

M. F., 60 ans, a subi une intervention chirurgicale pour la pose d'une prothèse totale de hanche et a été mis sous **Dabigatran 110 mg 1x/jour pendant 5 semaines**. Peu de temps après, il développe une ostéite nécessitant l'instauration d'une antibiothérapie par **Ciprofloxacine 750 mg x2/jour et Rifampicine 450 mg x2/jour pendant 6 semaines**.

M. F. est également sous **Nifédipine 30 mg LP 1x/j** prescrit par son médecin traitant pour une HTA et **Lamotrigine 200 mg x2/j** prescrit par son psychiatre pour des troubles bipolaires.

Quelles complications liées à des interactions médicamenteuses sont à craindre en l'absence d'une surveillance stricte et d'une adaptation éventuelle du traitement?

- A. Hémorragie
- B. Hypertension artérielle
- C. Accès maniaque
- D. Insuffisance rénale aigue
- E. Eruptions cutanées

Quelles complications liées à des interactions médicamenteuses sont à craindre en l'absence d'une surveillance stricte et d'une adaptation éventuelle du traitement?

- A. Hémorragie (au contraire, sous dosage en dabigatran)
- B. Hypertension artérielle (sous-dosage en nifédipine)
- C. Accès maniaque (sous-dosage en lamotrigine)
- D. Insuffisance rénale aigue
- E. Eruptions cutanées

Les risques sont liés à une diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, nifedipine et lamotrigine. Quels sont les mécanismes pouvant être évoqués?

- A. Un effet inhibiteur enzymatique de la ciprofloxacine
- B. Un effet inducteur enzymatique de la rifampicine
- C. Un effet inhibiteur de la P-gP du dabigatran
- D. Un effet inducteur de la P-gP de la rifampicine
- E. Un effet néphrotoxique de la lamotrigine

Les risques sont liés à une diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, nifedipine et lamotrigine. Quels sont les mécanismes pouvant être évoqués?

- A. Un effet inhibiteur enzymatique de la ciprofloxacine
- B. Un effet inducteur enzymatique de la rifampicine**
- C. Un effet inhibiteur de la P-gP du dabigatran
- D. Un effet inducteur de la P-gP de la rifampicine**
- E. Un effet néphrotoxique de la lamotrigine

Ex: cas rapporté d'interaction lamotrigine-rifampicine

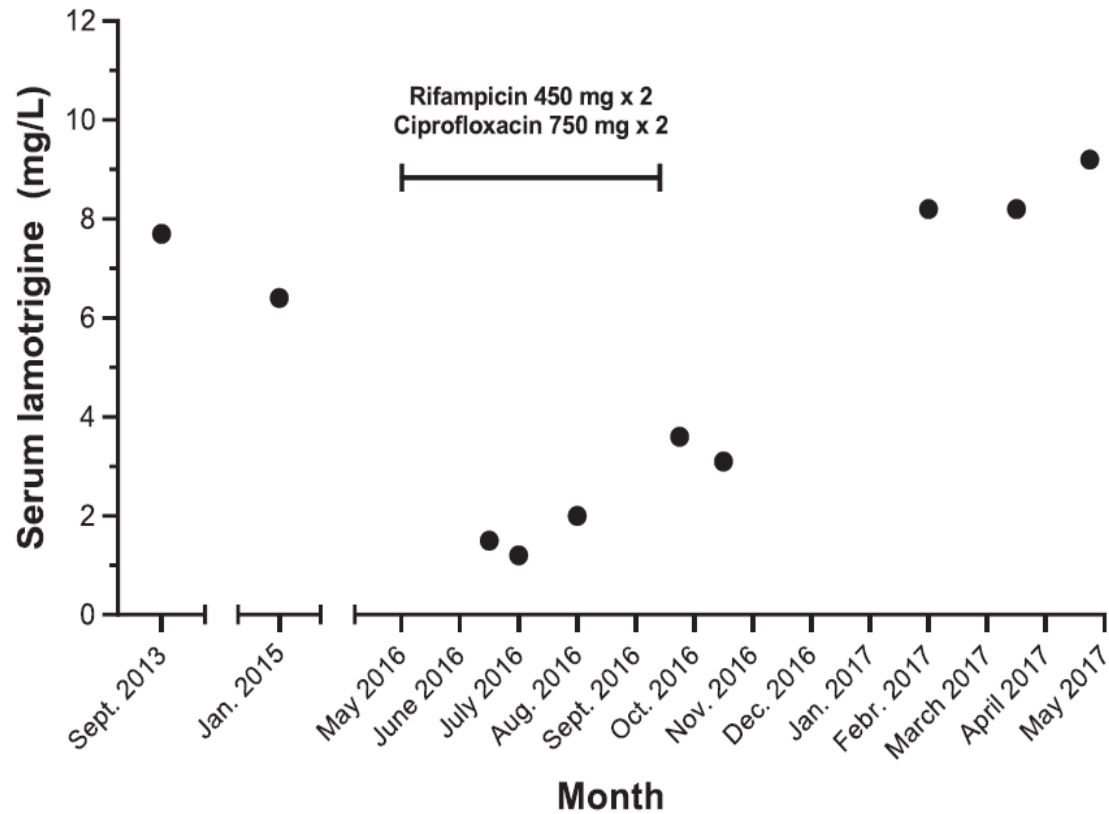
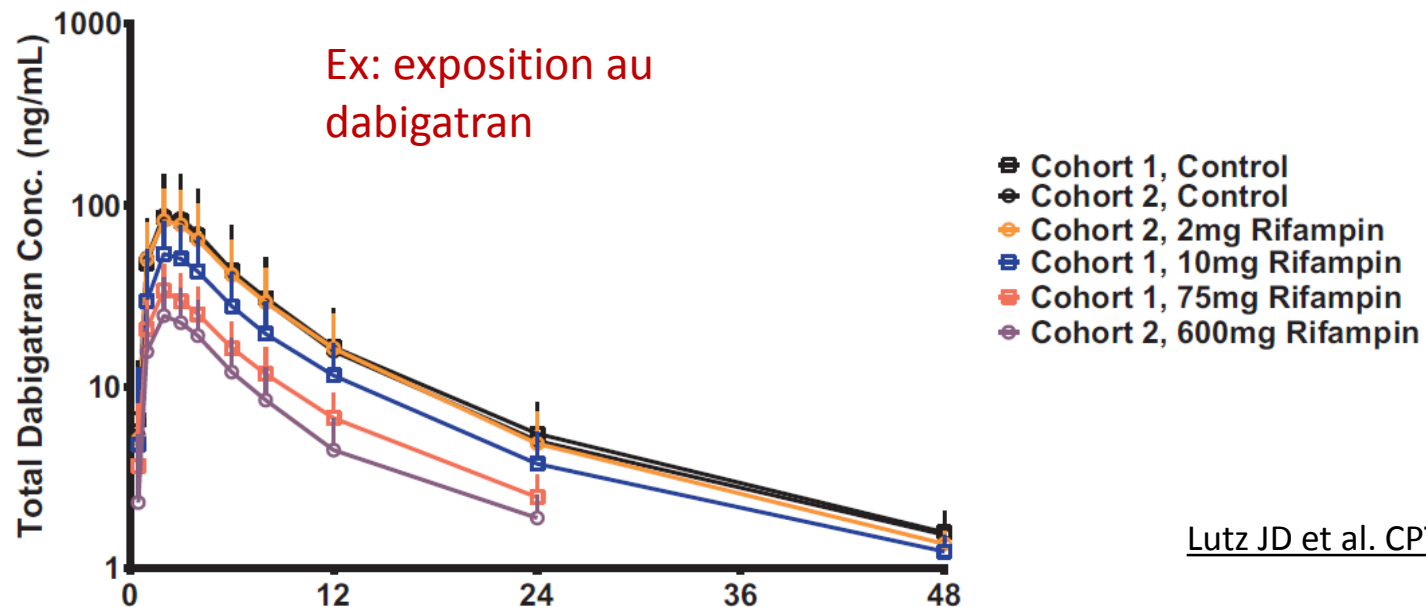


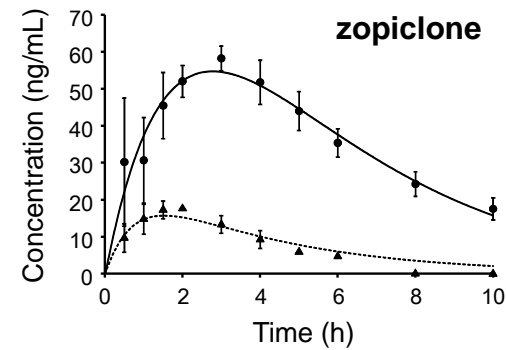
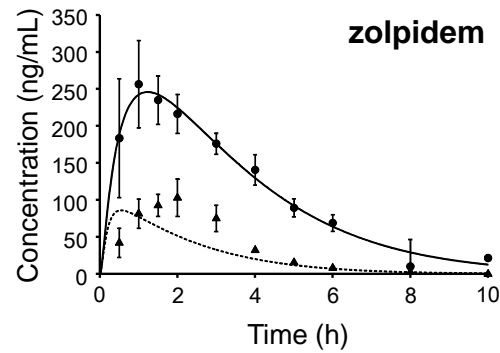
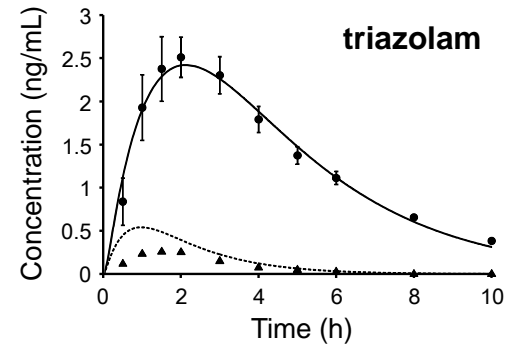
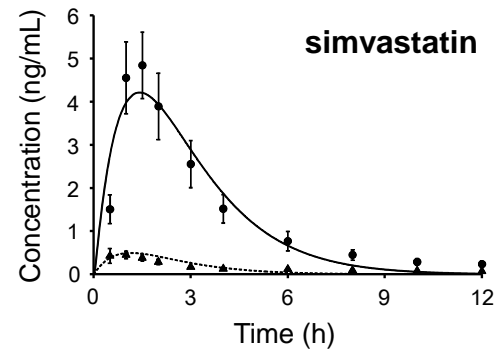
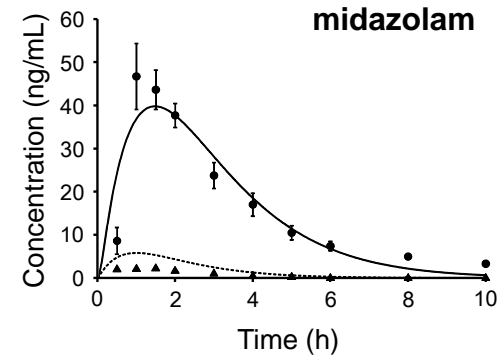
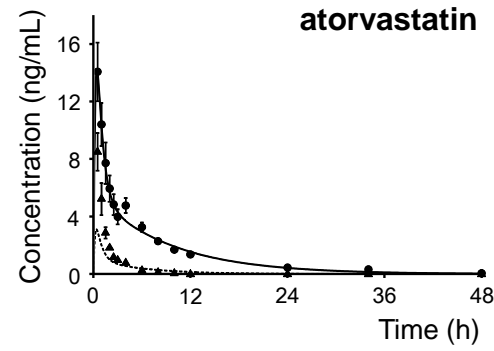
FIGURE 1 Lamotrigine serum trough concentrations in a patient treated with a daily dose of 200 mg before, during, and after concomitant oral antimicrobial therapy with rifampicin 450 mg twice daily and ciprofloxacin 750 mg twice daily

Effets inducteurs de la Rifampicine sur :

- L'expression des CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9... (ex: Nifédipine : métabolisée par CYP3A4)
- L'expression des enzymes de glucuro-conjugaison (ex: Lamotrigine métabolisée par UDP-glucuronyl transférases)
- L'expression de la P-gP (ex: Dabigatran, substrat de la P-gP)



Induction du CYP3A4 par la rifampicine



Dans quel(s) délais les effets cliniques de ces interactions peuvent-ils se manifester?

- A. Dès son introduction
- B. Après 2 jours de traitement
- C. Après 2 semaines de traitement
- D. Après 3 semaines de traitement
- E. Après 4 semaines de traitement

Dans quel(s) délais les effets cliniques de ces interactions peuvent-ils se manifester?

A. Dès son introduction

B. Après 2 jours de traitement

C. Après 2 semaines de traitement

D. Après 3 semaines de traitement

E. Après 4 semaines de traitement

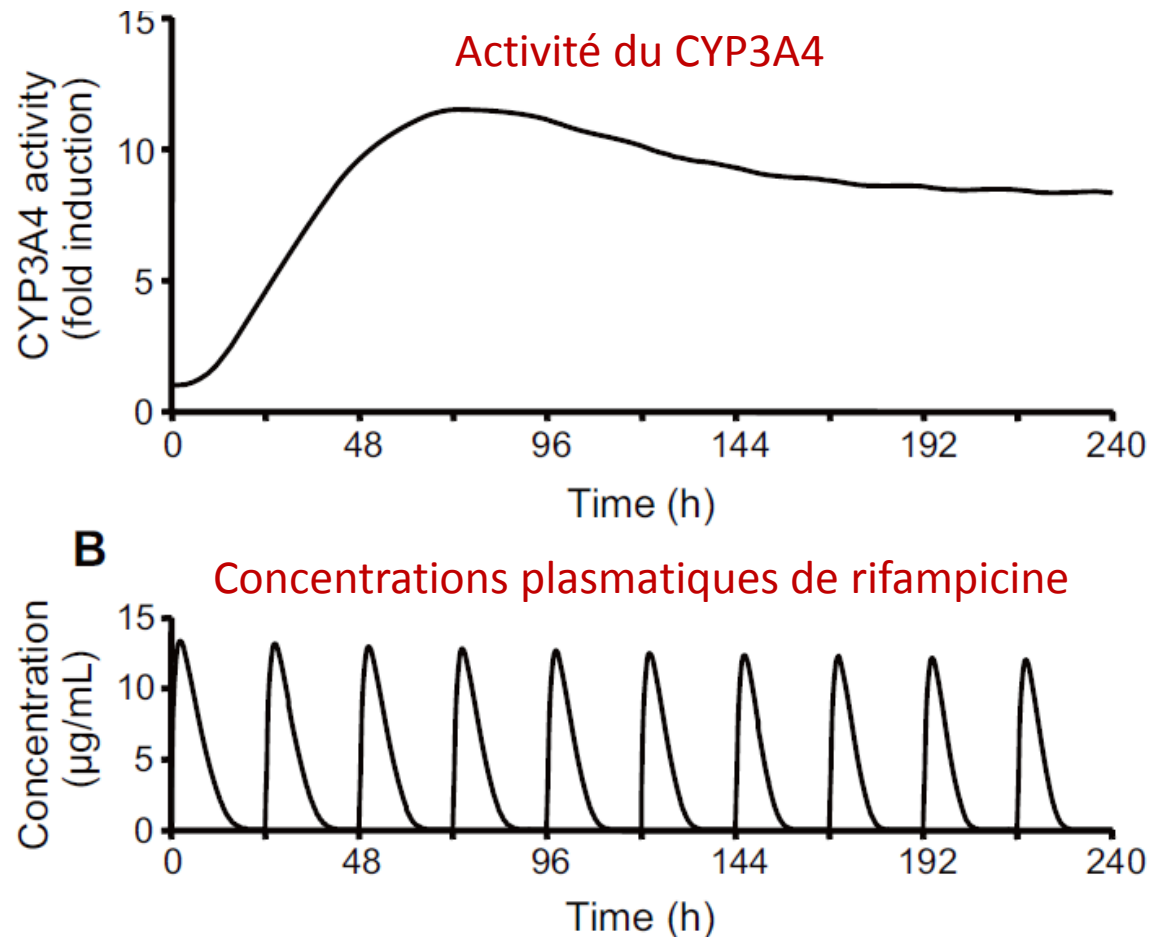


Figure 5. Simulation of the induction of CYP3A4 following repeated oral dosing of rifampicin. Fig. 5A represents the relative fold induction of CYP3A4 enzyme activity, while Fig. 5B represents the blood concentration of rifampicin following oral dosing of 600 mg q.d.. Equations 6–8 and 15–17 were used for this simulation.
doi:10.1371/journal.pone.0070330.g005

M. F. se plaint aussi de reflux gastro-œsophagien. Parmi les médicaments suivant, lesquels pourraient réduire l'absorption digestive de la ciprofloxacine s'ils sont pris en même temps?

- A. Sulfate ferreux (ex: Tardyféron[®])
- B. Hydroxyde d'aluminium (ex: dans Maalox[®])
- C. Sucralfate (ex: Keal[®])
- D. Carbonate de calcium (ex: Cacit[®])
- E. Oméprazole (ex: Mopral[®])

M. F. se plaint aussi de reflux gastro-œsophagien. Parmi les médicaments suivant, lesquels pourraient réduire l'absorption digestive de la ciprofloxacine s'ils sont pris en même temps?

A. Sulfate ferreux (ex: Tardyféron®)

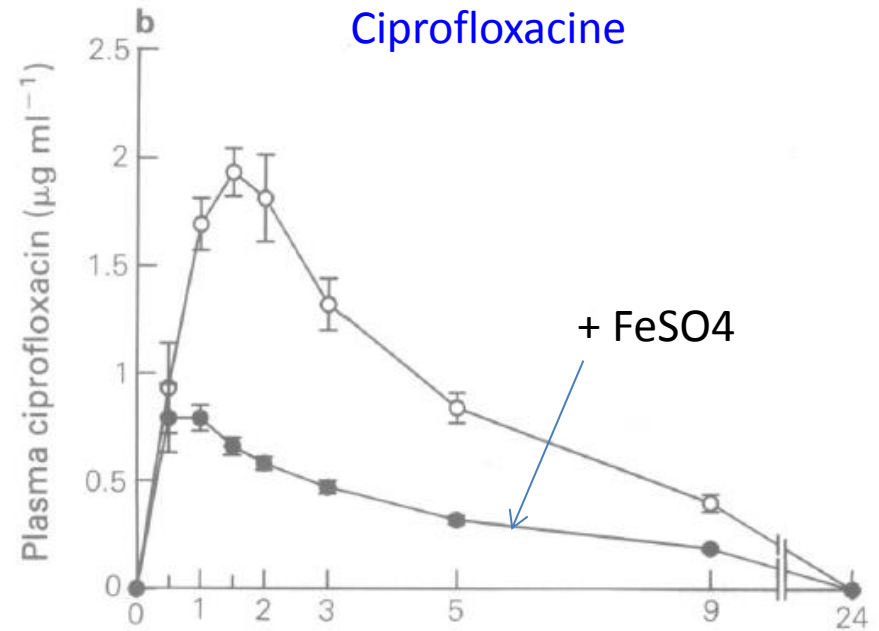
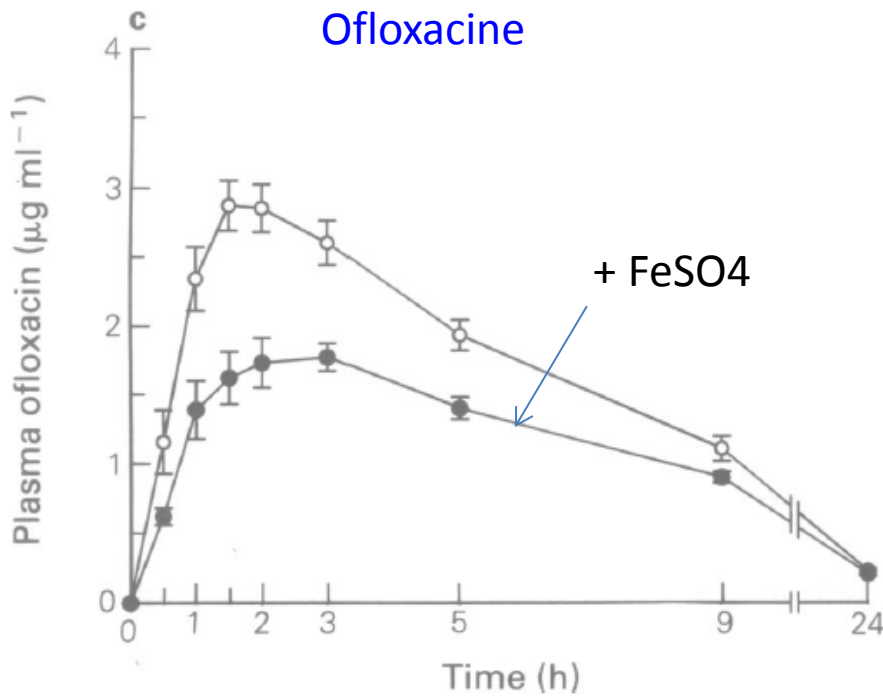
B. Hydroxyde d'aluminium (ex: dans Maalox®)

C. Sucralfate (ex: Keal®)

D. Carbonate de calcium (ex: Cacit®)

E. Oméprazole (ex: Mopral®)

Absorption digestive des fluoroquinolones



Absorption digestive des fluoroquinolones

Table V. Pharmacokinetic drug interactions with the newer fluoroquinolones

Drug	Al ⁺⁺⁺ /Mg ⁺⁺ Antacids	Fe ⁺⁺	Sucralfate	Ca ⁺⁺
Ciprofloxacin	↓77-85F% ^a	↓AUC57% ^e	↓96%F ^e , ↓17%F ^a	↓40%F ^b
Gatifloxacin	↓64%AUC ^e ↓42%AUC ^f ↓18%AUC ^g	↓35%AUC ^e	Unknown	NE ^{f,g}
Gemifloxacin	↓85%AUC ^e ↑3%AUC ^f ↓15%AUC ^h	↓11%AUC ⁱ	↓53%AUC ⁱ ↓8%AUC ^g	↓20% AUC ^e
Levofloxacin	↓56-78%F ^e	↓81%F ^e	NE ^g	NE
Moxifloxacin	↓45%F ^a	↓39%AUC	Unknown	NE ^d
Rufloxacin	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
Sitafloxacin	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
Sparfloxacin	↓23%AUC ^f ↓17%AUC ^g ↓5%AUC ^h	Unknown	↓44%F ^e	Unknown

- a 2 hours before or after dose.
- b Relative bioavailability.
- c Prothrombin time.
- d With dairy products.
- e Concomitant administration.
- f 2 hours before dose.
- g 2 hours after dose.
- h >2 hour after dose.
- i 3 hours before dose.

Monsieur P. est traité par **théophylline** et **salmétérol/fluticasone** pour une BPCO. Il est pris en charge pour une exacerbation aiguë de sa BPCO avec expectorations verdâtres purulentes et dyspnée d'effort.

Parmi les propositions suivantes, quelles sont les 2 prescriptions de macrolide possédant le plus faible risque de favoriser l'apparition de troubles de rythme cardiaque?

- A. Érythromycine : 1 g 3x/j pendant 7 jours
- B. Azithromycine : 500 mg 1x/j le 1er jour, puis 250 mg 1 fois/j pendant 4 jours
- C. Clarithromycine : 1 g LP 1x/j pendant 5 jours
- D. Spiramycine : 6 à 9 MUI/j en 2 à 3 prises quotidiennes pendant 7 jours
- E. Josamycine : 1 g 2x/j pendant 7 jours

Monsieur P. est traité par **théophylline** et **salmétérol/fluticasone** pour une BPCO. Il est pris en charge pour une exacerbation aiguë de sa BPCO avec expectorations verdâtres purulentes et dyspnée d'effort.

Parmi les propositions suivantes, quelles sont les 2 prescriptions de macrolide possédant le plus faible risque de favoriser l'apparition de troubles de rythme cardiaque?

A. Érythromycine : 1 g 3x/j pendant 7 jours

B. Azithromycine : 500 mg 1x/j le 1er jour, puis 250 mg 1 fois/j pendant 4 jours

C. Clarithromycine : 1 g LP 1x/j pendant 5 jours

D. Spiramycine : 6 à 9 MUI/j en 2 à 3 prises quotidiennes pendant 7 jours

E. Josamycine : 1 g 2x/j pendant 7 jours

Monsieur P. est aussi pris en charge pour une hypercholestérolémie. **Quelles sont les 2 statines qui présentent le plus risque si la clarithromycine était introduite?**

- A. L'atorvastatine
- B. La simvastatine
- C. La pravastatine
- D. La fluvastatine
- E. La rosuvastatine

Monsieur P. est aussi pris en charge pour une hypercholestérolémie. **Quelles sont les 2 statines qui présente le plus risque si la clarithromycine était introduite?**

- A. L'atorvastatine (CYP3A4 +++)
- B. La simvastatine (CYP3A4 +++)
- C. La pravastatine (peu métabolisée)
- D. La fluvastatine (CYP2C9 +++)
- E. La rosuvastatine (CYP2C9 +/-)

Mme G. est traitée par méthotrexate 5mg 1x/semaine pour une polyarthrite rhumatoïde. Elle consulte son médecin traitant pour une infection urinaire. Parmi les antibiotiques suivants, lesquels peuvent favoriser la toxicité du méthotrexate?

- A. Ciprofloxacine (Ciflox[®] et génériques)
- B. Nitrofurantoïne (Furadantine[®] et génériques)
- C. Sulfaméthoxazole/Triméthoprime (Bactrim[®] et génériques)
- D. Fosfomycine trométamol (Monuril[®] et génériques)
- E. Amoxicilline (Clamoxyl et génériques)

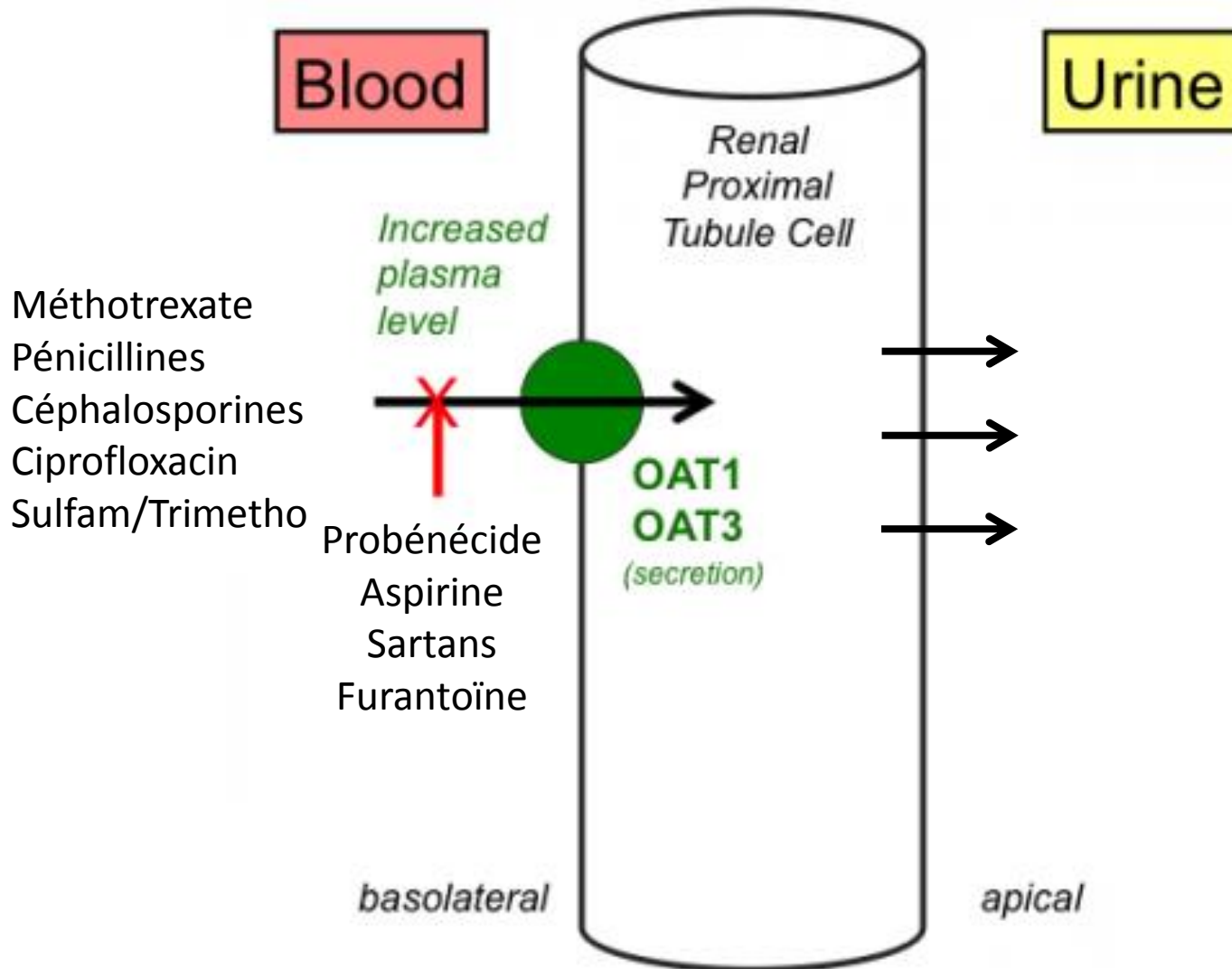
Mme G. est traitée par méthotrexate 5mg 1x/semaine pour une polyarthrite rhumatoïde. Elle consulte son médecin traitant pour une infection urinaire. Parmi les antibiotiques suivants, lesquels peuvent favoriser la toxicité du méthotrexate?

- A. Ciprofloxacin (Ciflox[®] et génériques)
- B. Nitrofurantoïne (Furadantine[®] et génériques)
- C. Sulfaméthoxazole/Triméthoprime (Bactrim[®] et génériques)
- D. Fosfomycine trométamol (Monuril[®] et génériques)
- E. Amoxicilline (Clamoxyl et génériques)

Quel est le mécanisme principal de cette interaction?

- A. Inhibition enzymatique du CYP3A4
- B. Déplacement de la liaison à l'albumine plasmatique
- C. Inhibition de la sécrétion tubulaire rénale**
- D. Toxicité rénale additive
- E. Toxicité hématologique additive

Transporteurs OAT3 rénaux



Madame G., 76 ans est hospitalisée en urgences pour malaise, dyspnée, hématomes multiples au niveau du dos, de l'abdomen... sans notion de chute. Elle est traitée par **acénocoumarol ½ cp 1x/j** pour une ACFA.

A l'admission: PA 70/30 mmHg, Hb 7,1 g/dl, TP < 10%, INR non déterminable

Plusieurs hématomes sous-cutanés. Scanner: surtout hématome 10 x 16,5 x 7 cm des parties molles sous-cutanées au niveau de l'hémithorax droit

A

D

G



36cm

120.0 kV
284 mA
0.6 mm / AX B 240.0 mm
LF 400, CF 40
Im 295/951, #295

P

Nécessité de transfusions répétées de culots globulaires.

Évacuation retardée de l'hématome sous AG

Nécessité d'un drainage

Surveillance en secteur de réanimation avec diverses complications....et sortie de l'hôpital après seulement 39 j

Sur une ordonnance de ville rédigée 10 jours avant l'hospitalisation, figure la prescription « **Daktarin 1 cuillère-mesure 3 à 4 fois /j** ».

Selon vous, l'association miconazole et AVK est:

- A. déconseillée
- B. contre-indiquée seulement si voie orale
- C. contre-indiquée quelque soit la voie d'administration
- D. possible si contrôle d'INR au bout de quelques jours
- E. possible si réduction de moitié la dose d'AVK

Sur une ordonnance de ville rédigée 10 jours avant l'hospitalisation, figure la prescription « **Daktarin 1 cuillère-mesure 3 à 4 fois /j** ».

Selon vous, l'association miconazole et AVK est:

- A. déconseillée
- B. contre-indiquée seulement si voie orale
- C. contre-indiquée quelque soit la voie d'administration**
- D. possible si contrôle d'INR au bout de quelques jours
- E. possible si réduction de moitié la dose d'AVK

Quel en est le mécanisme principal de cette interaction?

- A. défixation protéique
- B. induction enzymatique
- C. inhibition enzymatique
- D. inhibition de la sécrétion tubulaire rénale
- E. augmentation de l'absorption intestinale

Quel en est le mécanisme principal de cette interaction?

- A. défixation protéique
- B. induction enzymatique
- C. inhibition enzymatique**
- D. inhibition de la sécrétion tubulaire rénale
- E. augmentation de l'absorption intestinale

Effets inhibiteurs enzymatiques des antifongiques azolés:

Property	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole
Decreased absorption of azoles				
Antacids		X		
Didanosine, oral	X	X	X	X
Histamine H ₂ receptor antagonists		X		
Omeprazole	X	X	X	X
Sucralfate		X	X	X
Increased metabolism of azoles				
Carbamazepine	X	X	X	X
Isoniazid		X	X	
Phenobarbital	X	X	X	
Phenytoin	X	X	X	X
Rifampin (rifampicin)	X	X	X	X
Increased plasma concentration of coadministered drug				
Ado-trastuzumab emtansine		X	X	X
Alfuzosin		X	X	X
Aliskiren		X		
Alprazolam		X		
Apixaban		X	X	X
Astemizole			X	
Atazanavir			X	
Atorvastatin				X
Avanafil		X	X	X
Axitinib		X	X	X
Barbiturates			X	
Bosutinib	X	X	X	X
Cabozantinib		X	X	X
Cisapride	X	X	X	X
Citalopram	X			
Conivaptan	X	X	X	X
Crizotinib		X	X	X
Darunavir			X	
Dihydroergotamine		X	X	X
Dofetilide	X	X	X	X
Dronedarone		X	X	X
Efavirenz				X
Eletriptan			X	X
Eplerenone		X	X	X
Ergoloid mesylates		X	X	X
Ergonovine		X	X	X
Ergotamine		X	X	X
Everolimus		X	X	X
Halofantrine		X	X	X
Imatinib		X	X	X
Ivabradine	X	X	X	X
Lapatinib		X	X	X
Lomitapide	X	X	X	X
Lopinavir			X	
Lovastatin		X	X	X
Lurasidone			X	X
Macitentan		X	X	X

Property	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole
Methadone		X		X
Methylergonovine		X	X	X
Midazolam		X		
Mifepristone	X		X	
Nevirapine		X		
Nilotinib		X	X	X
Nisoldipine		X	X	X
Ospemifene	X			
Pimozide	X	X	X	X
Pomalidomide		X	X	X
Proton pump inhibitors				X
Quinidine	X	X	X	X
Ranolazine	X	X	X	X
Regorafenib		X	X	X
Rifamycin derivatives			X	
Ritonavir			X	
Rivaroxaban		X	X	X
Salmeterol		X	X	X
Silodosin		X	X	X
Simvastatin		X	X	X
Sirolimus			X	X
St John's wort			X	
Tamsulosin		X	X	X
Terfenadine			X	
Ticagrelor		X	X	X
Tolvaptan	X	X	X	X
Topotecan		X		
Toremifene		X	X	X
Triazolam		X		
Ulipristal	X	X	X	X
Vemurafenib		X	X	X
Vincristine, liposomal		X	X	X

Parmi les antiviraux suivants, lesquels sont aussi des inhibiteurs enzymatiques puissants?

- A. Acyclovir (HSV)
- B. Ritonavir (VIH)
- C. Éfavirenz (VIH)
- D. Sofosbuvir (VHC)
- E. Paritaprevir (VHC)

Parmi les antiviraux suivants, lesquels sont aussi des inhibiteurs enzymatiques puissants?

- A. Acyclovir (HSV)
- B. Ritonavir (VIH)**
- C. Éfavirenz (VIH)
- D. Sofosbuvir (VHC)
- E. Paritaprevir (VHC)**

Madame M, 69 ans, insuffisante rénale chronique au stade IV, doit recevoir un traitement antibiotique pour une infection à S. aureus méti-R sur prothèse de hanche. Madame M. vous raconte par ailleurs avoir déjà manifesté une réaction allergique à type d'urticaire suite à la prise ponctuelle d'un antibiotique pour une infection urinaire, mais elle ne se souvient plus de nom du médicament.

Parmi les stratégies suivantes, laquelle (lesquelles) vous semble(nt) la moins risquée ?

- A. Amoxicilline + gentamicine
- B. Clarithromycine + gentamicine
- C. Vancomycine + gentamicine
- D. Teicoplanine + fosfomycine
- E. Teicoplanine + rifampicine

Parmi les stratégies suivantes, laquelle (lesquelles) vous semble(nt) la moins risquée ?

- A. Amoxicilline + gentamicine
- B. Clarithromycine + gentamicine
- C. Vancomycine + gentamicine
- D. Teicoplanine + fosfomycine
- E. Teicoplanine + rifampicine**