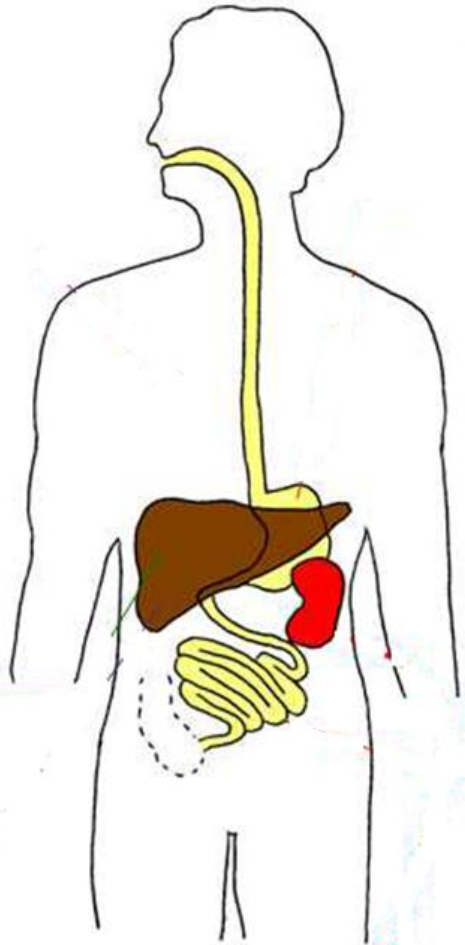
Compétition niveau transporteur :

Destruction flore intestinale :

ATB



# Influence de l'alimentation sur la pharmacocinétique des médicaments



## Mécanismes Physiologiques

- Vidange gastrique
- PH gastro-intestinal
- Flux sanguin mésentérique
- Sécrétions bilio-pancréatique

## Mécanismes Physico-chimiques

- Chélation
- Calcium, fer...

## Implications enzymes et transporteurs

- Pamplemousse = inhibiteur
- Millepertuis = inducteur

# En pratique



## **Itraconazole :**

1 prise, avec repas riche en graisse et boisson acidifiante

**Posaconazole** :idem



**FluoroQuinolones**



## **JUS de pampleousse**

Flavonoïdes (la naringine)  
Furanocoumarines (la bergamottine)

Inhibe CYP3A4 et des transporteurs



**Millepertuis**  
(hyperforine)

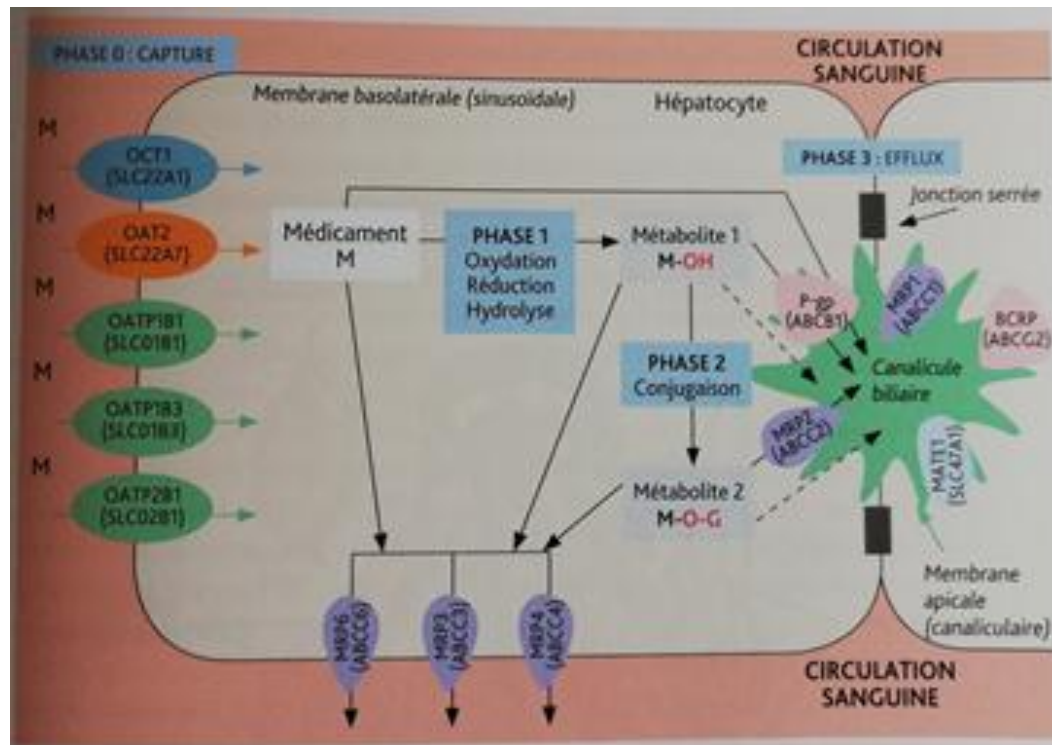
Induction de  
CYP3A4



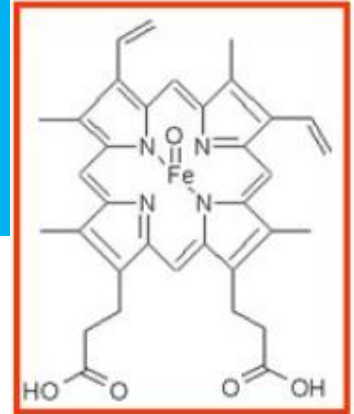
# Métabolisation

Les biotransformations ont lieu essentiellement au niveau du foie qui possède la plupart des systèmes enzymatiques impliqués dans ces réactions : les enzymes microsomiales du réticulum endoplasmique hépatique.

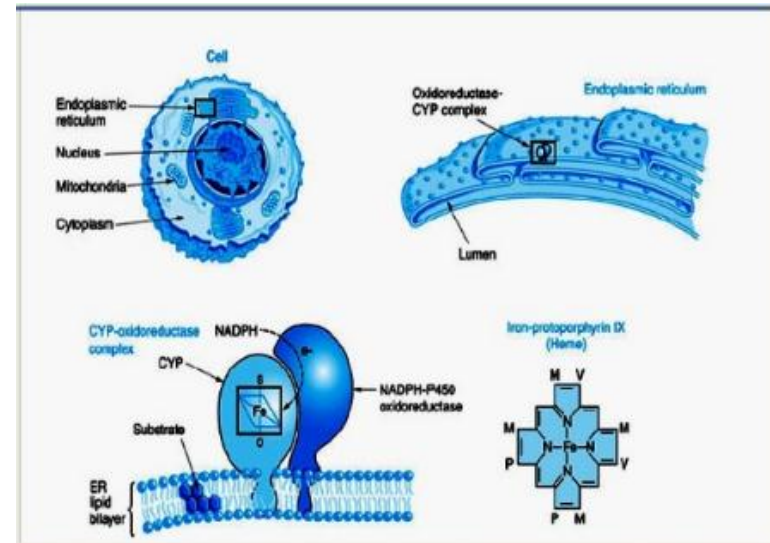
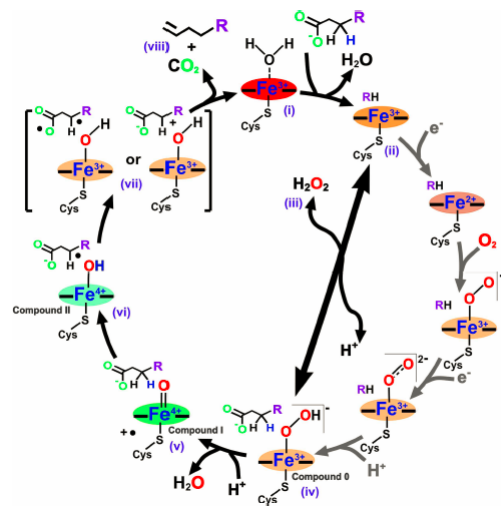
D'autres organes contribuent également, mais de façon moindre, au métabolisme des médicaments : intestin, poumons, peau et reins



# Cytochrome P 450



- Superfamille d'hémoprotéine
- Un grand nombre d'isoenzymes; réticulum endoplasmique du foie, mais aussi du TD, du rein , du poumon



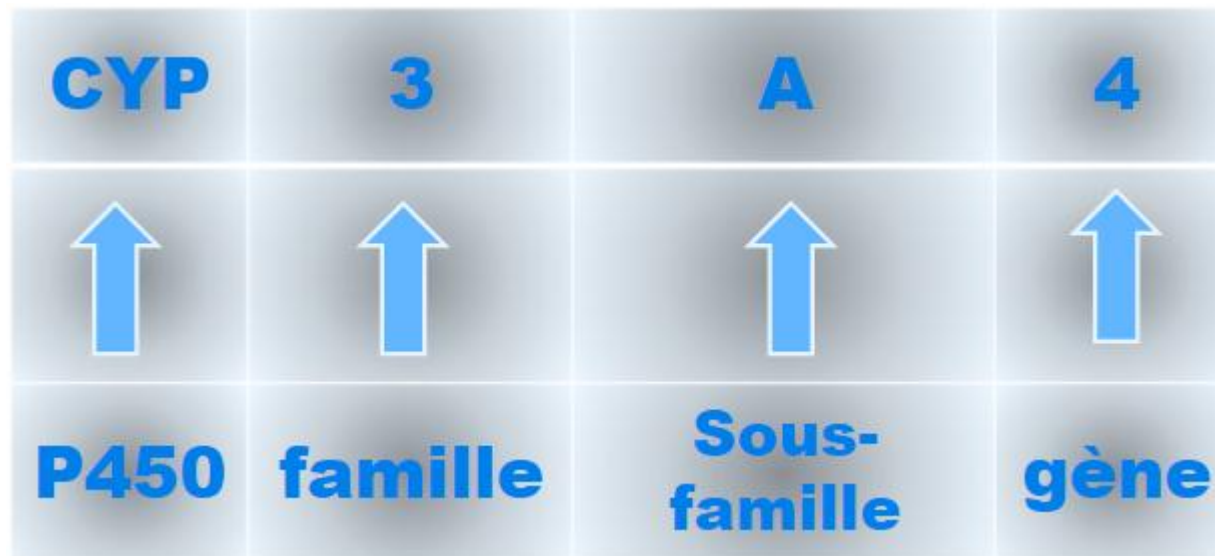


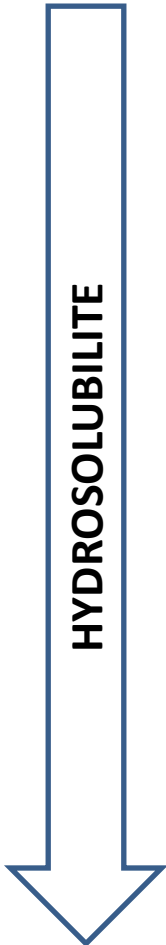
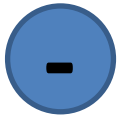
# CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4

La superfamille des cytochromes P450 est divisée en **familles** (CYP 1, CYP 2 et CYP3) puis en **sous-familles** (CYP 1A, 1B ; CYP 2A, 2B, 2C, 2D, 2E ; CYP 3A) et enfin en plusieurs dizaines d'iso-enzymes,

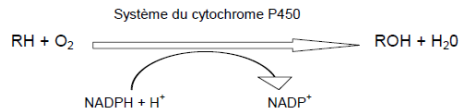
**5 de ces iso-enzymes sont impliquées dans le métabolisme d'environ 90% des médicaments couramment utilisés** : CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6 et CYP 3A4.

Chez l'homme, le **CYP 3A4** représente environ 30% des cytochromes hépatiques et qui est responsable du métabolisme de près de 60% des médicaments .





Médicament ( **R** )



Métabolite ( **R-OH** )

Métabolite Conjugué ( **R-O-Glucuronide** )



**ENZYME PHASE 1**

Cytochrome P 450

(Oxydation, réduction, hydrolyse)

**ENZYME PHASE 2**

(Conjugaison)

URINE - BILE

# Facteurs capables de modifier la vitesse des biotransformations

## ENDOGENE

AGE : ↓ chez la personne âgée

PATHOLOGIE : Ins.cardiaque

GENETIQUE : métaboliseurs rapides, lents

Pharmacogénétique

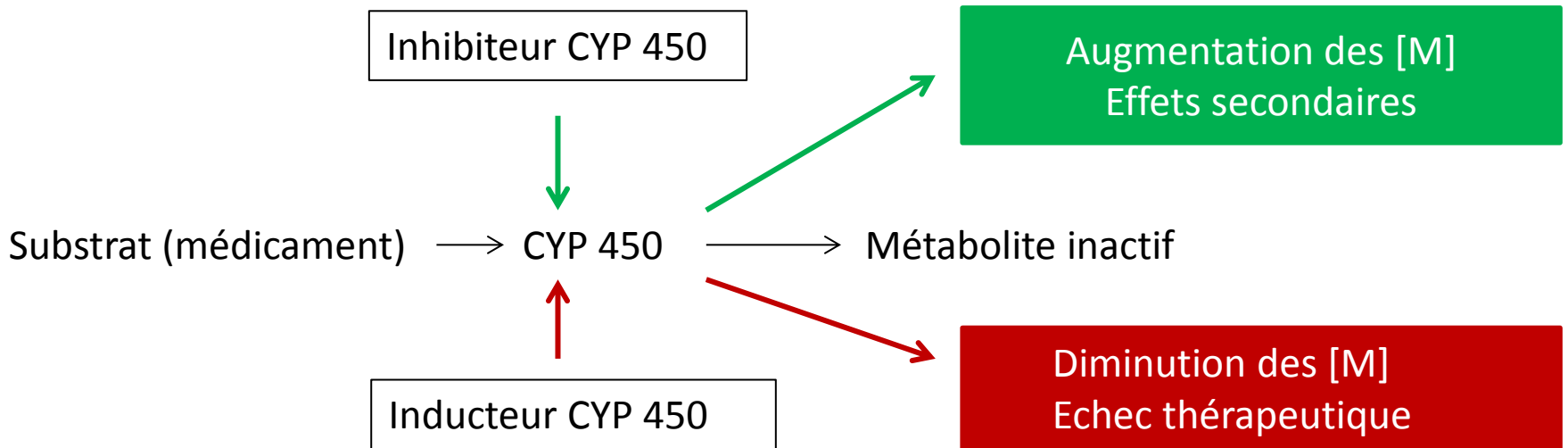
## EXOGENE

ALIMENTATION : pamplemousse CYP 3A4 (-)

TABAC et ALCOOL : CYP 1A2 et CYP 2E1

MEDICAMENTS +++

Induction et  
Inhibition  
enzymatique



# CYP 450 et CF

Cytochrome	Inducteurs	Inhibiteurs	Sustrats
CYP3A4	Rifampicine Rifabutine	Clarithromycine, erythromycine, fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole	Citalopram, escitalopram, mirtazapine, midazolam, clarithromycine, corticoïdes, doxycycline, itraconazole, voriconazole, dompéridone lanzoprazole, tacrolimus
CYP2C9	Rifampicine	Omeprazole, fluconazole, voriconazole	Ibuprofene, fluoxetine, voriconazole
CYP2C19	Rifampicine	Esomeprazole, omeprazole, fluoxetine, sertraline, fluconazole, voriconazole	Esomeprazole, omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, citalopram, escitalopram, voriconazole, posaconazole
CYP1A2	Rifampicine	Ciprofloxacine	Duloxetine, mirtazapine
CYP2D6		Duloxetine, fluoxetine, paroxetine, sertraline	Fluoxetine, paroxetine, mirtazapine

Rifampicine : inducteur x 3 (2,4-4,7) au niveau hépatique – effet maximum à J7

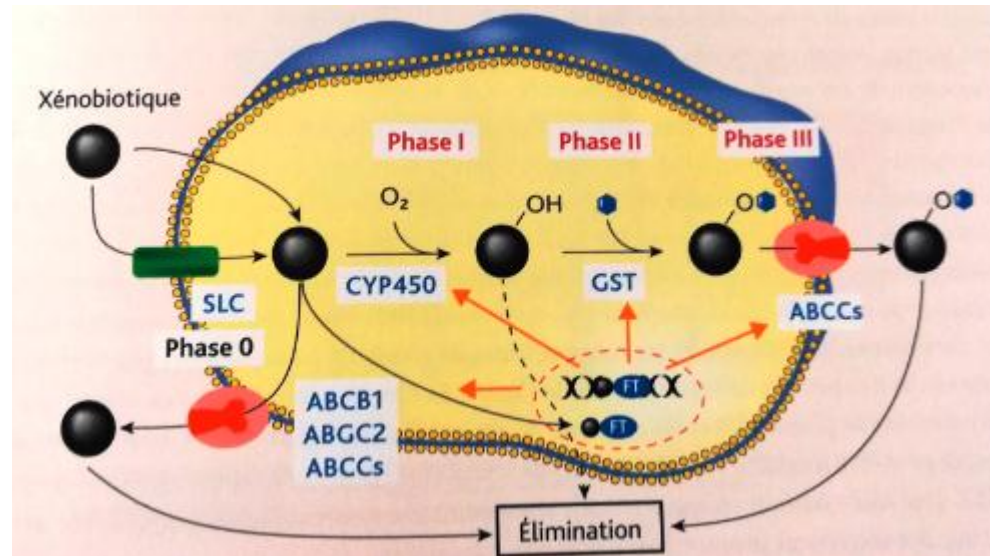
# Les Transporteurs

Transporteurs ABC chez l'homme : nomenclature

Anciens noms	ABC1	MDR	MRP	ALD	OABP	GCN 20	White
Sous-famille	ABCA	ABCB	ABCC	ABCD	ABCE	ABCF	ABCG
Membres	12	11	13	4	1	3	5

Transporteurs de la superfamille SLC impliqués dans le transport de molécules organiques endogènes et de médicaments

Gènes	Transporteurs SLC (protéines)	Substrats Endogènes	Médicaments substrats
SLS 1A1	EAATs	Glutamate	
SLC 2A1 11	GLUT 1 à 11	Hexoses	
SLS 7As	L(ex.LAT-1)	Acides aminés	Lévodopa
SLC 15A1/A2	PepT1/T2	Peptides	Céphalosporines
SLC 16 A1 6	MCT 1 à 6	Acides carboxyliques	Ibuprofène
SLC 22A	OAT	Anions organiques	Pénicillines
.....	.....	.....	.....



# P-Glycoprotéine (P-gp)

Superfamille des transporteurs ABC – transporteurs d'efflux ATP dépendants

Gène ABCB1 (anciennement MDR1)

Rôle : expulser son substrat hors des cellules

De nombreux médicaments sont transportés par la P-gp, beaucoup sont aussi métabolisés par le CYP3A4 (anticalcineurines, macrolides, statines, opiacés, "sétrons", anti migraineux., antiépileptiques...).

Agents Antimicrobiens	Immunosup-presseurs	Neuro-Psy.	Gastro-entérologie
Azitromycine‡	Cyclosporine*‡	Amitriptyline‡	Dompéridone*
Clarithromycine‡	Tacrolimus*‡	Sertraline‡	Lopéramide*
Itraconazole‡	DXM†	Venlafaxine†	Oméprazole‡
Posaconazole*		Carbamazépine‡	Ondansetron*
FQ*			
Ofloxacine‡			

‡ inhibiteur , † inducteur , \*substrat

Wessler JD et al. J Am Coll Cardiol 2013;61:2495–502

Nombreuses publications portent sur les polymorphismes de ABCB1; beaucoup n'ont pas été reproduites. Pour l'instant il est difficile de se prononcer si ces polymorphismes ABCB1 ont une quelconque relevance clinique.

Indication du test de génotypage : pas vraiment d'indication clinique de routine validée

Rendu de résultat : pas vraiment d'indication clinique de routine validée



# CF versus non CF : conséquences pharmacocinétiques

Atteinte du Tube digestif hyperacidité gastrique hyperméabilité intestinale insuffisance pancréatique résiduelle	Diminution de l'absorption de certains médicaments
Augmentation du volume de distribution	Nécessité d'augmenter les doses
<b>Atteinte hépatique (40% des patients)</b>	<b>Clairance médicamenteuse majorée</b>
Augmentation de l'élimination rénale (mécanisme(s) mal compris)	Clairance majorée

**Modulation individuelle par le génotype de CFTR, l'âge, la sévérité de la maladie ....**

Principal message : Doser les médicaments

# Ordonnance



Respiratoire	Digestif	Endocrino-nutritionnel	ATB-Antifongiques	Divers
Aérosols Pulmozyme Sérum salé	Extraits pancréatiques	Vitamines ADEK	Azithromycine Cyclines	Antalgiques
ATB inhalés	AUDC	Insuline	Cure Per os	ADT
	IPP		Cure IV	BZD
	Lopéramide		TT anti NTM	Colchicine
	Métoclopramide /Dompéridone		Itraconazole Voriconazole Posaconazole	Corticoïdes
	Laxatifs			B-bloquants
				IS

# Vitamine A et cyclines

Daily headaches, which may be incapacitating, and reduced vision are the hallmark symptoms. (The diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension are listed in Appendix 1, at [www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.110072/-/DC1](http://www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.110072/-/DC1).) The vision changes are secondary to swelling of the optic nerve due to raised intracranial pressure (papilledema) (Figure 1), which is evident clinically in up to 95% of patients with idiopathic intracranial hypertension.<sup>3</sup> Transient visual obscuration — vision loss or “dimming” lasting seconds — is the most common visual symptom. Visual acuity is often impaired less than visual field in these patients. Horizontal diplopia from abducens nerve paresis may also occur. Pulsatile tinnitus, present in 60% of patients, was shown to be the most specific symptom.



Figure 1: Papilledema in a young obese woman with idiopathic intracranial hypertension. The degree of papilledema does not correlate with the intracranial pressure or the degree of visual dysfunction.

## Medications associated with increased intracranial pressure should be stopped

Tetracycline and related compounds, vitamin A and analogs, steroids and lithium are among the agents that have been associated with increased intracranial pressure.<sup>5</sup>

### Highly likely risk factors

- female gender
- obesity/weight gain
- endocrine disorders
  - Addison's disease
  - hypoparathyroidism
  - steroid withdrawal
  - growth hormone use in children
- nutritional disorders
  - hypervitaminosis A (vitamin, liver or isotretinoin intake and all-trans retinoic acid for acute pro-myelocytic leukemia)
  - hyperlimentation in deprivation dwarfism

### Probable risk factors

- chlordecone (kepone)
- ketoprofen or indomethacin in Bartter's syndrome
- thyroid replacement therapy in hypothyroid children
- tetracycline and its derivatives
- uremia

# Acide ursodésoxycholique

Hempfling W. Systematic review: ursodeoxycholic acid--adverse effects and drug interactions. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:963-72.

Belliveau PP. Reduction in serum concentrations of ciprofloxacin after administration of ursodiol to a patient with hepatobiliary disease.

Clin Infect Dis. 1994;19:354





# Dompéridone

## Substrat du CYP3A4



\* Associations contre-indiquées- **RÉFÉRENCE(S) OFFICIELLE(S):** Rectificatif AMM française 15/01/2018

### Médicaments qui allongent l'intervalle QTc (risque de torsades de pointes)

- certains antidépresseurs (par exemple citalopram, escitalopram)
- certains antibiotiques (par exemple érythromycine, lévofloxacine, moxifloxacine, spiramycine)
- certains antifongiques (par exemple fluconazole)

### Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (quels que soient leurs effets d'allongement de l'intervalle QT)

- antifongiques azolés systémiques (par exemple itraconazole, posaconazole, voriconazole)
- certains antibiotiques de la classe des macrolides (clarithromycine et télithromycine)

# Métoclopramide



# Inhibiteurs Pompe à Protons (IPP)

Cytochrome	Inducteurs	Inhibiteurs	Sustrats
CYP3A4	Rifampicine Rifabutine	Clarithromycine, erythromycine, fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole	Citalopram, escitalopram, mirtazapine, midazolam, clarithromycine, corticoïdes, doxycycline, itraconazole, voriconazole lanzoprazole, tacrolimus
CYP2C9	Rifampicine	Omeprazole,	Ibuprofene, fluoxetine, voriconazole
CYP2C19	Rifampicine	Esomeprazole, omeprazole,	Esomeprazole, omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, citalopram, escitalopram, voriconazole, posaconazole
CYP1A2	Rifampicine	Ciprofloxacine	Duloxetine, mirtazapine
CYP2D6		Duloxetine, fluoxetine, paroxetine, sertraline	Fluoxetine, paroxetine, mirtazapine

# IPP (2)

- Oméprazole : augmentation de l'AUC du Voriconazole de 40%
- IPP : diminution de l'AUC du Posaconazole de 32% (Posaconazole est mieux absorbé en milieu acide)
- Solution : pas trop de soucis en réalité + dosage



# IPP (3)

- IPP : augmentation des AUC des IRS, citalopram et escitalopram
- Solution : ne pas dépasser 20 mg/j - dosage

# Anti-infectieux

Cytochrome	Inducteurs	Inhibiteurs	Sustrats
CYP3A4	Rifampicine Rifabutine	Clarithromycine, erythromycine, fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole	Citalopram, escitalopram, mirtazapine, midazolam, clarithromycine, corticoïdes, doxycycline, itraconazole, voriconazole lanzoprazole, tacrolimus
CYP2C9	Rifampicine	Omeprazole, fluconazole, voriconazole	Ibuprofene, fluoxetine, voriconazole
CYP2C19	Rifampicine	Esomeprazole, omeprazole, fluoxetine, sertraline, fluconazole, voriconazole	Esomeprazole, omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, citalopram, escitalopram, voriconazole, posaconazole
CYP1A2	Rifampicine	Ciprofloxacine	Duloxetine, mirtazapine
CYP2D6		Duloxetine, fluoxetine, paroxetine, sertraline	Fluoxetine, paroxetine, mirtazapine

# Rifampicine et Azolés

**Itraconazole : indétectable**

**Voriconazole : AUC diminuée de 96%**

**Posaconazole : AUC diminuée de 43%  
(déconseillé)**



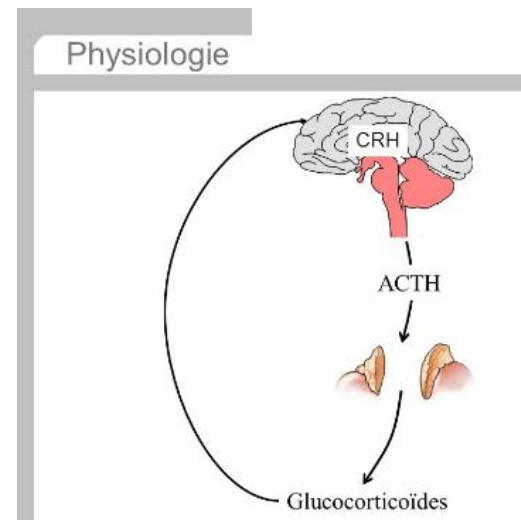
Cytochrome	Inducteurs	Inhibiteurs	Sustrats
CYP3A4	Rifampicine Rifabutine	Fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole	Citalopram, escitalopram, mirtazapine, midazolam, clarithromycine, corticoïdes, doxycycline, itraconazole, voriconazole lanzoprazole, tacrolimus
CYP2C9	Rifampicine	Fluconazole, voriconazole	Ibuprofene, fluoxetine, voriconazole
CYP2C19	Rifampicine	Fluconazole, voriconazole	Esomeprazole, omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, citalopram, escitalopram, voriconazole, posaconazole
CYP1A2	Rifampicine		Duloxetine, mirtazapine
CYP2D6			Fluoxetine, paroxetine, mirtazapine

# Azolés et corticoïdes inhalés

Hoover WC. **Rapid Onset of Iatrogenic Adrenal Insufficiency in a Patient with Cystic Fibrosis–Related Liver Disease Treated with Inhaled Corticosteroids and a Moderate CYP3A4 Inhibitor.** Ann Pharmacother 2011 ;45 :e38.

Gilchrist FJ .Itraconazole and inhaled fluticasone causing hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibrosis Cyst 2013 ;12:399-402

Albert BB. An unusual cause of growth failure in cystic fibrosis: A salutary reminder of the interaction between glucocorticoids and cytochrome P450 inhibiting medication. J Cyst Fibrosis 2015 ;14 :e9-11.



# Linezolid et syndrome sérotoninergique

## Serotonin Toxicity Associated with the Use of Linezolid: A Review of Postmarketing Data

Kenneth R. Lawrence,<sup>1</sup> May Adra,<sup>1</sup> and P. Ken Gillman<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Tufts–New England Medical Center, Department of Pharmacy, Boston, Massachusetts; and <sup>2</sup>Department of Clinical Neuropharmacology, Pioneer Valley Private Hospital, and <sup>3</sup>Department of Clinical Neuropharmacology, James Cook University, Mount Pleasant, Queensland, Australia

**Background.** Linezolid is the first oxazolidinone antimicrobial marketed in the United States. It exhibits monoamine oxidase (MAO) type A and MAO type B inhibitory effects. The concomitant administration of nonselective MAO inhibitors or MAO-A inhibitors with drugs that increase serotonin concentrations is associated with serotonin toxicity.

**Methods.** We requested from the US Food and Drug Administration all postmarketing adverse event reports regarding linezolid that included serotonin toxicity or any report describing cognitive or behavioral symptoms and autonomic and neuromuscular excitability. We assessed the case summaries obtained from the Adverse Event Reporting System database for serotonin toxicity. A case of serotonin toxicity was defined as having the following: (1) linezolid as the primary suspect drug; (2) concurrent administration of  $\geq 1$  secondary suspect drug known to increase serotonin concentrations in the central nervous system; and (3) serotonin toxicity, as defined by the modified Hunter Serotonin Toxicity Criteria or by the reporter.

**Results.** Twenty-nine cases were classified as serotonin toxicity. Patients' ages ranged from 17–83 years, and the ratio of females to males was 1:1. The most common class of drugs received concurrently with linezolid was selective serotonin reuptake inhibitors (26 of 43 patients). Thirteen patients required an intervention to prevent permanent impairment or required hospitalization for the adverse event.

**Conclusion.** The use of linezolid with medications that increase concentrations of serotonin in the central nervous system may result in serotonin toxicity. Prescribers must weigh risks and benefits of this combination. Patients and prescribers should be cognizant of signs and symptoms of serotonin toxicity and should initiate appropriate measures if such symptoms develop.

Clinical Infectious Diseases 2006; 42:1578–83

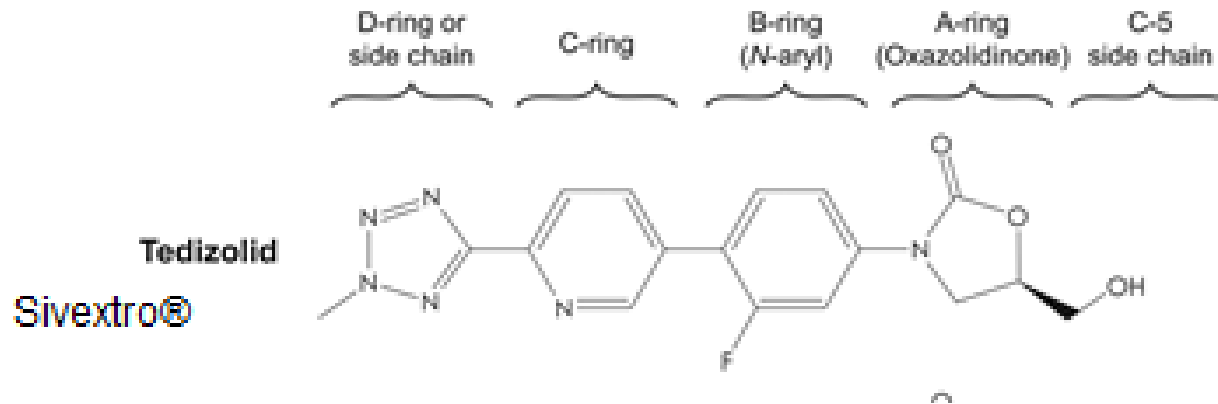
**Incidence très faible....sans pouvoir être plus précis!**

**Littérature 0,4 % à 5%**

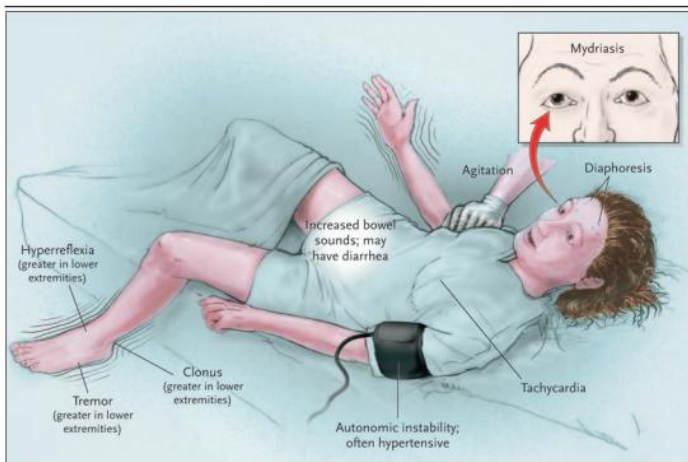
**Incidence identique avec linezolid ou linezolid + IRS**

Karkow DC. Incidence of Serotonin Syndrome With Combined Use of Linezolid and Serotonin Reuptake Inhibitors Compared With Linezolid Monotherapy. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37:518-23

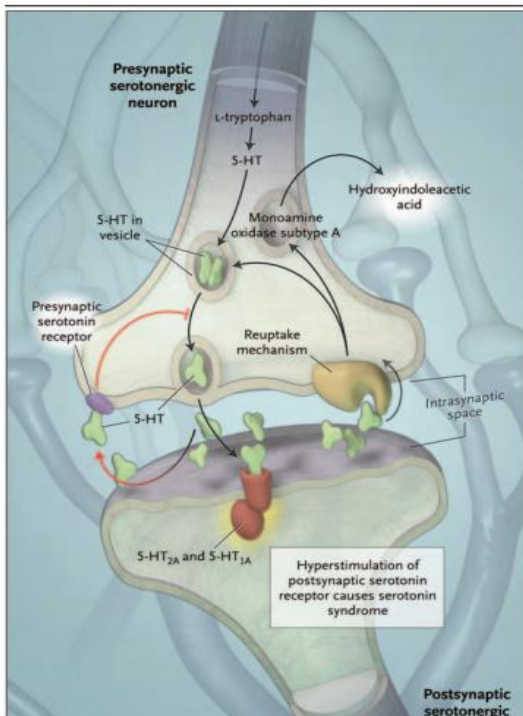
Ramsey TD. Serotonergic and adrenergic drug interactions associated with linezolid: a critical review and practical management approach. *Ann Pharmacother* 2013;47:543-60.



Absence apparente d'interactions avec les IRS dans les modèles animaux. Toutefois, garder à l'esprit que l'absence d'interaction entre le tedizolid et les IRS n'a pas encore été confirmée sur le plan clinique, car aucun des patients traités par ESTABLISH-1 et ESTABLISH-2 ne prenait simultanément des IRS.



**Figure 2. Findings in a Patient with Moderately Severe Serotonin Syndrome.**  
Hyperkinetic neuromuscular findings of tremor or clonus and hyperreflexia should lead the clinician to consider the diagnosis of the serotonin syndrome.

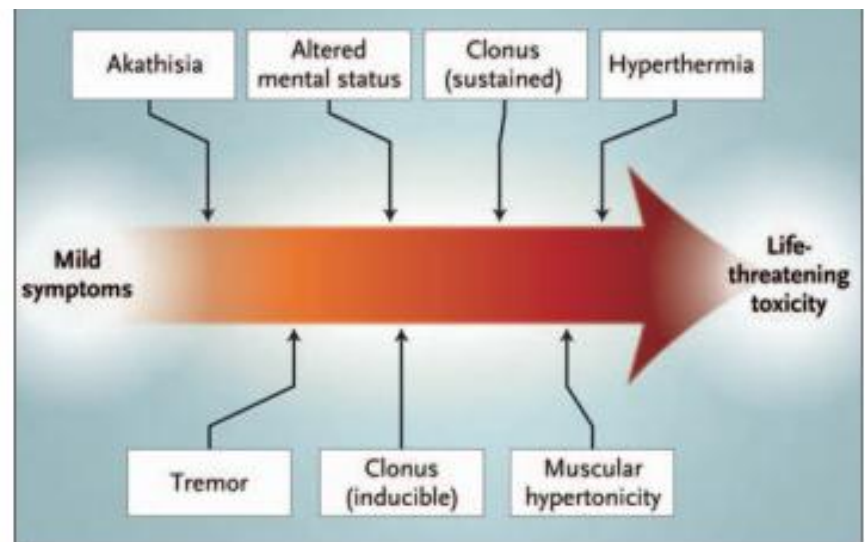


Boyer EW. The Serotonin Syndrome. N Engl J Med 2005;352:1112-20.

## Critères diagnostics (d'après Ramdoski et al.).

1. Apparition, suite à l'ajout ou l'augmentation d'un agent sérotoninergique, d'au moins 4 de ces symptômes majeurs (ou 3 majeurs et 2 mineurs)

Symptômes majeurs	Symptômes mineurs
<b>État mental</b>	
Trouble de la conscience	Agitation
Humeur élevée	Insomnie
Trouble de la vigilance/Coma	
<b>Symptômes neurologiques</b>	
Myoclonies	Ataxie
Tremblements	Mydriase
Frissons	Akathisie
Rigidité	
Hyperréflexie	
<b>Symptômes végétatifs</b>	
Fièvre	Tachycardie
Sueur	Tachypnée/dyspnée
	Diarrhées
	Hyper/hypotension
2. Les éléments cliniques présentés ne sont pas antérieurs à la mise en place de la substance sérotoninergique	
3. Les autres étiologies (ex. : infectieuses, métaboliques, endocrines) ont été exclues	
4. Ces éléments ne sont pas en lien avec un traitement par neuroleptique	





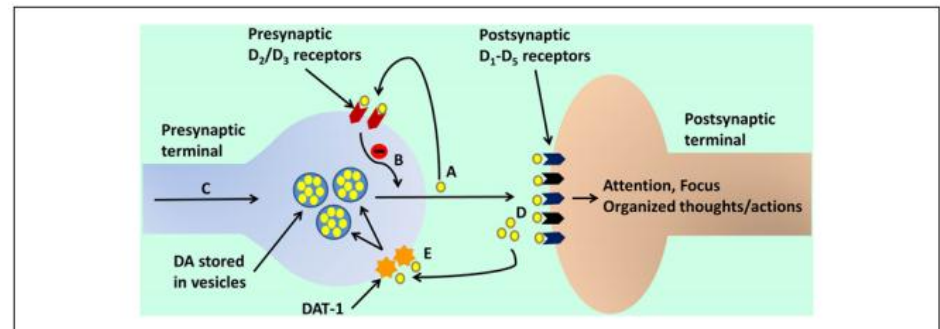
# Linezolid et IRS dans la Mucoviscidose

- Théorie : association Contre-indiquée
- « Souplesse » si IRS doivent être maintenus et surveillance clinique (tremblement et agitation)+++ :

Ramsey TD. **Serotonergic and Adrenergic Drug Interactions Associated with Linezolid: A Critical Review and Practical Management Approach.** *Ann Pharmacother* 2013;47:543-60.

# Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

- Méthylphénidate
  - Ritaline®, Medikinet®, Concerta®, Quasym®
- Atomoxétine
  - Strattera®
- Guanfacine
  - Intuniv®



Sharma A. A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD).

AnnPharmacother 2014,48: 209–225

# TDAH et Mucoviscidose

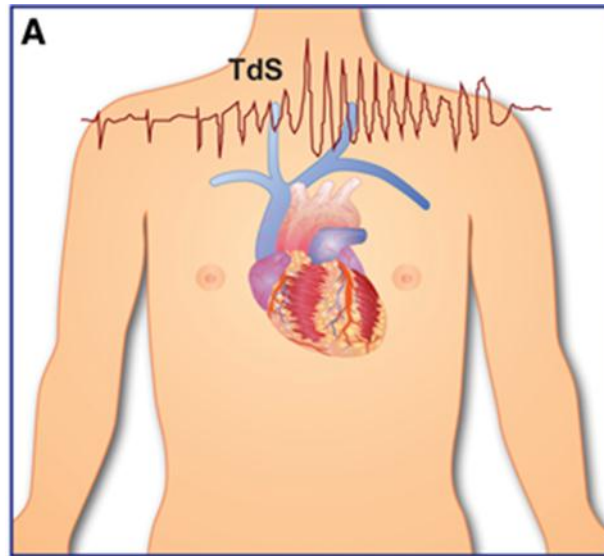
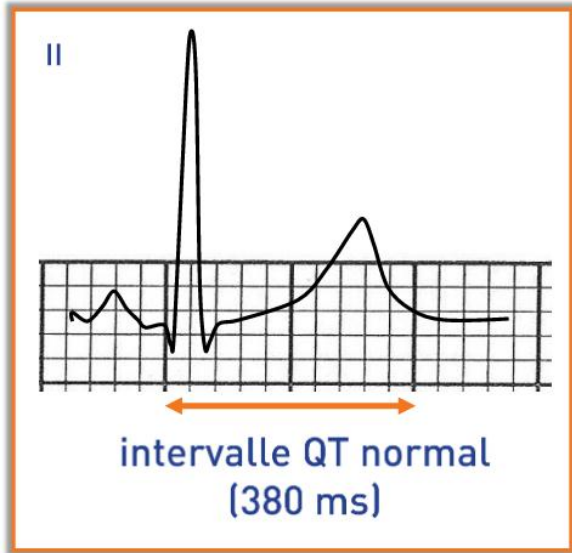
- Méthylphénidate inhibe aussi les MAO  
→ Linézolide est un IMAO!
- Atomoxétine : métabolisé par CYP2D6

Cytochrome	Inducteurs	Inhibiteurs
CYP2D6		Duloxetine, fluoxetine, paroxetine, sertraline

- Guanfacine : métabolisé par CYP3A4

Cytochrome	Inducteurs	Inhibiteurs
CYP3A4	Rifampicine Rifabutine	Clarithromycine, erythromycine, fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole

# Allongement de l'intervalle QT



QT corrigé est considéré comme long quand il dépasse 450 ms chez l'homme ou 470 ms chez la femme.



Torsade de pointe et MS

**TABEAU 1** Différentes méthodes de correction de l'intervalle QT

FC: fréquence cardiaque en bpm; intervalles en ms sauf pour l'intervalle RR dans les formules de Bazett et Fridericia; s; ncf: nomogram correction factor; K (formule de Rautaharju) = - 22 ms pour les hommes et - 34 ms pour les femmes.

	Année	N	Formule de correction
Bazett	1920	39	$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$
Fridericia	1920	50	$QTc = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$
Hodges	1983	607	$QTc = QT + 1,75 \bullet (FC - 60)$
Framingham	1992	5018	$QTc = QT + 154 \bullet \left[1 - \frac{60}{FC}\right]$
Nomogramme	1994	324	$QTc = QT + ncf$
Rautaharju	2004	12990	$QTc = QT - 155 \bullet \left[\frac{60}{FC} - 1\right] - 0,93 \bullet (QRS - 139) + K$

# Etiologies d'un QTc allongé

## Troubles électrolytiques :

- o Hypokaliémie
- o Hypomagnésémie
- o Hypocalcémie
- o Hypothermie

**Médicaments** : <http://crediblemeds.org/> Ischémique

Myocardique -Post-arrêt cardiaque Hypertension intracrânienne -  
QT long congénital



**Erythromycine**  
**Clarythromycine**  
**Azitromycine**



l'augmentation de l'intervalle QT est généralement proportionnelle à la concentration plasmatique du médicament en cause; la relation entre durée de l'intervalle QT et risque de torsades de pointe est moins linéaire; la mise en évidence d'un allongement significatif de l'intervalle QT corrigé (seuil difficile à déterminer) mais surtout d'une valeur  $> 500$  ms doit conduire à l'interruption du traitement ou à une baisse de la posologie.

- Principes actifs démontrés entraîner un risque significatif de torsades de pointes (+++) - Principes actifs démontrés allonger le QT avec un risque possible de torsades de pointes (++) - Principes actifs pouvant allonger le QT dans certaines conditions avec un risque faible de torsades de pointes (+).

## Appareil digestif et métabolisme

### Stimulateurs de la motricité digestive

Cisapride (retiré du marché) +++

Dompéridone +++

### Anti-émétiques

Ondansétron ++

Granisétron ++

Dolasétron ++

## Anti-infectieux

### Macrolides

Azithromycine ++

Clarithromycine +++

Erythromycine +++

Roxithromycine ++

### Quinolones

Ciprofloxacine +

Lévofloxacine ++

Moxifloxacine ++

Ofloxacine ++

### Sulfamidés et triméthoprime

Triméthoprime-Sulfaméthoxazole +

### Macrolide

Télithromycine ++

### Antimycotiques

Fluconazole +

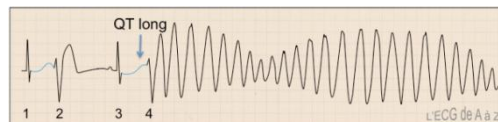
Itraconazole +

Kétoconazole +

Voriconazole ++

### Antiviraux

Foscarnet ++



## Système nerveux central

### Antiépileptiques

Felbamate ++

### Antipsychotiques

Chlorpromazine +++

Lévomépromazine +++

Thioridazine +++

Halopéridol +++

Dropéridol +++

Paliperidone ++

Sertindole ++

Flupentixol +

Clozapine ++

Quiétiapine ++

Olanzapine +

Lithium ++

Rispéridone ++

Trazodone +

### Hypnotiques et sédatifs

Hydrate de chloral ++

### Antidépresseurs

Imipramine +

Clomipramine +

Trimipramine +

Amitriptyline +

Nortriptyline +

Doxépine +

Fluoxétine +

Citalopram +

Paroxétine +

Sertraline +

Venlafaxine ++

ORIGINAL ARTICLE

## Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death

Wayne A. Ray, Ph.D., Katherine T. Murray, M.D., Kathi Hall, B.S.  
Patrick G. Arbogast, Ph.D., and C. Michael Stein, M.B., Ch.B.

From the Division of Pharmacoepidemiology, Department of Preventive Medicine (W.A.R., K.H.), the Departments of Medicine and Pharmacology, Divisions of Cardiology (K.T.M.), Rheumatology (C.M.S.), and Clinical Pharmacology (K.T.M., C.M.S.), and the Department of Biostatistics (P.G.A.), Vanderbilt University School of Medicine; and the Geriatric Research Education and Clinical Center, Nashville Veterans Affairs Medical Center (W.A.R.) — both in Nashville. Address reprint requests to Dr. Ray at the Department of Preventive Medicine, Village at Vanderbilt, Suite 2600, 1501 21st Ave. S., Nashville, TN 37212, or [cindy.naron@vanderbilt.edu](mailto:cindy.naron@vanderbilt.edu).

N Engl J Med 2012;366:1881-90.

Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society.

### CONCLUSIONS

During 5 days of azithromycin therapy, there was a small absolute increase in cardiovascular deaths, which was most pronounced among patients with a high baseline risk of cardiovascular disease. (Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute and the Agency for Healthcare Quality and Research Centers for Education and Research on Therapeutics.)

ORIGINAL ARTICLE

## Use of Azithromycin and Death from Cardiovascular Causes

Henrik Svanström, M.Sc., Björn Pasternak, M.D., Ph.D.,  
and Anders Hviid, Dr.Med.Sci.

From the Department of Epidemiology Research, Statens Serum Institut, Copenhagen. Address reprint requests to Mr. Svanström at Statens Serum Institut, Artillerivej 5, 206/305, 2300 Copenhagen S, Denmark, or at [htr@ssi.dk](mailto:htr@ssi.dk).

N Engl J Med 2013;368:1704-12.

DOI: 10.1056/NEJMoa1300799

### CONCLUSIONS

Azithromycin use was not associated with an increased risk of death from cardiovascular causes in a general population of young and middle-aged adults. (Funded by the Danish Medical Research Council.)



## Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication (Review)

Hansen MP, Scott AM, McCullough A, Thorning S, Aronson JK, Beller EM, Glasziou PP, Hoffmann TC, Clark J, Del Mar CB

### DATA AND ANALYSES

#### Comparison 1. Cardiac disorders

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Cardiac disorders	7	1715	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.87 [0.54, 1.40]



# Solution : propositions

- Connaitre les classiques
- ECG de référence
- ECG à J8-J15
- Ne pas oublier lorsqu'on « rajoute »
- Peut être arrêter Azithromycine ?
- <https://crediblemeds.org/>

# Ivacaftor

- C'est un substrat du CYP3A4  
MAIS
- C'est aussi un inhibiteur léger du CYP3A4 et de la P-gp



# Ivacaftor

Molécules	Mécanisme de l'interaction	Conséquence	Proposition
Antigongiques azolés	Inhibiteur du CYP3A4	↑ Exposition à l'ivacaftor	Ivacaftor : 2 fois/semaine
Clarithromycine	Inhibiteur du CYP3A4	↑ Exposition à l'ivacaftor	Ivacaftor : 2 fois/semaine
IS (Tacrolimus-Cyclosporine-...)	Inhibition du CYP3A4	↑ Taux des IS	Monitage des IS
BZD (Midazolam)	Inhibition du CYP3A4	↑ Exposition aux BZD	Autres molécules
Rifampicine-rifabutine	Inducteurs du CYP3A4	↓ Exposition à l'ivacaftor	Association CI

# Lumacaftor/Ivacaftor

- C est aussi un substrat du CYP3A4
- C est aussi un inducteur fort de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6
- Et inducteur aussi de la P-gp

## CLARITHROMYCINE et ORKAMBI® : un trio infernal

- ° l'association ne modifie pas le Lumacaftor
- ° elle augmente la [C] de l'ivacaftor = effets secondaires possible
- ° ET le lumacaftor , inducteur du CYP3A4 diminue la [C] de la Clarithromycine



**ORKAMBI 200/125MG CPR**

**ORKAMBI 200 MG / 125 MG, COMPRIME PELLICULE (LIVRET)**

Fiche(s) d'identité interopérable

Historique des références officielles



. Commentaire clinique :

Aucune adaptation de la dose de lumacaftor/ivacaftor n'est nécessaire en cas de mise en route d'un traitement par la clarithromycine chez des patients en cours de traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor.

La dose de lumacaftor/ivacaftor doit être réduite à 1 comprimé par jour pendant la première semaine en cas d'instauration du traitement par le lumacaftor/ivacaftor chez des patients en cours de traitement par la clarithromycine.

L'utilisation d'un autre antibiotique, par exemple l'azithromycine, doit être envisagée. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition systémique à la clarithromycine, ce qui peut entraîner une diminution de son efficacité.

# Propositions

- Ne pas faire l'association des 2 produits
- D'autant que Clarithromycine n'est pas prescrit seul habituellement : Rifampicine ?
- Choisir son objectif : NTM ou CF
- Azithromycine : pas de soucis

Molécule	Mécanisme de l'interaction	Conséquence	Proposition
Antifongiques azolés	Inducteur et inhibiteur du CYP3A4	↓ [C] des azolés	Impossibilité d'utiliser les 2 ensembles
BZD	Inducteur CYP3A4	↓ [C] des BZD	Utiliser autres agents
IRS	Inducteur CYP2C9	↓ [C] des IRS	Monitorer les IRS
IS	Inducteur CYP3A4	↓ [C] des IS	Monitorer les IS
Corticoïdes	Inducteur CYP3A4	↓ [C] des stéroïdes	Dose de stéroïdes
Antiépileptiques Carbamazépine, Phénytoïne, Phénobarbital	Inducteur CYP3A4	↓ [C] de l'ivacaftor Et des antiépileptiques	CI
Contraception hormonale	Inducteur CYP 3A4	↓ efficacité	Méthodes mécaniques
Rifampicine- Rifabutine	Inducteurs CYP3A4	↓ [C] I/L	CI

## ARTICLE

# Pharmacokinetic and Drug–Drug Interaction Profiles of the Combination of Tezacaftor/Ivacaftor

Varun Garg<sup>1,\*</sup>, Jinshan Shen<sup>2,†</sup>, Chonghua Li<sup>1</sup>, Sagar Agarwal<sup>3,†</sup>, Asfiha Gebre<sup>1</sup>, Sarah Robertson<sup>1</sup>, Jiayin Huang<sup>4,†</sup>, Linda Han<sup>1,†</sup>, Licong Jiang<sup>5</sup>, Kristin Stephan<sup>1</sup>, Linda T. Wang<sup>1</sup> and Julie Lekstrom-Himes<sup>1</sup>

Drug–drug interaction (DDI) studies are described for tezacaftor/ivacaftor, a new cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator therapy for the treatment of cystic fibrosis. Three phase I DDI studies were conducted in healthy subjects to characterize the DDI profile of tezacaftor/ivacaftor with cytochrome P450 (CYP)3A substrates, CYP3A inhibitors, and a permeability glycoprotein (P-gp) substrate. The effects of steady-state tezacaftor/ivacaftor on the pharmacokinetics (PKs) of digoxin (a P-gp substrate), midazolam, and ethinyl estradiol/norethindrone (CYP3A substrates) were evaluated. Effects of strong (itraconazole) and moderate (ciprofloxacin) CYP3A inhibitors on tezacaftor/ivacaftor PKs were also determined. Tezacaftor/ivacaftor increased digoxin area under the curve (AUC) by 30% but did not affect midazolam, ethinyl estradiol, or norethindrone exposures. Itraconazole increased the AUC of tezacaftor 4-fold and ivacaftor 15.6-fold. Ciprofloxacin had no significant effect on tezacaftor or ivacaftor exposure. Coadministration of tezacaftor/ivacaftor may increase exposure of sensitive P-gp substrates. Tezacaftor/ivacaftor is unlikely to impact exposure of drugs metabolized by CYP3A, including hormonal contraceptives. Strong CYP3A inhibitors significantly increase the exposures of tezacaftor and ivacaftor.



# CONCLUSION

- ADME simplifiée
- Pertinence clinique+++
- L'alimentation et prise correcte des médicaments
- Dosage des médicaments

