HAL
open science

Interactions médicamenteuses avec les antibiotiques : de l'analyse à la rédaction d'une fiche pratique pour un guide de bon usage des antibiotiques "Antibioville"

Julien Juzwiszyn

To cite this version:

Julien Juzwiszyn. Interactions médicamenteuses avec les antibiotiques : de l'analyse à la rédaction d'une fiche pratique pour un guide de bon usage des antibiotiques "Antibioville". Sciences pharmaceutiques. 2009. hal-01732286

HAL Id: hal-01732286

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732286v1

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

Interactions médicamenteuses avec les antibiotiques : de l'analyse à la rédaction d'une fiche pratique pour un guide de bon usage des antibiotiques "Antibioville"

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 8 juin 2009

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Julien JUZWISZYN**
né le 07 avril 1982 à Blois (41)

Membres du Jury

Président :	M. Gilles AULAGNER,	Professeur	Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	Melle Béatrice DEMORE,	Maître de Conférences,	Faculté de Pharmacie de Nancy
	Mme Thanh LECOMPTE,	Infectiologue,	CHU Nancy Brabois

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN
Chantal FINANCE
Vice-Doyen
Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie
Pierre LABRUDE
Responsable de la Commission de la Recherche
Jean-Claude BLOCK
Directeur des Etudes
Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales
Janine SCHWARTZBROD
Responsable de la Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la Commission Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH : Jean-Michel SIMON
(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire
Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER ……. Pharmacie clinique
Alain BAGREL ……. Biochimie
Jean-Claude BLOCK …… .. Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON ……. Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE …… Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL ……... Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU…… Biochimie clinique
Christophe GANTZER ……. Microbiologie environnementale
Max HENRY ……. Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU ……Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE …….. Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR……. Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD…… Pharmacologie
Pierre LEROY…….Chimie physique générale
Philippe MAINCENT……. Pharmacie galénique
Alain MARSURA……... Chimie thérapeutique
Patrick MENU……..... Physiologie et physiopathologie humaine
Jean-Louis MERLIN……...Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS……. Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS……. Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN……Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON……... Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON……... Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT……..Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS……Parasitologie
Mariette BEAUD…… Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT……Communication et Santé
Michel BOISBRUN…… Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX……...Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX……... Chimie thérapeutique
Cédric BOURA……...Physiologie
Gérald CATAU……...Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN……Chimie générale et minérale
Igor CLAROT……Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB…….. Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON…… Biochimie
Sébastien DADE……. Bio-informatique
Dominique DECOLIN…… Chimie analytique
Béatrice DEMORE……. Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU……. Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY…….. Chimie thérapeutique
François DUPUIS……... Pharmacologie
Raphaël DUVAL…… Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE……Hématologie
Adel FAIZ…….. Biophysique-accoustique
Luc FERRARI…… Toxicologie

Stéphane GIBAUD……. Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN……. Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT…… Chimie organique
Frédéric JORAND…….. Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ……Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT…….Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER…… Biochimie
Faten MEHRI-SOUSSI…….....Hématologie biologique
Christophe MERLIN……...Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU……Pharmacognosie
Maxime MOURER……. Pharmacochimie supramoléculaire
Dominique NOTTER……..Biologie cellulaire
Francine PAULUS…….. Informatique
Christine PERDICAKIS……. Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO……... Pharmacologie
Virginie PICHON……... Biophysique
Anne SAPIN……... Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER……Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY……Santé publique
Gabriel TROCKLE……. Pharmacologie
Noëlle VAULTIER…….Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIOU……...Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI…… Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER……. Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD…….. Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS…….. Bactériologie

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET…….. Directeur
Jeannine GOLEC……. Responsable de la section Pharmacie-Odontologie

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

> **D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**
>
> **D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**
>
> **De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A notre président de jury

Mr Gilles Aulagner, professeur

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A notre directeur de thèse

Melle Béatrice Demoré, maître de conférences

Nous vous adressons nos plus sincères remerciements pour avoir bien voulu guider ce travail avec autant de gentillesse et de patience.

A notre Juge

Mme Than Lecompte, infectiologue

Vous nous avez fait le très grand honneur de juger cette thèse.

A mes parents

Vous avez toujours été là pour me soutenir.

A mes sœurs, Charlotte et Léa

Vous m'avez toujours encouragé.

A la mémoire de mes grands-parents paternels

Vous aurez toujours une place dans mes pensées.

A mes grands-parents maternels

Vous avez toute mon affection et ma tendresse.

A toute ma famille

A tous mes amis de la faculté

A tous mes amis de Nancy

Sommaire

Sommaire **1**

Liste des tableaux **5**

Liste des figures **6**

Introduction **7**

1. Généralités sur les interactions médicamenteuses **8**

1.1 Définition 8

1.2 Classification des interactions médicamenteuses 9
1.2.1 Interactions pharmacocinétiques 9
1.2.2 Interactions pharmacodynamiques 18

1.3 Niveaux de gravité des interactions médicamenteuses 19

2 Interactions médicamenteuses avec les antibiotiques **20**

2.1 Interactions avec les bêta-lactamines 20
2.1.1 Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses 20
2.1.2 Tableau des interactions recensées avec les pénicillines 21
2.1.3 Tableau des interactions recensées avec les céphalosporines 22

2.2 Interactions avec les aminosides 22
2.2.1 Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses 22
2.2.2 Tableau des interactions recensées avec les aminosides 24

2.3 Interactions avec les macrolides 24
2.3.1. Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses 24
2.3.2. Tableaux des interactions recensées avec les macrolides 25

2.4. Interaction avec les synergistines 26
2.4.1. Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses 26
2.4.2. Tableau des interactions recensées avec les synergistines 27

2.5. Interaction avec l'acide fusidique 27
2.5.1. Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses 27
2.5.2. Tableau des interactions recensées avec l'acide fusidique 29

2.6. Interactions avec les lincosanides 29
2.6.1. Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses 29
2.6.2. Tableau des interactions recensées avec les lincosanides 30

2.7. Interactions avec les tétracyclines 30
2.7.1. Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses 31
2.7.2. Tableau des interactions recensées avec les tétracyclines 32

2.8. Interactions avec les polymyxines 32
2.8.1. Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses 32
2.8.2. Tableau des interactions recensées avec les polymyxines 33

2.9. Interactions avec le cotrimoxazole 34
2.9.1. Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses 34
2.9.2. Tableau des interactions recensées avec le cotrimoxazole 36

2.10. Interactions avec les fluoroquinolones 37
2.10.1. Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses 37
2.10.2. Tableau des interactions recensées avec les fluoroquinolones 38

2.11. Interactions avec les imidazolés 39
2.11.1. Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses 39
2.11.2. Tableau des interactions avec le métronidazole 40

2.12. Interactions avec les rifamycines 41
2.12.1. Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses 41
2.12.2. Tableaux des interactions recensées avec les rifamycines 42

3. Les enquêtes de l'assurance maladie 43

3.1. Etude de l'URCAM Rhône-Alpes 43
3.1.1. Présentation de l'étude 43
3.1.2. Résultats de l'enquête 43
3.1.3. Commentaire 44

3.2. Etude de l'Assurance Maladie en 2000 45
3.2.1. Présentation de l'étude 45
3.2.2. Résultats de l'enquête 46
3.2.3. Commentaire 47

3.3. Etudes de l'URCAM Limousin 47
3.3.1. Présentation de la 1ère étude 47
3.3.2. Résultats 48
3.3.3. Commentaire 48
3.3.4. Présentation de la seconde étude 48
3.3.5. Résultats 49
3.3.6. Commentaire 50

3.4. Etude de l'URCAM Bretagne 50
3.4.1. Présentation de l'étude 50
3.4.2. Résultats 50
3.4.3. Commentaire 52

3.5. Etude de l'URCAM Midi-pyrénées 52
3.5.1. Présentation de l'étude 52
3.5.2. Résultats 53
3.5.3. Commentaire 54

3.6. Etude de l'URCAM Poitou-Charentes 54
3.6.1. Présentation 54
3.6.2. Résultats 54
3.6.3. Commentaire 55

3.7. Etude de l'URCAM Alsace 55
3.7.1. Présentation 55
3.7.2. Résultats 56
3.7.3. Commentaire 57

3.8. Etude de l'URCAM Meurthe-et-Moselle 57

3.8.1. Présentation 57
3.8.2. Résultats 57
3.8.3. Commentaire 59

3.9. Conclusion de ces études 59

4. Etude réalisée auprès des médecins généralistes et des pharmaciens d'officine 61

4.1. Objectifs 61

4.2. Méthode 61

4.3. Résultats et discussion 65
4.3.1. Antibiotiques et antivitamine-K 65
4.3.2. Antibiotiques et interactions médicamenteuses en général 67
4.3.3. Télithromycine (Ketek®) et statine. 69
4.3.4. Tétracyclines et Roaccutane® 72
4.3.5. Spiramycine et inhibition enzymatique 73
4.3.6. Fluoroquinolones et topiques intestinaux 74
4.3.7. Moxifloxacine (Izilox®) et espace QT. 75
4.3.8. Rifampicine et inhibition enzymatique 76

4.4. Synthèse 77

5. Proposition d'une fiche pratique 80

5.1. Travaux préliminaires 80
5.1.1. Synthèse 1 : interactions avec les pénicillines 80
5.1.2. Synthèse 2 : interactions avec les aminosides 81
5.1.3. Synthèse 3 : interactions avec les macrolides 82
5.1.4. Synthèse 4 : interactions avec les tétracyclines 83
5.1.5. Synthèse 5 : interactions avec les fluoroquinolones 84
5.1.6. Synthèse 6 : interactions avec les rifamycines 85

5.2. Tableau récapitulatif 85

5.3. Fiche définitive 87

Conclusion 90

Annexes 91

Annexe 1 : Tableau des interactions avec les pénicillines 91

Annexe 2 : Tableaux des interactions avec les céphalosporines 92

Annexe 3 : Tableau des interactions avec les aminosides 93

Annexe 4 : Tableaux des interactions avec les macrolides 94

Annexe 5 : Tableau des interactions avec les synergistines 100

Annexe 6 : Tableau des interactions avec l'acide fusidique 101

Annexe 7 : Tableau des interactions avec les lincosanides 102

Annexe 8 : Tableau des interactions avec les tétracyclines 103

Annexe 9 : Tableau des interactions avec les polymyxines 104

Annexe 10 : Tableau des interactions avec le cotrimoxazole 105

Annexe 11 : Tableau des interactions avec les fluoroquinolones 106
Annexe 12 : Tableau des interactions avec le métronidazole 107
Annexe 13 : Tableaux des interactions avec les rifamycines..... 108

Bibliographie..... 115

Liste des tableaux

Tableau I : Répartition des 11 AFCI ciblées dans l'étude de l'assurance maladie en 2000….46
Tableau II : Résultats de l'enquête n°2 de l'URCAM du Limousin en 2000……...……49
Tableau III : Résultats de l'étude de l'URCAM de Bretagne en 2001…….51
Tableau IV : Résultats de l'étude de l'URCAM Midi-Pyrénées 2001-2002……53
Tableau V : résultats étude de l'URCAM Alsace 2004……56
Tableau VI : résultats de l'étude de l'URCAM Meurthe-et Moselle……58

Liste des figures

Figure 1 : Proportions relatives des médicaments utilisés en clinique et métabolisés par chacune des principales isoenzymes P450. [12]…..…….p8

Introduction

Depuis leur découverte, les antibiotiques ont révolutionné la prise en charge des maladies infectieuses. Il existe de nombreuses familles dont les modes d'actions et les caractéristiques diffèrent les unes des autres. Cependant la large prescription ainsi que l'utilisation inapropriée de ces molécules les ont conduit à l'émergence et à la multiplication de bactéries résistantes aux antibiotiques.

L'iatrogénie est responsable chaque année de nombreuses hospitalisations. La lutte contre les interactions médicamenteuses est au cœur des préoccupations des professionnels de santé et de l'Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

L'objectif de cette thèse est de proposer un document synthétique sur les interactions médicamenteuses avec les antibiotiques. Celui-ci se présente sous la forme d'une fiche destinée aux médecins et aux pharmaciens. Elle sera diffusée via le réseau « Antibiolor » en complétant le classeur « Antibioville » utilisé pour la formation continue des professionnels de santé.

Nous avons rappelé dans un premier temps des généralités sur les interactions médicamenteuses, puis plus spécifiquement avec chaque famille d'antibiotique. Afin de sélectionner les interactions les plus pertinentes pour la conception de notre fiche synthétique, nous avons ensuite présenté et analysé des études faites par différentes Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie. Puis nous avons aussi réalisé une enquête auprès de médecins généralistes et pharmaciens d'officine sur les interactions médicamenteuses avec les antibiotiques. Finalement après l'analyse des résultats des études de l'assurance maladie et de notre propre enquête, nous avons fait un travail de synthèse pour concevoir une fiche pratique, simple d'utilisation destinée à aider les médecins et pharmaciens dans leur pratique quotidienne.

1. Généralités sur les interactions médicamenteuses

1.1 Définition

On parle d'interaction médicamenteuse quand l'action d'un médicament dans l'organisme est modifiée par un autre médicament. Cette modification peut être recherchée pour favoriser les effets thérapeutiques, mais elle est aussi, dans bien des cas, hasardeuse et entraîne une diminution de l'efficacité du traitement voire l'apparition d'effets indésirables.

L'origine de l'interaction peut être d'ordre pharmacocinétique, pharmacodynamique ou bien même les deux à la fois. Quel que soit le mécanisme entrant en jeu, les conséquences peuvent être de trois types :

- l'antagonisme : l'effet EA du médicament A est diminué ou supprimé sous l'effet EB du médicament B ou réciproquement.
- la synergie : les effets EA et EB des deux médicaments s'ajoutent totalement ou partiellement.
- la potentialisation : l'effet EA du médicament A est augmenté sous l'effet EB du médicament B de telle manière que la somme des effets EA + EB soit nettement supérieure à leur simple addition.

Les effets d'une interaction médicamenteuse s'observent généralement quand deux médicaments sont pris simultanément ou avec un intervalle de temps assez court, de quelques heures à une journée. Mais des interactions sont possibles avec des intervalles de prise entre les deux médicaments beaucoup plus longs, de quelques jours à deux ou trois semaines. [1, 2, 3]

1.2 Classification des interactions médicamenteuses

La classification des interactions médicamenteuses est établie en fonction du mécanisme d'action. On distinguera donc :

- les interactions pharmacocinétiques (effet de l'organisme sur le médicament)
- les interactions pharmacodynamiques (effet du médicament sur les organes cibles)
- les interactions galéniques ou incompatibilités physico-chimiques [2]

1.2.1 Interactions pharmacocinétiques

Ces interactions concernent les différentes étapes du devenir du médicament dans l'organisme : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

L'interaction pharmacocinétique met en jeu deux médicaments dont l'un est susceptible de modifier la quantité de l'autre au niveau des sites d'action, entraînant une augmentation ou une diminution des concentrations sanguines du médicament. Cette modification a des conséquences cliniques si les concentrations obtenues sortent de l'intervalle des concentrations thérapeutiques.

Le retentissement de ces interactions dépend des capacités d'absorption, d'élimination et de l'équipement enzymatique. Celles-ci sont très variables d'un individu à l'autre et donc les réactions consécutives à l'interaction pourront être très différentes. [4, 5]

1.2.1.1 Interactions au niveau de l'absorption gastro-intestinale

Les interactions pharmacocinétiques concernant l'absorption conduisent à une modification de la biodisponibilité d'un médicament, soit par modification de la vitesse

d'absorption, soit par modification de la quantité totale absorbée. Elles font intervenir différents mécanismes physico-chimiques [6] :

– Adsorption du médicament actif par un autre dans la lumière du tube digestif. Les adsorbants les plus courants sont :

▪ Le charbon actif

▪ Les pansements gastriques : sels de calcium, de magnésium, d'aluminium, gels d'alumine…

▪ Les résines échangeuses d'ions : colestyramine (QUESTRAN®)

▪ L'huile de paraffine : elle entraîne tous les produits liposolubles

Ce type d'interaction est particulièrement fréquent, souvent ignoré du médecin parce que concernant des produits d'automédication, volontiers trompeur parce que les prises peuvent être épisodiques.

– Formation de chélats insolubles : c'est le cas des tétracyclines qui forment avec les sels de calcium ou de fer des complexes insolubles non résorbés [7].

– Retard d'évacuation gastrique accroissant la dégradation gastrique d'un autre médicament (cas des morphiniques, des anticholinergiques responsables de constipation).

– Accélération excessive du transit intestinal réduisant la résorption, particulièrement des médicaments à délitement entérique ralenti [8].

– Compétition pour la résorption entre deux substances requérant les mêmes mécanismes actifs.

– Destruction de la flore intestinale et perturbation du cycle entéro-hépatique : c'est le cas des contraceptifs oraux stéroïdiens dont l'efficacité peut être réduite lors d'un traitement prolongé par antibiotiques.

– Modification du pH gastrique : les alcalinisants diminuent par exemple la résorption de l'acide acétylsalicylique par l'estomac [9].

Un médicament peut aussi favoriser la résorption d'un autre (d'où une action plus importante) par l'un des mécanismes suivants :

– Accélération de la vidange gastrique : le métoclopramide (PRIMPERAN®) amplifie les effets du diazépam, du lithium.

– Ralentissement du péristaltisme intestinal : la résorption est alors augmentée.

1.2.1.2 Interactions au niveau de la distribution

Une fois que le principe actif a été absorbé, il circule sous deux formes : une forme liée aux protéines plasmatiques qui jouent le rôle de transporteur (principalement l'albumine, les globulines et les lipoprotéines) ou à des cellules sanguines (les hématies) et une forme libre dissoute dans le plasma. Rappelons les deux règles suivantes :

▪ Seule la fraction libre d'un médicament est pharmacologiquement active

▪ Seule la fraction libre est susceptible d'être distribuée au niveau tissulaire [10]

La fraction liée est inactive car le complexe [médicament-protéine] a un poids moléculaire tel qu'il ne peut pas diffuser au travers des membranes cellulaires. Cette fraction liée se comporte comme une réserve qui permettra de renouveler la fraction libre du principe actif. En effet les deux formes sont en équilibre l'une avec l'autre : au fur et à mesure que la fraction libre atteint son site, une partie de la fraction liée est libérée.

– Modification de la liaison aux protéines plasmatiques

Les protéines plasmatiques sont nombreuses mais seulement un petit nombre d'entre elles est concerné par la fixation des médicaments. Il s'agit principalement de l'albumine mais aussi de lipoprotéines, α-1-glycoprotéine acide et δ-globuline. Par compétition, certains médicaments peuvent déplacer d'autres médicaments de leur liaison aux protéines plasmatiques, augmentant ainsi la quantité de leur forme libre et donc leur activité. La modification de la liaison aux protéines plasmatiques ne peut avoir lieu qu'entre médicaments possédant le même site de fixation à des degrés d'affinités élevés. Si on associe une molécule A de degré d'affinité dA à une molécule B de degré d'affinité dB inférieur, alors la molécule A interagit en déplaçant B de ses sites de liaison, ce qui augmente la concentration libre de B. Par conséquent si la molécule B est un médicament à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire que la marge entre concentration active et toxique est faible, on observe un surdosage par déplacement du principe actif de ses liaisons protéiques. Les substances les plus sensibles au phénomène de déplacement protéique ont les caractéristiques suivantes [10] :

▪ Forte liaison (> 90%) aux protéines plasmatiques et essentiellement à l'albumine

▪ Caractère acide faible car les acides faibles sont fortement ionisés au pH plasmatique et se fixent en quasi-totalité à l'albumine avec une forte affinité

▪ Forte affinité pour les protéines

▪ Nombre de sites restreints

▪ Volume de distribution faible.

Le volume de distribution est un volume apparent dans lequel se distribue un médicament après son injection intraveineuse (c'est une notion mathématique théorique de pharmacocinétique). Un volume de distribution faible indique une rétention plasmatique ou un faible captage tissulaire.

En pratique, les médicaments pour lesquels une modification de la liaison aux protéines plasmatiques entraîne un effet clinique tangible sont très peu nombreux car des mécanismes de redistribution et d'excrétion interviennent rapidement après le déplacement [14].

Exemple : l'association d'un AINS avec un sulfamide hypoglycémiant peut conduire à une hypoglycémie brutale.

1.2.1.3 Interactions au niveau de la biotransformation

De nombreux médicaments sont en grande partie éliminés par métabolisme. Ceux-ci sont soumis à un certain nombre de transformations de nature enzymatique qui aboutissent à des métabolites actifs ou inactifs d'un point de vue pharmacologique. De nombreux tissus peuvent être impliqués dans cette transformation : intestins, poumons, reins… Néanmoins les biotransformations sont le plus souvent de nature hépatique.

Le métabolisme a deux rôles essentiels :

▪ rendre le médicament moins toxique

▪ rendre le médicament plus hydrosoluble afin de faciliter son élimination dans les urines.

De nombreuses interactions existent à ce stade.

Le cytochrome P450 constitue un groupe d'enzymes qui réalisent la plupart des réactions de biotransformation. Ce sont des protéines qui catalysent de manière spécifique une réaction chimique. Le foie joue un rôle primordial car il possède une concentration importante de ces enzymes.

Un pigment rouge a été identifié dans le foie à travers diverses études réalisées par deux chercheurs japonais Sato et Omura. Celui-ci contient une protéine semblable à certaines protéines retrouvées dans les mitochondries appelées « cytochromes ». En présence de

monoxyde de carbone, il absorbe la lumière à une longueur d'onde de 450 nanomètres : il est donc appelé « cytochrome pigment 450 » ou plus simplement « cytochrome P450 ».

Le cytochrome P450 s'est avéré, au cours de ces dernières années, être une superfamille d'enzymes comprenant une variété de sous-unités appelées « isoenzymes ».

On distingue parmi la superfamille des cytochromes P450 :

– 14 familles numérotées de 1 à 14 (40% d'homologie au niveau de la séquence des acides aminés)

– 26 sous-familles indexées de A à Z (55% d'homologie)

– 36 groupes numérotés de 1 à 36

Les principaux cytochromes sont les suivants :

– CYP 1A2

– CYP 2C8/9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1

– CYP 3A4/5

Plus de 90% des médicaments sont métabolisés par ces huit isoformes du cytochrome P450. Les proportions relatives des médicaments utilisés en clinique et métabolisés par chacune de ces principales isoenzymes P450 sont présentées dans le graphique ci-dessous.

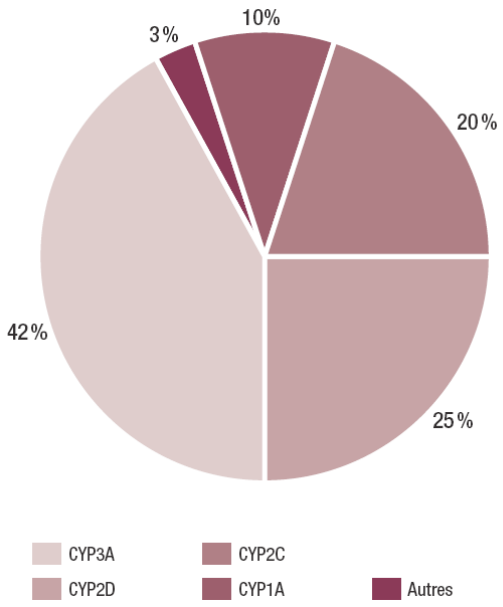

Figure 1 : Proportions relatives des médicaments utilisés en clinique et métabolisés par chacune des principales isoenzymes P450. [12]

C'est le CYP 3A4 qui est, chez l'homme, quantitativement le plus important. Il représente en moyenne 30% (avec une variabilité individuelle importante) du contenu hépatique en cytochrome et est également présent au niveau intestinal.

Le niveau d'activité enzymatique du foie est un paramètre essentiel pour le devenir du médicament dans l'organisme. Il varie sous l'action de certains composés classés en deux catégories : la première regroupant les inducteurs enzymatiques capable de stimuler l'activité de ces enzymes et la seconde les inhibiteurs enzymatiques qui sont susceptibles de la ralentir. [12]

– L'induction enzymatique

Les médicaments inducteurs enzymatiques sont capables d'activer les enzymes responsables du catabolisme d'autres molécules. Lors de l'induction, il y a augmentation de la synthèse de cytochromes ou de toutes les enzymes qui participent au métabolisme des médicaments. Il en résulte une diminution en intensité et en durée de l'activité de ces derniers. L'induction enzymatique peut mettre deux à trois semaines pour se développer totalement. Elle persiste pendant un laps de temps du même ordre quand l'inducteur est arrêté. Ce délai implique que les conséquences cliniques des interactions médicamenteuses par induction enzymatique surviennent parfois à distance de la modification du traitement. Sous l'effet d'un inducteur enzymatique on observe, pour certains médicaments, une augmentation d'un effet indésirable particulier, qui semble explicable par l'augmentation de la formation d'un métabolite responsable de cette toxicité particulière. On peut donner comme exemple l'augmentation de l'hépatotoxicité de l'isoniazide en cas d'association avec un inducteur enzymatique notamment la rifampicine.

Parmi les inducteurs enzymatiques les plus puissants, on peut retenir :

- Les antiépileptiques (carbamazépine, fosphénitoïne, phénytoïne, phénobarbital, primidone)
- Des antibactériens : rifampicine et rifabutine
- Des antiretroviraux : efavirenz, nevirapine
- Le millepertuis
- Le bosentan

Il existe de très nombreuses substances chimiques de l'environnement, en dehors des médicaments, qui sont des inducteurs enzymatiques dont le tabac et l'alcool.

Remarque : un médicament inducteur peut augmenter son propre métabolisme lorsqu'il est aussi substrat des enzymes. C'est le cas par exemple de Emend®, aprépitant utilisé en prophylaxie des vomissements au cours de chimiothérapies anticancéreuses. Ce médicament est un substrat, un inhibiteur modéré et un inducteur du cytochrome 3A4 et un inducteur du cytochrome 2C9.

_ L'inhibition enzymatique

Les inhibiteurs enzymatiques sont souvent spécifiques d'une ou plusieurs isoenzymes. Ils diminuent leur activité. Les conséquences pour les médicaments métabolisés par ces enzymes sont une accumulation du principe actif non métabolisé et donc une augmentation de sa concentration plasmatique. On peut alors assister à une augmentation des effets indésirables avec un risque de surdosage. Contrairement à l'induction, c'est un phénomène rapide et réversible à l'arrêt de l'inhibiteur. On peut citer comme exemple d'inhibiteurs enzymatiques les macrolides, l'acide valproïque, les antifongiques azolés.

1.2.1.4 Interaction au niveau de l'élimination

Les médicaments peuvent être éliminés par différentes voies notamment les voies rénales, respiratoires et hépatiques. A chaque niveau on peut retrouver une interaction médicamenteuse.

1.2.1.4.1 Excrétion hépatique

Certains médicaments sont susceptibles de diminuer ou d'augmenter l'excrétion hépatique.

Parmi ceux qui diminuent l'excrétion hépatique on note :

▪ Les ralentisseurs du débit sanguin dans la circulation porto-cave : β-bloquants, antisécrétoires gastriques (cimétidine, ranitidine, oméprazole, lanzoprazole)

▪ Les médicaments entrant en compétition avec les phénomènes actifs d'excrétion biliaire : le probénécide ralentit l'excrétion biliaire de la rifampicine et de l'isoniazide.
D'autres médicaments augmentent l'excrétion hépatique tels que les accélérateurs du débit sanguin hépatique comme le glucagon ou l'isoprénaline. [6]

1.2.1.4.2 Excrétion rénale

Des interactions d'ordre pharmacocinétique peuvent intervenir lors des étapes de l'élimination rénale : la filtration glomérulaire mais surtout la réabsorption et la sécrétion tubulaire.

– la filtration glomérulaire

Elle dépend de la fraction libre de la molécule. Si celle-ci augmente suite à un déplacement protéique ou autre, on assistera à une augmentation de la quantité filtrée. L'incidence de ce phénomène ne semble pas engendrer de conséquence clinique.

– la sécrétion tubulaire

Elle fait intervenir un système de transport actif de nature enzymatique. Deux médicaments peuvent entrer en compétition pour un même transporteur. Le médicament qui aura la plus grande affinité pour celui-ci sera éliminé en priorité. Parmi les médicaments soumis à cette sécrétion on peut citer les salicylates, les sulfamides, la phenylbutazone, l'indométacine, la pénicilline G.

– la réabsorption tubulaire passive

Elle dépend de l'état chimique de la molécule et du pH de l'urine. Comme certains médicaments sont susceptibles de modifier le pH urinaire, on conçoit la possibilité d'interactions médicamenteuses. Ainsi l'élimination des acides faibles est accrue en cas d'alcalinisation des urines, en particulier si leur pKa est compris entre 3 et 7,5 (AINS, methotrexate). Par contre l'acidification favorise l'excrétion urinaire des bases faibles, surtout si leur pKa est compris entre 6 et 12 (cimétidine, ranitidine).

Les cas où ce type d'interaction conduit à une variation importante du comportement d'un médicament sont limités. L'explication réside dans le nombre restreint de substances ayant une clairance rénale importante par rapport à la clairance métabolique. Par ailleurs les médicaments susceptibles de modifier le pH urinaire sont rares (diurétiques thiazidiques).
L'administration répétée d'anti-acides détermine une augmentation progressive du pH urinaire. Le changement reste faible mais peut avoir une incidence non négligeable sur l'excrétion de certains médicaments dont la valeur de pKa s'y prête.

1.2.1.4.3 La glycoprotéine-P

La glycoprotéine P (P-gp) est un transporteur membranaire qui agit comme une pompe dans les membranes de certaines cellules en expulsant toutes sortes de substrats, dont des médicaments. La P-gp est localisée dans plusieurs tissus, tels que les intestins, les reins, le foie, le système immunitaire, au niveau de la barrière hémato-encéphalique et placentaire et possède une grande variabilité de substrats. Elle est sujette à des variations en fonction, d'une part de son polymorphisme génétique, mais également de son induction ou inhibition par des médicaments ou des xénobiotiques. Elle diminue l'absorption intestinale des médicaments substrats et augmente leur élimination hépatique et rénale. Elle joue aussi un rôle dans leur distribution, comme au niveau de la barrière hématoméningée où elle s'oppose à leur diffusion dans le cerveau. Lorsque la glycoprotéine P est inhibée, les concentrations plasmatiques des médicaments substrats augmentent du fait d'une augmentation de l'absorption intestinale et d'une diminution de l'élimination rénale ou hépatique. Ceci peut conduire à un surdosage. On observera le phénomène inverse en cas d'induction enzymatique qui aboutira à une diminution des effets du médicament. [13]
Exemple : La digoxine est substrat de la P-gp. Une administration simultanée avec un médicament inhibiteur de la P-gp peut être à l'origine d'une interaction médicamenteuse illustrée par une augmentation des concentrations plasmatiques de la digoxine. Un tel effet a été observé avec la clarithromycine. L'augmentation des concentrations de digoxine après une dose orale de 400 mg de clarithromycine par jour a conduit à une augmentation d'environ 70% des concentrations de digoxine. Ainsi, un réajustement posologique peut être nécessaire

chez les patients sous traitement de digoxine et qui reçoivent conjointement un inhibiteur de la P-gp. [14]

1.2.2 Interactions pharmacodynamiques

Une interaction pharmacodynamique est définie par une modification de la réponse pharmacologique. On assiste alors à une potentialisation ou à un antagonisme de l'effet du médicament survenant à la suite d'une action directe ou indirecte au niveau des sites d'actions spécifiques, sans modification concomitante des concentrations plasmatiques des produits en cause. Les interactions d'ordre pharmacodynamique sont plus ou moins communes aux substances d'un même groupe thérapeutique. Elles concernent des médicaments ayant des propriétés pharmacodynamiques ou des effets indésirables communs, complémentaires, ou antagonistes vis-à-vis d'un même système physiologique. Ces interactions sont donc relativement prévisibles en fonction des connaissances des principaux effets des médicaments. [5, 15]

1.2.2.1 Associations antagonistes

Il y a antagonisme entre deux médicaments quand les propriétés de l'un atténue ou supprime les effets de l'autre. Deux mécanismes sont susceptibles de provoquer ce type d'interaction :

– l'antagonisme compétitif

L'antagoniste (substance inhibitrice) bloque les mêmes récepteurs que l'agoniste (substance stimulatrice) ce qui empêche l'agoniste de se fixer sur ces récepteurs et d'exercer ses effets. Il y a donc compétition entre deux médicaments au niveau du même récepteur : les pourcentages respectifs de liaison dépendent de leurs affinités et de leur concentrations relatives au niveau de ce récepteur. On observe par exemple cette interaction dans le cas de l'association de la morphine activatrice des récepteurs opioïdes de type mu avec la nalbuphine, antagoniste de ces récepteurs.

– l’antagonisme non compétitif

L’antagoniste non compétitif agit au niveau de récepteurs différents de l’agoniste pour provoquer des effets contraires.

1.2.2.2 Associations agonistes

Il existe trois types d’association agoniste : la synergie additive, la synergie additive partielle et la synergie potentialisatrice. Si les deux médicaments agissent sur le même récepteur et que leurs effets s’ajoutent, on parle de synergie additive. Si les deux médicaments agissent sur des récepteurs différents et que l’effet est supérieur à l’effet du médicament le moins actif, on parle de synergie additive partielle. Et enfin lorsque les deux médicaments agissent par des mécanismes différents et que le résultat est supérieur à la somme des effets élémentaires, on parle de synergie potentialisatrice.

1.3 Niveaux de gravité des interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses n’ont pas toutes la même dangerosité. Le plus couramment, leur degré de gravité est défini par quatre niveaux qui sont les suivants :

- la contre-indication : elle revêt un caractère absolu et ne doit pas être trangressée.
- l’association déconseillée : elle doit être le plus souvent évitée sauf après examen approfondi du rapport bénéfice / risque, et impose une surveillance étroite du patient.
- précaution d’emploi : c'est le cas le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc…).
- à prendre en compte : le risque d'interaction médicamenteuse existe, et correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables ; aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association. [16]

2 Interactions médicamenteuses avec les antibiotiques

2.1 Interactions avec les bêta-lactamines

Les bêta-lactamines comportent un grand nombre de molécules administrées par voie orale ou parentérale. Elles forment la classe la plus utilisée notamment grâce à leur large spectre et leur sécurité d'emploi. Les interactions médicamenteuses relatives à cette famille sont relativement rares et de gravité mineure.

2.1.1 Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses

2.1.1.1 La pharmacocinétique des bêta-lactamines

En raison de l'extrême diversité des molécules disponibles, les paramètres pharmacocinétiques sont très variables d'un produit à l'autre : aucune extrapolation n'est possible, même au sein d'un groupe de produits très voisins. On peut cependant noter qu'elles sont à élimination urinaire prédominante [6]. Certains médicaments peuvent diminuer leur élimination rénale aboutissant à une augmentation de leurs concentrations plasmatiques. Les conséquences cliniques sont en général mineures cependant il faut rester vigilant car les troubles neurologiques et digestifs sont dose-dépendants. Les médicaments impliqués sont ceux qui exposent à une diminution de la fonction rénale tel que le probénécide [17]. Il existe aussi un autre phénomène entre le méthotrexate et les pénicillines qui partagent un mécanisme sécrétoire commun dans le rein. La pénicilline bloque la sécrétion du méthotrexate en inhibant l'incorporation cellulaire [18]. Ceci entraîne donc une accumulation du méthotrexate et expose à une augmentation de ses effets indésirables graves, notamment hématologiques.

2.1.1.2 Les effets indésirables des bêta-lactamines

Troubles digestifs

Ceux-ci se traduisent par des nausées, vomissements et diarrhées.

Réactions d'hypersensibilité

Elles se traduisent par de l'urticaire, éosinophilie, œdème de Quinke,exceptionnellement choc anaphylactique.

Réactions cutanées maculopapuleuses

La fréquence des réactions cutanées est augmentée de 2 à 3 fois lorsque l'on associe l'amoxicilline (ou l'ampicilline) avec l'allopurinol. Le mécanisme d'action n'est pas connu [19].

Néphrites interstitielles, atteintes hématologiques et hépatiques

Ces effets sont très rares.

Troubles neurologiques

Les bêtalactamines à très fortes doses, induisent des troubles neurologiques centraux, dont des convulsions. L'addition de facteurs qui abaissent le seuil convulsivant peut provoquer une crise convulsive. [4, 5, 20]

2.1.2 Tableau des interactions recensées avec les pénicillines

L'ensemble des interactions médicamenteuses avec les pénicillines se trouve sous forme de tableau synthétique en annexe 1.

2.1.3 Tableau des interactions recensées avec les céphalosporines

L'ensemble des interactions médicamenteuses avec les céphalosporines se trouve sous forme de tableau synthétique en annexe 2.

2.2 Interactions avec les aminosides

Les aminosides sont actifs in vitro vis-à-vis de nombreux germes et à ce titre sont fréquemment utilisés dans le traitement des infections sévères toujours en association avec un autre antibiotique. La gentamycine est le chef de file de cette classe. [5, 21]

2.2.1 Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses

2.2.1.1 La pharmacocinétique des aminosides

Les aminosides sont administrés uniquement par voie parentérale car l'absorption digestive est quasiment nulle. La gentamycine et les autres aminosides ne subissent pas de biotransformations. L'élimination se fait par voie urinaire par filtration glomérulaire sous forme inchangée. L'insuffisance rénale rend absolument nécessaire les adaptations posologiques [22]. Une diminution de la fonction rénale entraîne leur accumulation et donc un risque d'effets indésirables dose-dépendants. Un certain nombre de médicaments expose le patient à un risque d'insuffisance rénale fonctionnelle et donc par conséquent à un surdosage en aminosides. Les diurétiques induisent une natriurèse élevée qui entraîne une hypovolémie et une insuffisance rénale fonctionnelle. Les AINS, de par leur effet inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, diminuent la perfusion rénale. Les IEC et les sartans inhibent la régulation de la perfusion glomérulaire.

2.2.1.2 Les effets indésirables des aminosides

Toxicité rénale

Les aminosides sont tous à des degrés divers néphrotoxiques car ils ont une très forte affinité pour le parenchyme rénal. Cette néphrotoxicité est liée à de nombreux facteurs ; la dose administrée, la durée du traitement, la fréquence des injections. L'association à d'autres médicaments néphrotoxiques expose à une addition d'effets indésirables sur le rein. Les principaux médicaments néphrotoxiques sont la vancomycine, la teicoplanine, l'amphotéricine B, l'aciclovir, la ciclosporine…

Ototoxicité

Les aminosides sont responsables d'atteintes irréversibles au niveau des cellules sensorielles ciliées de l'oreille interne. Cette ototoxicité est cumulative, irréversible et non appareillable. Celle-ci est majorée en cas d'insuffisance rénale ou d'association de médicaments ototoxiques. Les médicaments ototoxiques sont le céfuroxime, la vancomycine, la teicoplanine, la cisplatine…

Blocage de la jonction neuromusculaire

Un effet type curarisant entraînant un blocage neuromusculaire à l'origine de dépressions respiratoires a été observé avec un certains nombre d'aminosides. Il convient d'être prudent avec la toxine botulique qui expose à une augmentation de ses effets paralysants tout comme les curarisants et les médicaments dépresseurs respiratoires.

Réactions d'hypersensibilité

Elles sont souvent dues à l'excipient, sulfites notamment. [20]

2.2.2 Tableau des interactions recensées avec les aminosides

L'ensemble des interactions médicamenteuses avec les aminosides se trouve sous forme de tableau synthétique en annexe 3.

2.3 Interactions avec les macrolides

Les macrolides constituent une famille d'antibiotiques relativement homogène au niveau du spectre antibactérien. Ils sont une alternative aux bêtalactamines en cas d'allergie. Au niveau des interactions médicamenteuses ils constituent un groupe hétérogène.

2.3.1. Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses

2.3.1.1 La pharmacocinétique des macrolides

La demi-vie d'élimination plasmatique de la plupart des macrolides est de quelques heures. Mais celle de l'azithromycine est particulièrement longue, de l'ordre de 70 heures. Les macrolides, sauf la spiramycine, sont des inhibiteurs enzymatiques du CYP 450 et de la glycoprotéine P [23, 24]. Ils risquent donc d'augmenter la concentration plasmatique des médicaments métabolisés par le cytochrome P 450 notamment par les isoenzymes 3A4 et 1A2. Ce qui peut se traduire par une augmentation des effets indésirables. Parmi les médicaments métabolisés par le CYP-450 3A4, on peut citer pour exemple : le vérapamil, l'atorvastatine, la simvastatine, la ciclosporine, le répaglinide, les dérivés de l'ergot de seige, la colchicine, la théophilline…

2.3.1.2. Les effets indésirables des macrolides

Troubles digestifs

Ceux-ci sont plus fréquent avec l'érythromycine et se traduisent par des nausées, vomissements et diarrhée.

Pancréatites

Cet effet secondaire est rare.

Eruptions cutanées

L'association de clarithromycine et d'efavirenz expose à un risque élevé d'éruption cutanée.

Ototoxicités

Celle-ci est plus fréquente avec l'érythromycine en intra-veineuse. Elle est réversible et dose-dépendante.

Allongement de l'intervalle QT et trouble du rythme cardiaque à fortes doses

Les macrolides, dont la spiramycine et l'érythromycine, administrés par voie intraveineuse, ainsi que la télithromycine, entraînent un allongement de l'espace QT, et exposent à des troubles du rythme ventriculaire grave notamment des torsades de pointes [25, 26]. L'association à d'autres médicaments ayant ce même effet indésirable augmente ce risque.

Atteintes hépatiques

Celles-ci sont exceptionnelles. Le risque est quasiment nul avec la spiramycine.[20]

2.3.2. Tableaux des interactions recensées avec les macrolides

L'ensemble des interactions médicamenteuses avec les macrolides se trouve sous forme de tableau synthétique en annexe 4.

2.4. Interaction avec les synergistines

Aujourd'hui, il n'existe qu'un seul représentant de la famille des synergistines ou streptogramines commercialisé en France. Il s'agit de la pristinamycine qui est utilisée par voie orale dans diverses indications. Cette spécialité présente peu d'interactions médicamenteuses.

2.4.1. Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses

2.4.1.1. La pharmacocinétique de la pristinamycine

La résorption digestive est moyenne de l'ordre de 15 à 20%. On trouve à ce niveau une interaction médicamenteuse. En effet des cas d'intoxication à la colchicine ont été rapportés lors d'un traitement simultané avec la pristinamycine. Cette interaction semble résulter d'une inhibition de la P-glycoprotéine, (P-gp), une protéine de transport présente dans l'entérocyte qui agit en réduisant l'absorption digestive de certains médicaments, dont la colchicine. L'inhibition de la P-gp par le macrolide augmente ainsi la biodisponibilité de la colchicine, et donc sa toxicité [16]. Par contre la diffusion tissulaire est très bonne (sauf dans le liquide céphalo-rachidien) [27]. La métabolisation hépatique est mal connue. Cependant on observe une interaction avec la ciclosporine par inhibition de son métabolisme hépatique par la synergistine. Ceci aboutit à une augmentation des concentrations plasmatiques de ciclosporine avec une élévation de la créatinémie [28].

2.4.1.2. Les effets indésirables de la pristinamycine

Troubles digestifs

Ceux-ci se traduisent par des nausées, une pesanteur gastrique, une gastralgie et plus rarement des vomissements et une diarrhée.

Réactions allergiques

Elles sont très rares. [20]

2.4.2. Tableau des interactions recensées avec les synergistines

L'ensemble des interactions médicamenteuses avec les synergistines se trouve sous forme de tableau synthétique en annexe 5.

2.5. Interaction avec l'acide fusidique

L'acide fusidique est utilisé par voie orale ou locale.

2.5.1. Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses

2.5.1.1. La pharmacocinétique de l'acide fusidique

La résorption digestive de l'acide fusidique est bonne (70%). Il a une bonne diffusion dans l'organisme y compris dans l'os, les sécrétions bronchiques, le pus, la bile (mais pas dans les méninges, le rein et l'œil). Il a une métabolisation hépatique intense. On rencontre une interaction médicamenteuse à ce niveau avec certaines statines. L'acide fusidique en diminuant le métabolisme de l'anticholesterolémiant expose le patient à une augmentation des effets secondaires des statines. Ceci se traduit par une augmentation du risque de rhabdomyolyse [29]. On remarque aussi une autre interaction avec le ritonavir et le saquinavir qui aboutit à une augmentation des concentrations des deux produits et donc une augmentation des effets indésirables [30]. L'élimination s'effectue surtout par voie biliaire sous forme inactive.

2.5.1.2. Les effets indésirables de l'acide fusidique

<u>Troubles digestifs</u>

Ceux-ci se traduisent par des nausées, vomissement, gastralgies, diarrhée.

<u>Réactions cutanées allergiques</u>

Elles sont rares.

<u>Troubles hématologiques</u>

Ceux-ci peuvent parfois être graves et se traduisent par une leucopénie, anémie sidéroblastique, thrombopénies. [20]

2.5.2. Tableau des interactions recensées avec l'acide fusidique

L'ensemble des interactions médicamenteuses avec l'acide fusidique se trouve sous forme de tableau synthétique en annexe 6.

2.6. Interactions avec les lincosanides

La famille des lincosanides a deux représentants, la clindamycine et la lincomycine principalement utilisés dans le traitement des infections ostéo-articulaires en association. C'est une famille qui est peu prescrite à l'heure actuelle.

2.6.1. Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses

2.6.1.1. La pharmacocinétique des lincosanides

Ces molécules sont utilisées par voie orale (voie parentérale réservée aux hôpitaux). La résorption digestive est bien meilleure pour la clindamycine. Il faudra être vigilant, en cas de prise de topique gastro-intestinaux et différer les prises d'environ deux heures avec les antibiotiques. Les lincosamides montrent une bonne diffusion tissulaire. Ils présentent une forte métabolisation hépatique. L'élimination est surtout biliaire et fécale sous forme active.

2.6.1.2. Les effets indésirables des lincosanides

Troubles digestifs

Ceux-ci se caractérisent le plus souvent par une diarrhée bénigne, des nausées, des vomissements.

Trouble hépatiques

On constate fréquemment une élévation des transaminases et plus rarement une hépatite.

Troubles hématologiques

Ceux-ci se traduisent par une leucopénie, thrombopénie, agranulocytose et pancytopénie.

Réactions allergiques

Elles sont rares et se manifestent sous forme de prurit, urticaire, éruption cutanée.[20]

2.6.2. Tableau des interactions recensées avec les lincosanides

L'ensemble des interactions médicamenteuses avec les lincosanides se trouve sous forme de tableau synthétique en annexe 7.

2.7. Interactions avec les tétracyclines

Les tétracyclines sont des antibiotiques qui ont en commun une activité bactériostatique et une bonne diffusion tissulaire et intracellulaire. Ils constituent une famille homogène malgré des différences d'ordre pharmacocinétique. Aujourd'hui ils sont surtout utilisés dans les infections dermatologiques bénignes notamment dans le traitement de l'acné mais aussi dans le traitement du paludisme et de certaines infections sexuellement transmissibles.

2.7.1. Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses

2.7.1.1. La pharmacocinétique des tétracyclines

Les tétracyclines sont utilisées par voie orale ou locale. Leur absorption dans la lumière intestinale peut varier fortement en fonction des produits pris simultanément. On constate en effet un phénomène de chélation avec un bon nombre de substance notamment les antiacides, les sels de fer, le calcium [31]. On peut observer aussi des interactions au niveau du métabolisme hépatique. Les concentrations plasmatiques de la doxycycline peuvent chuter de manière importante lors d'une association avec des inducteurs enzymatiques comme certains anticonvulsivants [32]. L'élimination des tétracyclines se fait en majorité par voie rénale.

2.7.1.2. Les effets indésirables des tétracyclines

<u>Dépôts dentaires et osseux sous formes de chélates</u>
Ceux-ci sont définitifs chez le fœtus et l'enfant de moins de 8 ans.

<u>Photosensibilisation</u>
Elle est fréquente avec parfois photo-onycholyse.

<u>Troubles digestifs</u>
Ils se traduisent par des nausées, gastralgies, vomissements.
A prendre avec un grand verre d'eau afin de limiter le risque d'oesophagite.

<u>Troubles hématologiques</u>
Ils se traduisent par une anémie hémolytique, thrombopénie, neutropénie, éosinophilie.

Troubles vestibulaires

Cet effet secondaire est propre à la minocycline. [20]

2.7.2. Tableau des interactions recensées avec les tétracyclines

L'ensemble des interactions médicamenteuses avec les tétracyclines se trouve sous forme de tableau synthétique en annexe 8.

2.8. Interactions avec les polymyxines

Les polymyxines n'ont qu'un seul représentant, la colistine. Cet antibiotique est utilisé par voie orale dans les diarrhées d'origine bactérienne, par voie parentérale dans les infections à pyocyanique résistant et aussi en nébulisation.

2.8.1. Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses

2.8.1.1. La pharmacocinétique de la colistine

La colistine n'est pas absorbée par voie digestive d'où son utilisation par voie parentérale. Sa diffusion tissulaire est faible (pas de diffusion dans le système nerveux central, dans le liquide céphalo-rachidien, les liquides pleuraux, oculaires, synoviaux et foeto-placentaires). L'antibiotique est peu métabolisé par voie hépatique. Son élimination est surtout urinaire sous forme active. Sa demi-vie est de 2 à 3 heures. [20]

2.8.1.2. Les effets indésirables de la colistine

Néphrotoxicité dose-dépendante

Celle-ci se traduit par une protéinurie, une hématurie, une insuffisance rénale souvent brutale. Il faudra donc éviter toute association avec d'autres médicaments néphrotoxiques pour éviter une accumulation des effets indésirables.

Neurotoxicité dose-dépendante

Elle se manifeste sous forme de paresthésies, neuropathies périphériques, vertiges, ataxie voire convulsions.

Possibilité de blocage neuro-musculaire

On peut même observer dans certains cas un arrêt respiratoire. Il est donc tout à fait déconseillé d'associer la colistine à des agents curarisant qui potentialisent cet effet indésirable.

Réactions allergiques

Elles sont exceptionnelles. [20]

2.8.2. Tableau des interactions recensées avec les polymyxines

L'ensemble des interactions médicamenteuses avec les polymyxines se trouve sous forme de tableau synthétique en annexe 9.

2.9. Interactions avec le cotrimoxazole

Le Bactrim® est l'association d'un sulfamide, le sulfaméthoxazole, et d'un antifolique, le triméthoprime. Ces deux composés agissent en synergie.

2.9.1. Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses

2.9.1.1 La pharmacocinétique du cotrimoxazole

Le cotrimoxazole, administré par voie orale, est absorbé rapidement à 90%. Une partie est métabolisée au niveau du foie. A ce niveau on rencontre une interaction avec la phénitoïne par inhibition de son métabolisme qui conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques de l'antiépileptique jusqu'à des valeurs toxiques.
Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime sont principalement éliminés par le rein sous forme active et métabolisée. L'élimination du sulfaméthoxazole dépend du pH urinaire. Le triméthoprime est éliminé par filtration glomérulaire et excrétion tubulaire. Certains médicaments peuvent diminuer l'élimination rénale du cotrimoxazole et entraîner un surdosage ainsi qu'une augmentation des effets indésirables. Parmi les plus courants on retrouve les diurétiques, les anti-inflammatoire non stéroïdiens, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans qui exposent à un risque d'insuffisance rénale fonctionnelle. D'autres médicaments exposent eux à un risque d'insuffisance rénale organique comme les aminosides, le cisplatine, la ciclosporine [5].

2.9.1.2 Les effets indésirables du cotrimoxazole

<u>Troubles généraux</u>

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées : hyperthermie, oedème de Quincke, choc anaphylactique et réactions anaphylactoïdes.

Manifestations cutanées

Elles se traduisent par des éruptions cutanées prurigineuses, de l'urticaire.

Troubles digestifs

Ils se présentent sous la forme de nausées, vomissements, épigastralgies, diarrhées (notamment dues à la présence de glycérol dans Bactrim nourrisson et enfant) et parfois par une colite pseudomembraneuse.

Troubles hépatiques

On peut observer l'apparition d'une hépatite essentiellement cholestatique, une augmentation des transaminases et de la bilirubine.

Manifestations hématologiques

Les cas de thrombopénie, leuconeutropénie, agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique semblent relever préférentiellement d'un mécanisme immuno-allergique. Chez le sujet âgé de plus de 65 ans et/ou carencé en folates, ces accidents hématologiques, en particulier les cas d'anémie mégaloblastique et de cytopénies, semblent plutôt relever d'un mécanisme toxique dose et durée-dépendant. En effet, le produit peut interférer avec le métabolisme des folates. D'autres produits peuvent agir au même niveau et ainsi augmenter l'effet antifolique. C'est le cas notamment du méthotrexate qui associé au cotrimoxazole expose le patient à un risque d'atteinte hématologique par une diminution de l'élimination du méthotrexate et une addition de l'effet antifolique. La piriméthamine associée au cotrimoxazole expose aux mêmes effets par addition de l'effet antifolique. Des troubles hématologiques peuvent aussi survenir en cas d'association avec l'azathioprine et la mercaptopurine notamment des agranulocytoses.

Troubles du système urinaire

Des cas d'altération de la fonction rénale, de néphropathie interstitielle, d'augmentation isolée de la créatinine sérique, et de cristallurie ont été signalés. On suspecte les acidifiants urinaires d'augmenter cet effet de cristallisation dans les urines.

Manifestations neurologiques

Il s'agit de neuropathies (y compris neuropathie périphérique et paresthésie).

Troubles du système musculosquelettique

De rares cas d'arthralgies et de myalgies, et des cas isolés de rhabdomyolyse ont été rapportés.

Troubles métaboliques

Des cas d'hyperkaliémie ont été rapportés sous l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole : soit aux doses habituelles en cas de trouble sous-jacent du métabolisme potassique, d'insuffisance rénale ou de prise de médicaments hyperkaliémiants. Les médicaments hyperkaliémiants sont par exemple : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les sartans, la ciclosporine, le tacrolimus, les héparines, les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Une surveillance étroite de la kaliémie est alors justifiée. Des cas d'hypoglycémie ont été observés chez des patients non diabétiques. Ils apparaissent habituellement après quelques jours de traitement. Cette hypoglycémie peut être observée aussi en cas d'association avec un sulfamide hypoglycémiant.

Manifestations chez les patients atteints d'infection par le VIH/Sida

La fréquence des effets indésirables, en particulier cutanés, hyperthermie, leucopénie, augmentation des transaminases et hyperkaliémie à dose élevée, est plus importante.

Des cas de pancréatite et de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients recevant par ailleurs des traitements susceptibles d'entraîner de tels effets.

Des troubles hématologiques ont été observés chez des patients sous zidovudine notamment des anémies et des neutropénies. [20]

2.9.2. Tableau des interactions recensées avec le cotrimoxazole

L'ensemble des interactions médicamenteuses avec le cotrimoxazole se trouve sous forme de tableau synthétique en annexe 10.

2.10. Interactions avec les fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont une classe d'antibiotiques à large spectre. Elles sont utilisées par voie orale ou parentérale.

2.10.1. Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses

2.10.1.1. La pharmacocinétique des fluoroquinolones.

Les fluoroquinolones sont très bien absorbées par le tractus digestif mais de par leur structure chimique, certaines interactions sont prévisibles à ce niveau. En effet leur biodisponibilité peut diminuer fortement lors de l'administration de cations métalliques [33, 34 ; 35]. Les quinolones chélatent les cations et forment des complexes qui ne sont plus absorbés dans la lumière intestinale [36]. Ces cations sont souvent contenus dans les topiques intestinaux.

Au niveau du métabolisme hépatique, certaines fluoroquinolones sont des inhibiteurs de l'enzyme 1A2 du cytochrome P450 comme l'enoxacine, la ciprofloxacine, la norfloxacine et dans une moindre mesure l'ofloxacine et la pefloxacine [37]. Ceci peut entraîner un certain nombre d'interactions avec les médicaments métabolisés par ce cytochrome P-450 1A2, c'est le cas par exemple de la théophylline. La plupart des fluoroquinolones sont éliminées par voie rénale. Une diminution de la fonction rénale entraîne donc une accumulation des fluoroquinolones et donc un risque d'effets indésirables dose-dépendants. C'est le cas par exemple du probénécide qui conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques des fluoroquinolones [38].

2.10.1.2. Les effets indésirables des fluoroquinolones

<u>Troubles digestifs</u>

Ceux-ci se traduisent par des nausées, vomissements, diarrhées.

Effets sur le système nerveux central

Ces effets se caractérisent par des céphalées, des sensations vertigineuses, des convulsions, des hallucinations et des confusions mentales. Une augmentation de ces effets neuropsychiques a été observée lors de l'association à certains anti-inflammatoires non stéroïdiens [39]. Il conviendra aussi d'être prudent avec les médicaments abaissant le seuil convulsivant comme certains neuroleptiques, antidépresseurs, opiacés…

Phototoxicité

Les fluoroquinolones sont photosensibilisantes. Des précautions d'exposition au soleil sont nécessaires. Il faudra donc éviter de les associer à des molécules ayant le même effet secondaire comme les psoralènes, les cyclines, l'amiodarone, les phénothiazines, le méthotrexate…

Tendinopathie, myalgies

Les fluoroquinolones entraînent des troubles tendineux qui peuvent conduire à une rupture du tendon d'Achille. Une corticothérapie est facteur aggravant de ces troubles.

Troubles cardiaques

La moxifloxacine peut induire un allongement de l'espace QT, particulièrement chez les personnes hypokaliémiques. L'association d'autres médicaments allongeant l'espace QT augmente le risque d'apparition de torsades de pointes. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe 1 et 3, de certains neuroleptiques, des antihistaminique H1…[40, 41]

Lésions articulaires

Ils se manifestent par une altération du cartilage de conjugaison chez l'enfant. [20]

2.10.2. Tableau des interactions recensées avec les fluoroquinolones

L'ensemble des interactions médicamenteuses avec les fluoroquinolones se trouve sous forme de tableau synthétique en annexe 11.

2.11. Interactions avec les imidazolés

Le métronidazole est le seul représentant de cette classe disponible en ville. Celui-ci a été utilisé initialement pour ses propriétés antiparasitaires avant que ses propriétés antibactéries anaérobies ne soient découvertes. Il peut être administré par voie locale ou orale. Il existe une spécialité, qui est très utilisées en stomatologie, où il est associé à la spiramycine (Bi-rodogyl®) afin d'élargir le spectre d'activité.

2.11.1. Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses

2.11.1.1. La pharmacocinétique du métronidazole

La résorption digestive du métronidazole est rapide et pratiquement complète. Il a une très bonne diffusion tissulaire. Il subit une transformation hépatique partielle en métabolites moins actifs. A ce niveau on retrouve deux types d'interaction ; l'une avec les inducteurs enzymatiques comme la rifampicine ou certains anticonvulsivants qui aura pour effet de diminuer les concentrations plasmatiques de métronidazole et donc de diminuer son efficacité, l'autre avec les inhibiteurs enzymatiques comme la cimétidine qui aura l'effet inverse et pourra donc augmenter l'intensité des effets indésirables. L'interaction entre le métronidazole et le cytochrome P-450 est encore discutée [42]. Par contre on connaît depuis longtemps l'effet antabuse que provoque l'association entre le métronidazole et l'alcool [43].

2.11.1.2. Les effets indésirables du métronidazole

Troubles digestifs

Ceux-ci se traduisent par des nausées, vomissements, modification du goût (métallique), diarrhé.

Coloration des urines

Il s'agit d'une coloration rouge.

Leucopénie

Celle-ci est modérée et réversible à l'arrêt.

Urticaire

Cet effet secondaire est rare.

Troubles neurologiques

Ils sont rares et se manifestent sous la forme de céphalées, vertiges, ataxie. [20]

2.11.2. Tableau des interactions avec le métronidazole

L'ensemble des interactions médicamenteuses avec le métronidazole se trouve sous forme de tableau synthétique en annexe 12.

2.12. Interactions avec les rifamycines

La famille des rifamycines fait partie des antibiotiques antituberculeux. Elle a deux représentants dont les caractéristiques sont proches. Il s'agit de la rifampicine et de la rifabutine.

2.12.1. Eléments pour comprendre les interactions médicamenteuses

2.12.1.1. La pharmacocinétique des rifamycines

La résorption digestive des rifamycines est très bonne. La diffusion est excellente dans tous les tissus (sauf dans le liquide céphalo-rachidien pour la rifabutine).Les rifamycines sont de puissants inducteurs enzymatiques qui risquent de diminuer les taux sériques et l'efficacité des autres médicaments métabolisés par les mêmes enzymes [5]. Les rifamycines comportent beaucoup d'interactions dues à cet effet d'induction enzymatique. On rappellera juste que celle-ci n'est pas immédiate et que son action se prolonge bien après l'arrêt du traitement. L'élimination est majoritairement biliaire pour la rifampicine et urinaire pour la rifabutine.

2.12.1.2. Les effets indésirables des rifamycines

<u>Coloration orangée des urines</u>, des selles, des larmes et des lentilles cornéennes souples. Cet effet indésirable permet de contrôler la bonne prise du traitement.

<u>Troubles digestifs</u>
Ceux-ci se traduisent par des nausées et des vomissements.

Hépatotoxicité

Celle-ci est relativement faible en monothérapie, plus fréquente chez les acétyleurs lents ou en cas d'atteinte hépatique préexistante. On retrouve ici une interaction avec l'isoniazide avec une addition des effets indésirables. On constate en effet une élévation beaucoup plus importante des transaminases en cas d'association.

Réactions allergiques

Elles se manifestent par des réactions cutanées et de la fièvre.

Manifestations immunologiques

Elles sont liées à la fréquence d'administration et imposent parfois un arrêt du traitement. [20]

2.12.2. Tableaux des interactions recensées avec les rifamycines

L'ensemble des interactions médicamenteuses avec les rifamycines se trouve sous forme de tableau synthétique en annexe 13.

3. Les enquêtes de l'assurance maladie

La lutte contre les accidents iatrogènes est un enjeu de santé publique important. Bien que les associations responsables de conséquences graves soient relativement peu nombreuses, le risque d'interactions médicamenteuses doit être une préoccupation constante pour les professionnels de santé. Aujourd'hui grâce à l'informatisation, l'Assurance Maladie est en mesure de mettre en évidence ces interactions néfastes pour le patient. C'est ainsi que, ces dernières années, des études ont été menées par les Unions Régionales des Caisses d'Assurance Maladie (URCAM) dans différentes régions. L'objectif de ce chapitre est d'évaluer la place des antibiotiques dans ces études. Celles-ci sont abordées par ordre chronologique.

3.1. Etude de l'URCAM Rhône-Alpes

3.1.1. Présentation de l'étude

Cette étude a été réalisée entre mai 1998 et avril 1999 dans la région Rhône-Alpes à l'initiative de l'URCAM de cette même région. Parmi les associations formellement contre-indiquées (AFCI) existantes, 13 ont été sélectionnées en raison de la gravité du risque encouru et/ou du caractère aisément évitable de l'association en cause en raison de l'existence d'alternatives thérapeutiques.

3.1.2. Résultats de l'enquête

Durant les 12 mois de l'enquête, 1350 prescriptions comportant une association formellement contre-indiquée ont été identifiées. L'analyse des ordonnances a montré que, pour 92,7% d'entres elles, la prescription des deux médicaments interagissant était bien

concomitante et qu'aucun conseil écrit ne figurait sur l'ordonnance reçue à l'Assurance Maladie.

Les interactions retrouvées se répartissent de la façon suivante :

- Antiparkinsoniens dopaminergiques / neuroleptiques "cachés " 46,7%
- Béta-bloquants / Floctafénine (Idarac®) 16,0%
- **Macrolides / Cisapride (Prépulsid®) 14,4%**
- **Macrolides / Dérivés de l'ergot de seigle 11,8%**
- Azolés / Cisapride (Prépulsid®) 3,4%
- Sulfamides hypoglycémiants / Miconazole (Daktarin®) 3,2%
- IMAO / Tramadol (Topalgic®) 2,4%
- M iconazole (Daktarin®) / Anticoagulants oraux 0,6%
- Deux fibrates ensemble 0,5%
- **Rétinoïdes / Cyclines 0,4%**
- Azolés / Statines 0,3%
- **Méthotrexate / Sulfaméthoxazole triméthoprime (Bactrim®) 0,2%**
- Dihydroergotamine (DHE) / Sumatriptan (Imigrane®) 0,1%

Cette étude a mis aussi en relief quelques points importants :

- Un médecin sur dix a prescrit au moins une fois une association formellement contre-indiquée
- Près de cinq pharmaciens sur dix en ont délivré
- Trois patients sur 10 000 ont été concernés

3.1.3. Commentaire

On remarquera dans cette enquête que parmi les 13 interactions retenues **4 concernent les antibiotiques.** Ces quatre interactions contre-indiquées sont l'association « macrolides / cisapride », « macrolides / dérivés de l'ergot de seigle », « rétinoïdes / cyclines » et « méthotrexate /cotrimoxazole ». Elles représentent, en les cumulant, environ un quart des associations formellement contre-indiquées sélectionnées ce qui est une part non négligeable. Une étude spécifique a porté sur **l'interaction Macrolides / Dérivés de l'ergot de seigle**. Il a été recherché, sur 2 mois, les associations de ce type induites par le chevauchement de deux

prescriptions différentes. Ce phénomène arrive lors de la mise en place d'un traitement pour une pathologie infectieuse aiguë chez un patient migraineux avec un dérivé de l'ergot de seigle comme traitement de fond. Ces interactions ont été mises en évidence informatiquement puis la concomitance réelle des traitements et l'absence de conseil écrit ont été vérifiées par l'analyse des deux prescriptions en cause. Dans 63% des cas, les deux prescriptions ont été faites par le même médecin à des dates différentes. Dans 79% des cas, les deux prescriptions ont été dispensées dans la même pharmacie. [44]

3.2. Etude de l'Assurance Maladie en 2000

3.2.1. Présentation de l'étude

Cette étude a été menée sur la France entière, sur les facturations de médicaments établies au cours de l'année 2000 par les pharmaciens d'officine, et présentées au remboursement entre le 1er janvier 2000 et le 30 septembre 2001. Elle a concerné les bénéficiaires du régime général d'assurance maladie. L'étude a porté sur **onze associations formellement contre-indiquées**, sélectionnées pour le caractère incontestable que leur reconnaissent des experts du réseau de pharmacovigilance, et pour la fréquence avec laquelle elles ont été identifiées dans des études régionales antérieurement menées par l'assurance maladie. Les résultats de l'enquête sont présentés dans le tableau I.

3.2.2. Résultats de l'enquête

Tableau I : Répartition des 11 AFCI ciblées dans l'étude de l'assurance maladie en 2000.

Nature de l'association	**Nombre de prescriptions comprenant au moins l'une des 11 AFCI ciblées**	**Nombre de délivrances comprenant au moins l'une des 11 AFCI ciblées**
Triptans/dérivés de l'ergot de seigle	21 299	25 836
Lévodopa et agonistes dopaminergiques/neuroleptiques antiémétiques	7 979	8 994
Macrolides/dérivés de l'ergot de seigle	7 022	7 045
Cisapride/macrolides	6 446	6 507
Cisapride/azolés	2 469	2 523
IMAO/Morphinomimétiques	1 893	2 194
Deux fibrates ensemble	1 639	2 231
Sulfamides hypoglycémiants/ miconazole	1 278	1 337
Cyclines/rétinoïdes	1 102	1 157
Statines/kétoconazole	458	512
Anticoagulants oraux/miconazole	477	487
Total pour les 11 AFCI ciblées	**52 062**	**58 823**

**Effectifs rapportés à l'ensemble des professionnels de santé correspondants exerçant en France :152 100 prescripteurs toutes spécialités confondues, 64 590 généralistes, 23 270 pharmacies (Source : Fichier national des professionnels de santé 2000, CNAMTS).*

3.2.3. Commentaire

Trois associations concernent les antibiotiques dans cette étude (on ne tiendra pas compte de l'interaction avec le cisapride qui n'est plus guère prescrit aujourd'hui). **La première est l'interaction « macrolides (à l'exception de la spiramycine) / dérivés de l'ergot de seigle ».** Cette association a été délivrée 7 045 fois, à 6 531 patients différents. A l'origine de ces délivrances, 7 022 prescriptions ont été identifiées. Les cas de délivrances répétitives de cette AFCI à un même patient au cours de l'année 2000 étaient peu nombreux (1,1 délivrance par patient en moyenne). On peut remarquer la forte proportion d'officines (23,1%) ayant délivré cette association durant l'année 2000. On compte parmi les prescripteurs 3,6% des médecins spécialistes et généralistes confondus et 8,2% parmi les médecins généralistes seuls. **La deuxième interaction retrouvée dans l'étude est l'association « cyclines / rétinoïdes »**. Cette association a été délivrée 1 157 fois, à 753 patients différents. A l'origine de ces dispensations 1 102 prescriptions ont été identifiées. Certains patients avaient reçu plusieurs délivrances de cette AFCI au cours de l'année 2000 (1,5 par patient en moyenne). 0,4% des médecins spécialistes et généralistes confondus et 0,5% pami les généralistes ont prescrit cette association en 2000.

3.3. Etudes de l'URCAM Limousin

3.3.1. Présentation de la 1ère étude

Cette étude rétrospective a été réalisée pendant les mois de février et juin de l'année 2000 par l'URCAM du Limousin. Elle prend en compte l'ensemble des associations médicamenteuses contre-indiquées de niveau 1 figurant dans la base du médicament (soit 54 interactions) qui ont été télétransmises par les pharmaciens.

3.3.2. Résultats

Parmi les 3604 interactions retrouvées informatiquement on compte pour les antibiotiques :

- 1 interaction concernant des aminosides entre eux

- 32 concernant l'association macrolides (spiramycine exclue) / dérivés de l'ergot de seigle

- 2 concernant l'association tétracyclines / rétinoïdes

- 2 concernant l'association méthotrexate / trimethoprime (seul ou associé)

3.3.3. Commentaire

Cette étude regroupe de nombreuses interactions, 54 au total. Parmi celles-ci 4 concernent directement les antibiotiques. Elles représentent 1% des interactions référencées.

3.3.4. Présentation de la seconde étude

Dans cette étude, sept interactions formellement contre-indiquées ont été prises en compte et retrouvées par requête informatique dans la région du Limousin durant l'année 2000.

3.3.5. Résultats

Les résultats de cette enquête sont présentés dans le tableau II.

Tableau II : Résultats de l'enquête n°2 de l'URCAM du Limousin en 2000.

	NOMBRE D'INTERACTIONS			
ASSOCIATIONS	**SIGNALEES**	**ETUDIEES**	**VALIDEES**	**POURCENTAGE DES ASSOCIATIONS VALIDEES**
Dérivés de l'ergot de seigle / Macrolides	177	171	140	26,6%
Bépridil / Médicament Torsadogènes	80	75	71	13,5%
Amiodarone / Médicaments torsadogènes	174	170	161	30,7%
Fluoxétine / Pimozide	145	137	137	26,1%
Bépridil /Inhibiteur puissant du CYP 3A4 (antifongiqu azolés, antiprotéases, macrolides)	8	5	5	1%
Anticoagulants oraux Miconazole	12	11	11	2,1%
Anticoagulants oraux Anti-inflammatoires pyrazolés	0	0	0	0%
TOTAL	596	570	525	100%

Les interactions :

- signalées correspondent aux interactions retrouvées par requête informatique.

- étudiées sont celles pour lesquelles les ordonnances et facturations correspondantes ont fait l'objet d'une analyse par le service médical.
- validées concernent uniquement les interactions confirmées (absence de prise non simultanée, de mentions complémentaires par le médecin ou le pharmacien).

3.3.6. Commentaire

On remarque que parmi les interactions choisies par l'URCAM, l'association **« Dérivés de l'ergot de seigle / Macrolides »** arrive en deuxième position des interactions les plus retrouvées. L'étude a montré que, sur les 171 prescriptions comportant cette interaction, 33 présentaient une mention complémentaire du médecin ou du pharmacien et que toutes les prescriptions émanaient de médecins généralistes.

3.4. Etude de l'URCAM Bretagne

3.4.1. Présentation de l'étude

Cette étude a été réalisée par l'URCAM de Bretagne durant le mois de novembre 2001. Elle porte uniquement sur les contre-indications absolues avec un risque vital et référencées dans le dictionnaire Vidal 2001.

3.4.2. Résultats

505 interactions à risque vital ont été recensées en novembre 2001.

Tableau III : Résultats de l'étude de l'URCAM de Bretagne en 2001.

Nature de l'interaction	**Nombre**	**%**
Antiarythmiques entre eux Antiarythmiques et torsadogènes	103	20,4
Alcaloïdes de l'ergot de seigle et triptans	103	20,4
Macrolides et alcaloïdes de l'ergot de seigle	**73**	**14,5**
Floctafénine et béta-bloquants	59	11,7
Fibrates entre eux	33	6,5
Cyclines et rétinoïdes	**32**	**6,3**
IMAO et morphinomimétiques	21	4,2
Méthotrexate et triméthoprime	**10**	**1,9**
Miconazole et AVK	9	3
Miconazole et sulfamides hypoglycémiants	6	
Cisapride et antifongiques azolés	6	9,5
Cisapride et macrolides	**21**	
Cisapride et torsadogènes	21	
Bépridil et torsadogènes	6	1,2
Pimozide et antifongiques azolés	2	0,4
TOTAL	**505**	**100**

3.4.3. Commentaire

3 associations concernant les antibiotiques à savoir « macrolides / alcaloïdes de l'ergot de seigle », « cyclines et rétinoïdes », « méthotrexate et triméthoprime » arrivent respectivement en 3ème, 6ème et 8ème position parmi les interactions sélectionnées et représentent une part importante (22,7%) des interactions de cette étude.

3.5. Etude de l'URCAM Midi-pyrénées

3.5.1. Présentation de l'étude

Cette étude rétrospective a été réalisée par l'URCAM du Midi-Pyrénées en 2001 et 2002 dans cette même région. Elle porte sur 11 associations formellement contre-indiquées choisies pour plusieurs critères qui sont : leur contre-indication absolue, leurs effets indésirables induits, leur usage essentiellement en ville et l'existence d'alternatives thérapeutiques.

3.5.2. Résultats

Les résultats sont présentés dans le tableau IV.

Tableau IV : Résultats de l'étude de l'URCAM Midi-Pyrénées 2001-2002

Interaction retenue après analyse des ordonnances	**2001**		**2002**	
	nombre	**%**	**nombre**	**%**
Alcaloïde de l'ergot de seigle et Triptan	286	43,5	115	30,7
Agonistes dopaminergiques et Neuroleptiques antiémétiques	155	23,6	85	22,7
Alcaloïde de l'ergot de seigle et Macrolide	**110**	**16,7**	**78**	**20,8**
Cisapride et Macrolide	**29**	**4,4**	**25**	**6,7**
Sulfamide hypoglycémiant et Miconazole	16	2,4	13	3,5
Cisapride et Antifongique azolé	18	2,7	10	2,7
IMAO et certains Morphinomimétiques	7	1,1	17	4,5
Antifongique azolé et certains Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	16	2,4	8	2,1
Anticoagulant oral et Miconazole	2	0,3	15	4,0
Rétinoïde et Cycline	**9**	**1,4**	**5**	**1,3**
Deux fibrates ensemble	9	1,4	4	1,1
TOTAL	657	100,0	375	100,0

3.5.3. Commentaire

Dans cette autre étude régionale, 3 interactions parmi les 11 sélectionnées font intervenir les antibiotiques à savoir les associations **« macrolides / alcaloïdes de l'ergot de seigle »**, **« macrolides / cisapride »** et **« rétinoïdes / cyclines »**. Elles se positionnent 3ième, 4ième et 10ième dans cette étude et représentent une proportion conséquente (28,8%) du total des interactions en 2002.

3.6. Etude de l'URCAM Poitou-Charentes

3.6.1. Présentation

Cette étude a été réalisée par l'URCAM Poitou-Charentes dans sa région entre le 1er mars et le 30 juin 2003. Elle porte uniquement sur l'interaction **« macrolides / dérivés de l'ergot de seigle »**. Cette interaction a été établie sur une prescription unique ou sur des prescriptions différentes (émanant du même prescripteur) mais dont les délivrances ont eu lieu dans des délais qui pouvaient laisser craindre une prise concomitante ou trop rapprochée des 2 médicaments.

3.6.2. Résultats

169 traitements associant dans des délais potentiellement « à risque » les 2 classes de médicaments contre-indiqués, ont été retrouvés :

- 42 ont été institués le même jour sur une même ordonnance,
- 127 ont été institués sur des prescriptions effectuées à des dates différentes.

Seules 7 ordonnances comportaient une mention de précaution à l'égard du patient et recommandaient un arrêt du traitement du dérivé d'ergot de seigle pendant la prise du macrolide. Cette mention a été portée 6 fois par le médecin traitant, 1 fois par le pharmacien.

3.6.3. Commentaire

Bien qu'elle soit connue depuis longtemps, l'interaction entre les macrolides (spiramycine exclue) et les dérivés de l'ergot de seigle est présente dans pratiquement toutes les études et toujours bien classée en nombre de dispensation. Cette étude met en évidence que dans la plupart des cas, on retrouve cette association sur des prescriptions effectuées à des dates différentes. On notera aussi que très peu d'ordonnances comportaient une mention de précaution, seulement 7 sur 169.

3.7. Etude de l'URCAM Alsace

3.7.1. Présentation

Cette étude a été réalisée par l'URCAM d'Alsace pendant les mois de février et Mars 2004. Elle porte sur 9 associations formellement contre-indiquées. Dans cette étude, les interactions ont été recherchées sur une même prescription mais aussi sur des ordonnances différentes pouvant engendrer un chevauchement (dans une période de 15 jours pour un même patient).

3.7.2. Résultats

Parmi les 831 AFCI recensées, 547 associations ont été validées.

Tableau V : résultats étude de l'URCAM Alsace 2004

	Nombre d'AFCI validées			
Nature de l'association médicamenteuse	**Sur une même ordonnance**	**Sur 2 ordonnances différentes**	**TOTAL**	**%**
Télithromycine / certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	**53**	**85**	**238**	**27,9**
Triptans / dérivés de l'ergot de seigle	41	51	92	18,6
Agonistes dopaminergiques / neuroleptiques antiémétiques	39	58	97	19,6
Macrolides / dérivés de l'ergot de seigle	**16**	**28**	**44**	**8,9**
Amiodarone / autres médicaments donnant des torsades de pointe	29	-	29	5,9
Antiarythmiques classe / autres médicaments donnant des torsades de pointe	31	-	31	6,3
Miconazole / sulfamides hypoglycémiants	7	16	23	4,6
Anticoagulants oraux / miconazole	4	18	22	4,4
Floctafenine / bêtabloquants	19	-	19	3,8

3.7.3. Commentaire

Dans cette étude plus récente, une nouvelle interaction faisant intervenir **la télithromycine et certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase** apparaît. La télithromycine n'est commercialisée en France que depuis 2002, c'est pourquoi cette interaction n'était pas présente auparavant. Cependant elle occupe déjà la 1ière place dans cette enquête et représente 27,9% des interactions de cette étude. Arrive ensuite l'association **« macrolides / dérivés de l'ergot de seigle »** qui se classe en 4ième position et représente 8,9% des interactions de cette étude. On constate donc ici que les associations avec un antibiotique tiennent une part très importante avec presque 37% des cas.

3.8. Etude de l'URCAM Meurthe-et-Moselle

3.8.1. Présentation

Cette étude a été réalisée par le service médical de l'assurance maladie sur les associations contre indiquées en utilisant les référentiels AFSSAPS [16] et Vidal® [20]. Elle a porté sur l'ensemble des médicaments remboursés pendant un an, du 1er octobre 2006 au 30 septembre 2007, sur la seule circonscription de Nancy.

3.8.2. Résultats

Les résultats sont présentés dans le tableau VI.

Tableau VI : Résultats de l'étude de l'URCAM Meurthe-et Moselle

Médicament 1	**Médicament 2**	**Fréquence en nombre**	**%** (en ne prenant pas en compte la 1ière interaction)
Vasoconstricteur voie orale	Vasoconstricteur voie nasale	15914	-
Macrolides	**Dihydroergotamine, ergotamine**	**41**	**6**
Macrolides	**Mizolastine**	**8**	**1,2**
Télithromycine	**Atorvastatine, simvastatine**	**90**	**13**
Clarithromycine	**Simvastatine**	**94**	**13,6**
Dérivés de l'ergot de seigle	Triptans	46	6,7
Dérivés de l'ergot de seigle	Diltiazem	5	0,7
Neuroleptiques antiémétiques	Antiparkinsoniens	97	14,1
Neuroleptiques antiémétiques	Quinagolide	2	0,3
Idarac (floctafenine®)	Bêtabloquants	29	4,2
Miconazole	Anticoagulants oraux	6	0,9
Miconazole	Sulfamides hypoglycémiants	13	1,9
Antivitamine K	Aspirine 1g	8	1,2
Antivitamine K	phénylbutazone	2	0,3
Méthotrexate (si dose > 15mg/semaine)	Aspirine + dipyridamole	8	1,2
Méthotrexate (si dose > 15mg/semaine)	aspirine	217	31,5
Méthotréxate	phénylbutazone	8	1,2
Méthotréxate	**triméthoprime**	**14**	**2**

3.8.3. Commentaire

Il s'agit là de l'étude la plus récente. Elle démontre encore une fois que les antibiotiques ont une place prépondérante dans les associations contre-indiquées rencontrées en pratique courante. Les interactions avec les antibiotiques représentent presque 30% des interactions rencontrées dans cette étude si l'on ne tient pas compte de l'interaction entre différents vasoconstricteurs. Celle-ci n'avait pas été prise en compte dans les enquêtes précédemment citées. La famille des macrolides tient toujours une place importante. Par contre l'association entre les tétracyclines et les dérivés de la vitamine A pourtant souvent citée précédemment n'apparaît pas ici.

3.9. Conclusion de ces études

Les études précédentes mettent en évidence l'importante place tenue par les antibiotiques en terme d'interactions médicamenteuses.
Voici un tableau récapitulatif des interactions rencontrées avec les antibiotiques dans les différentes études :

Interaction médicamenteuse	Nombre de fois où l'interaction a été citée dans les enquêtes
macrolides / dérivés de l'ergot de seigle	8
rétinoïdes / cyclines	5
macrolides / cisapride	4
cotrimoxazole / méthotrexate	4
télithromycine / atorvastatine, simvastatine	2
clarithromycine / simvastatine	1
2 aminosides entre eux	1
macrolides / mizolastine	1

Certaines associations bien qu'elles soient connues depuis longtemps se retrouvent dans presque toutes les études sur ce sujet. C'est le cas par exemple des associations **« macrolides / dérivés de l'ergot de seigle »** et **« cyclines / rétinoïdes »**. L'association **« macrolides / cisapride »** n'apparaît plus dans les dernière enquêtes car un certain nombre de formes galéniques du cisapride ont été retirées du marché. Ce médicament n'est donc aujourd'hui plus beaucoup préscrit par les médecins généralistes. D'autres interactions apparaissent aussi comme **« méthotrexate / triméthoprime »**, **« les aminosides entre eux »**, **« clarithromycine / simvastatine »** et **« télithromycine / certaines statines »**. Cette dernière ne se retrouve que dans les études les plus récentes où elle occupe déjà une place importante. Ceci est dû à sa relativement récente mise sur le marché en 2002 en France. L'interaction **« macrolides / mizolastine »** est également citée une fois dans la dernière étude. On peut supposer que toutes ces interactions médicamenteuses résultent d'une erreur de prescription ou d'une méconnaissance des médecins et pharmaciens. Mais aujourd'hui face à la diversité des médicaments disponibles, les professionnels de santé disposent des sources d'informations simples, claires et actualisées. La persistance d'ordonnances potentiellement dangereuses, bien que peu nombreuses, nécessite une vigilance particulière. Et on remarque à travers ces études qu'une meilleure prévention de seulement quelques interactions pourrait réduire considérablement le nombre d'associations médicamenteuses dangereuses pour les patients.

4. Etude réalisée auprès des médecins généralistes et des pharmaciens d'officine

4.1. Objectifs

L'objectif de cette enquête est d'évaluer à travers diverses questions l'état des connaissances des médecins généralistes et des pharmaciens d'officines sur certains points qui paraissent importants concernant les interactions médicamenteuses avec les antibiotiques et sur lesquels il semblerait necessaire d'insister dans le cadre de la formation continue. Il s'agit là uniquement de donner une tendance au vu du faible échantillonnage. Les thèmes des questions portent sur des interactions recensées par les études de l'assurance maladie mais aussi sur des sujets qui nous ont paru sensibles.

4.2. Méthode

L'enquête a été réalisée par l'intermédiaire de deux questionnaires ; l'un destiné aux médecins généralistes et l'autre aux pharmaciens d'officine. Les thèmes des questions sont les mêmes pour les deux questionnaires avec une adaptation en fonction de la profession.

Le questionnaire comporte neuf questions à choix multiples. Il est donc relativement court et ne nécessite que quelques minutes pour le remplir. Les questions sont indépendantes les unes des autres. Les thèmes des questions ont été établis de manière à mettre en évidence des points qui, selon nous, devraient être plus ou moins connus des professionnels de santé.

Les sujets abordés sont les suivants :

1 Surveillance de l'INR lors d'une prescription d'antibiotique.

2 Attention portée au traitement habituel d'un patient lors d'une prescription d'antibiotique.

3 La famille d'antibiotiques paraissant la plus difficile à gérer en terme d'interactions médicamenteuses.

4 Approche vis-à-vis de l'interaction entre le Ketek® avec une statine.

5 Vigilance vis-à-vis de l'interaction entre une tétracycline et le Roaccutane®.
6 Connaissance des effets de la spiramycine sur le métabolisme.
7 Vigilance face à l'association entre les fluoroquinolones et les topiques intestinaux.
8 Vigilance concernant l'association entre l'Izilox® et les médicaments allongeant l'espace QT.
9 Connaissance des effets de la rifampicine sur le métabolisme.

Le questionnaire a été diffusé par la poste à une cinquantaine de médecins généralistes de Meurthe-et-Moselle dont les coordonnées ont été prises au hasard dans l'annuaire. Le questionnaire était accompagné d'une enveloppe pré-timbrée pour le renvoi à notre domicile. Le recueil des résultats s'est déroulé pendant le mois d'octobre 2007.

Pour les pharmaciens d'officine, le questionnaire a été distribué auprès de 35 pharmaciens Meurthe-et-Mosellans exerçant en ville ou en milieu rural entre mars et juin 2008.

Les deux questionnaires sont présentés ci-dessous.

Questionnaire pour les médecins généralistes

1) Vous renforcez la surveillance de l'INR lorsque vous prescrivez certains antibiotiques chez un patient sous antivitamine-K.
 oui non parfois en fonction de l'antibiotique

2) Vous tenez compte du traitement « habituel » du patient lorsque vous prescrivez un antibiotique.
 oui non ne se prononce pas

3) Citez la famille d'antibiotiques qui vous paraît la plus difficile à utiliser en terme d'interactions médicamenteuses.
 pénicillines macrolides quinolones cyclines autres ……..

4) Il vous arrive de prescrire du Ketek® en association à une statine.
 oui non ne se prononce pas

Si non :
4.1) Vous choisissez un autre antibiotique si la personne est traitée par une statine.
oui non ne se prononce pas

4.2) Vous suspendez temporairement le traitement par la statine.
 oui non ne se prononce pas

4.3) Autre : …….

5) Vous êtes vigilant à une possible prescription simultanée d'une tétracycline et de Roaccutane® par deux médecins différents.
oui non ne se prononce pas

6) La spiramycine est un inhibiteur enzymatique.
 oui non ne se prononce pas

7) Vous êtes vigilant à l'association entre les fluoroquinolones et les topiques intestinaux.
 oui non ne se prononce pas

8) Vous êtes vigilant à l'association entre l'Izilox® et les médicaments allongeant l'espace QT.
 oui non ne se prononce pas

9) La rifampicine est un inhibiteur enzymatique.
 oui non ne se prononce pas

Commentaires :
Merci de me retourner ce questionnaire à l'aide de l'enveloppe timbrée ci-jointe avant le……..
Avec mes remerciements.
Cordialement. Julien Juzwiszyn

Questionnaire pour les pharmaciens d'officine

1) Vous vérifiez que le médecin a renforcé la surveillance de l'INR lorsque vous avez une prescription d'antibiotiques chez un patient sous antivitamine-K.
 oui non parfois en fonction de l'antibiotique

2) Vous tenez compte du traitement « habituel » du patient lorsque vous avez une prescription isolée d'antibiotiques.
 oui non ne se prononce pas

3) Citez la famille d'antibiotiques qui vous paraît la plus difficile à utiliser en terme d'interactions médicamenteuses.
 pénicillines macrolides quinolones cyclines autres ……..

4) Il vous arrive de voir des prescriptions de Ketek® en association à une statine.
 oui non ne se prononce pas

Si oui :
4.1) Vous conseillez au patient de suspendre le traitement par la statine sans avis médical préalable.
 oui non ne se prononce pas

4.2) Vous appelez le médecin pour suggérer un changement d'antibiotique.
 oui non ne se prononce pas

4.3) Autre : ……..

5) Vous êtes vigilant à une possible prescription simultanée d'une tétracycline et de Roaccutane® par deux médecins différents.
 oui non ne se prononce pas

6) La spiramycine est un inhibiteur enzymatique.
 oui non ne se prononce pas

7) Vous êtes vigilant à l'association entre les fluoroquinolones et les topiques intestinaux.
 oui non ne se prononce pas

8) Vous êtes vigilant à l'association entre l'Izilox et les médicaments allongeant l'espace QT.
 oui non ne se prononce pas

9) La rifampicine est un inhibiteur enzymatique.
 oui non ne se prononce pas

Commentaires

Avec mes remerciements.
Cordialement. Julien Juzwiszyn

4.3. Résultats et discussion

En ce qui concerne les médecins généralistes, sur les 50 questionnaires envoyés, nous avons reçu 35 réponses soit 70% ce qui représente un résultat tout à fait satisfaisant. Celui-ci est certainement dû au fait que le questionnaire s'avère relativement court avec des questions simples. De plus, une enveloppe pré-timbrée a été fournie, ce qui facilite le retour des questionnaires. Enfin les réponses à l'enquête sont anonymes, ainsi, chaque participant a pu s'exprimer librement.

Pour ce qui est des pharmaciens, nous les avons interrogés directement dans leur officine et nous nous sommes arrêtés volontairement à 35 réponses. Ceux-ci étaient aussi bien pharmacien titulaire qu'assistant. Nous n'avons eu aucun refus de coopération, tous les pharmaciens sollicités pour remplir le questionnaire ont accepté de le faire.

4.3.1. Antibiotiques et antivitamine-K

<u>Question à destination des médecins généralistes</u>

« Vous renforcez la surveillance de l'INR lorsque vous prescrivez certains antibiotiques chez un patient sous antivitamine-K. »

oui	non	parfois	en fonction de l'antibiotique
14% (5/35)	26% (9/35)	31% (11/35)	29% (10/35)

Question à destination des pharmaciens d'officine

« Vous vérifiez que le médecin a renforcé la surveillance de l'INR lorsque vous avez une prescription d'antibiotiques chez un patient sous antivitamine-K. »

oui	non	parfois	en fonction de l'antibiotique
0% (0/35)	77% (27/35)	9% (3/35)	14% (5/35)

Environ 1/4 des médecins interrogés disent ne pas renforcer la surveillance de l'INR lorsqu'ils prescrivent des antibiotiques chez des patients sous antivitamine-K et environ les 3/4 des pharmaciens interrogés affirment ne pas se préoccuper si le médecin a demandé une surveillance accrue de l'INR pendant une antibiothérapie chez un patient sous antivitamine-K. Ces résultats montrent une méconnaissance d'une partie des professionnels de santé sur cette interaction médicamenteuse. On peut toutefois noter qu'elle est assez particulière du fait qu'elle suscite encore de nombreuses interrogations au sujet de son mécanisme. Les modes d'action proposés sont le déplacement protéique, la diminution de la flore intestinale produisant de la vitamine K et ses facteurs de coagulation ainsi que la diminution du métabolisme de l'antivitamine K par les antibiotiques inhibiteurs enzymatiques. Dans la pratique courante, de nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines familles d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines bêta-lactamines, dont l'amoxicilline (2).

4.3.2. Antibiotiques et interactions médicamenteuses en général

2 questions ont été posées sur ce thème.

1/ « traitement habituel » du patient

Question à destination des médecins généralistes

« Vous tenez compte du traitement « habituel » du patient lorsque vous prescrivez un antibiotique. »

oui	non	ne se prononce pas
97% (34/35)	3% (1/35)	0% (0/35)

Question à destination des pharmaciens d'officine

« Vous tenez compte du traitement « habituel » du patient lorsque vous avez une prescription isolée d'antibiotiques. »

oui	non	ne se prononce pas
80% (28/35)	11% (4/35)	9% (3/35)

97% des médecins et 80% des pharmaciens interrogés prétendent qu'ils tiennent compte du traitement « habituel » du patient lors d'une prescription d'antibiotique. Ces pourcentages sont rassurants, pourtant, ils sont en légère contradiction avec les pourcentages obtenus à la question 1 où 26% des médecins et 77% des pharmaciens ne semblent pas sensibilisés (ou ne pas connaître) à l'interaction entre les antibiotiques et les anticoagulants oraux qui sont dans la plupart des cas des traitements au long cours. Bon nombre d'interactions médicamenteuses avec les antibiotiques peuvent intervenir lors de prescription issue de consultations

différentes. Le médecin et le pharmacien doivent alors être très vigilants sur les médicaments pris par le patient pour ses pathologies chroniques et notamment sur des prescriptions d'origine différentes. Aujourd'hui l'informatisation de l'historique médicamenteux des patients et notamment sur la carte vitale grâce au dossier pharmaceutique est d'une grande aide pour les professionnels de santé.

2 / Famille d'antibiotique la plus à risque pour les interactions médicamenteuses

Question à destination des médecins généralistes

« Citez la famille d'antibiotiques qui vous paraît la plus difficile à utiliser en terme d'interactions médicamenteuses. »

pénicillines	macrolides	quinolones	cyclines	autres
3%	62%	23%	9%	3%
(1/35)	(22/35)	(8/35)	(3/35)	(1/35)

Question à destination des pharmaciens d'officine

« Citez la famille d'antibiotiques qui vous paraît la plus difficile à utiliser en terme d'interactions médicamenteuses. »

pénicillines	macrolides	quinolones	cyclines	autres
0%	66%	14%	20%	0%
0/35	23/35	5/35	7/35	0/35

Les pénicillines ne semblent guère effrayer les médecins et les pharmaciens. Elles ne sont citées qu'une seule fois chez les médecins. Ce résultat était en quelque sorte prévisible. Les pénicillines représentent une « vieille famille d'antibiotiques » connue depuis des décennies. La plupart des interactions avec d'autres médicaments sont établies et connues et sont de plus peu nombreuses et dangereuses.

Les macrolides quant à eux suscitent l'attention de la majorité des médecins et des pharmaciens (62% et 67%). Cette famille comporte des molécules commercialisées plus récemment (comme la télithromycine) et de surcroît présente un nombre d'interaction bien plus important. Certaines interactions avec cette classe peuvent avoir des conséquences graves. On peut citer l'exemple de l'association entre les macrolides et les dérivés de l'ergot de seigle. Des interactions avec les macrolides sont présentes dans toutes les enquêtes de l'assurance maladie et figurent souvent en bonne place parmi les interactions recensées. Ces résultats suggèrent un manque d'informations sur les interactions avec les macrolides auprès des médecins et des pharmaciens.

Les quinolones arrivent en deuxième position chez les médecins et troisième chez les pharmaciens. Les interactions concernant cette famille semblent moins connues ou du moins susciter moins de vigilance. Certaines fluoroquinolones ont pourtant un effet inhibiteur enzymatique et d'autre des effets sur le rythme cardiaque.

Les tétracyclines se classent en deuxième position chez les pharmaciens et troisième chez les médecins. Cette classe est beaucoup moins prescrite que les précédentes. Elle reste cependant très utilisée dans le traitement de l'acné où la vigilance doit être de mise pour éviter l'association avec les dérivés de la vitamine A. C'est d'ailleurs une interaction souvent rencontrée dans les enquêtes de l'assurance maladie.

Les aminosides ont été cités une fois chez les médecins dans la case « autres… ». Cette classe est peu prescrite en ville mais présentent bon nombre d'interactions potentiellement graves.

Le cotrimoxazole n'a pas été cité. Il présente pourtant bon nombre d'interactions dont celle avec le méthotrexate que l'on retrouve dans quatre études de l'assurance maladie. Bien que peu prescrite, c'est une classe à ne pas négliger sur le plan des interactions médicamenteuses.

4.3.3. Télithromycine (Ketek®) et statine.

<u>Question à destination des médecins généralistes</u>

« Il vous arrive de prescrire du Ketek® en association à une statine. »

oui	non	ne se prononce pas
6% (2/35)	89% (31/35)	6% (2/35)

En cas de réponse négative :

« Vous choisissez un autre antibiotique si la personne est traitée par une statine. »

oui	non	ne se prononce pas
69% (24/35)	28% (10/35)	3% (1/35)

« Vous suspendez temporairement le traitement par la statine. »

oui	non	ne se prononce pas
51% (18/35)	37% (13/35)	11% (4/35)

« Autre :…… »

4 médecins ont répondu qu'ils ne prescrivaient jamais la spécialité Ketek®.

<u>Question à destination des pharmaciens d'officine</u>

« Il vous arrive de voir des prescriptions de Ketek® en association à une statine. »

oui	non	ne se prononce pas
78% (27/35)	11% (4/35)	11% (4/45)

En cas de réponse négative :

« Vous conseillez au patient de suspendre le traitement par la statine sans avis médical préalable. »

oui	non	ne se prononce pas
60% (21/35)	9% (9/35)	14% (5/35)

« Vous appelez le médecin pour suggérer un changement d'antibiotique. »

oui	non	ne se prononce pas
31% (11/35)	57% (20/35)	12% (4/35)

« Autre :…… »

Aucun pharmacien n'a mis de commentaire dans la case « Autre ».

L'association entre la télithromycine et les statines fait partie des interactions les plus rencontrées dans les dernières études de l'assurance maladie. Les résultats de cette question sont contradictoires. En effet, 89% des médecins généralistes affirment ne pas prescrire la spécialité Ketek® en association avec une statine. Tandis que du coté des pharmaciens 80% d'entre eux prétendent voir passer dans leur officine des prescriptions comportant cette association contre-indiquée. Ceci est possible si les dispensations des ordonnances des médecins prescrivant l'association (6%) se répartissent dans de nombreuses officines.

Concernant le choix de l'alternative thérapeutique face à cette interaction contre-indiquée, les résultats sont difficilement interprétables.Tous les médecins ont répondu à cette question bien que certains prescrivent tout de même l'association. Il en est de même pour les pharmaciens qui ont tous repondu à ces deux questions alors que certains (11%) ont répondu ne pas voir passer l'interaction à la question précédente. Les questions ou le choix des

réponses ne sont peut être pas assez claires. On peut toutefois dégager certaines tendances. Les médecins sont assez partagés entre le fait de suspendre le traitement par la statine ou de changer d'antibiotique (certains médecins ont répondu oui aux deux alternatives). Chez les pharmaciens, la tendance semble plutôt de conseiller d'arrêter la statine pendant le traitement par la télithromycine sans même demander l'avis du médecin. Seul un tiers d'entre-eux appelle le généraliste pour suggérer un changement d'antibiotique. Aucun pharmacien n'a exprimé l'idée, dans la case « autre », d'appeler le médecin en suggérant un arrêt de la statine ou bien juste d'appeler le médecin pour lui faire part de l'interaction détectée.

4.3.4. Tétracyclines et Roaccutane®

Question à destination des médecins généralistes

« Vous êtes vigilant à une possible prescription simultanée d'une tétracycline et de Roaccutane® par deux médecins différents. »

oui	non	ne se prononce pas
66% (23/35)	20% (7/35)	14% (14/35)

Question à destination des pharmaciens d'officine

« Vous êtes vigilant à une possible prescription simultanée d'une tétracycline et de Roaccutane® par deux médecins différents. »

oui	non	ne se prononce pas
85% (30/35)	6% (2/35)	9% (3/35)

L'interaction entre les tétracyclines et les dérivés de la vitamine A est connue depuis de nombreuses années. Cependant elle reste parmi les interactions formellement contre-indiquées les plus rencontrées dans la pratique courante. Elle est fréquemment citée dans les enquêtes de l'assurance maladie. 20% des médecins et 6% des pharmaciens qui ont répondu à l'enquête ne sont pas vigilants à cette interaction pouvant avoir des conséquences très graves. Elle peut en effet entraîner une hypertension intracrânienne. La prescription simultanée est d'autant plus probable que ces deux médicaments sont couramment utilisés pour une même indication, l'acné juvénile. L'interrogatoire sur les traitements en cours par le professionnel de santé s'avère indispensable afin d'éviter tout accident.

4.3.5. Spiramycine et inhibition enzymatique

Question à destination des médecins généralistes

« La spiramycine est un inhibiteur enzymatique. »

oui	non	ne se prononce pas
3% (1/35)	37% (13/35)	60% (21/35)

Question à destination des pharmaciens d'officine

« La spiramycine est un inhibiteur enzymatique. »

oui	non	ne se prononce pas
14% (5/35)	43% (15/35)	43% (15/35)

La spiramycine est le seul macrolide qui ne soit pas un inhibiteur enzymatique. Ce point semble obscur ou méconnu de la plupart des médecins et des pharmaciens puisque seuls 37 et 43% d'entre eux ont répondu correctement à la question. Ce résultat est d'autant plus surprenant que la spiramycine est une molécule ancienne et qu'elle peut s'avérer parfois une bonne alternative aux autres macrolides inhibiteurs enzymatiques.

4.3.6. Fluoroquinolones et topiques intestinaux

Question à destination des médecins généralistes

« Vous êtes vigilant à l'association entre les fluoroquinolones et les topiques intestinaux. »

oui	non	ne se prononce pas
31% (11/35)	49% (17/35)	20% (7/35)

Question à destination des pharmaciens d'officine

« Vous êtes vigilant à l'association entre les fluoroquinolones et les topiques intestinaux. »

oui	non	ne se prononce pas
57% (20/35)	29% (10/35)	14% (5/35)

Seulement 31% des médecins et 57% des pharmaciens interrogés ont répondu être vigilants à l'interaction entre les fluoroquinolones et les topiques intestinaux. Les fluoroquinolones sont des antibiotiques qui ont une biodisponibilité d'environ 100% par voie orale. Cependant leur configuration chimique les rend très sensibles à la formation de complexes avec d'autres médicaments notamment ceux contenant de l'aluminium, du fer, du

zinc, du calcium comme les topiques intestinaux. Leur biodisponibilité devient alors quasi nulle car les complexes ne sont pas absorbés dans la lumière intestinale. Les anti-acides tel que Rennie®, Maalox® sont très souvent pris par les patients en automédication. La vigilance du pharmacien lors de la dispensation de tels produits doit être accrue. Son conseil est alors très important et il doit absolument préconiser de décaler les prises.

4.3.7. Moxifloxacine (Izilox®) et espace QT.

Question à destination des médecins généralistes

« Vous êtes vigilant à l'association entre l'Izilox® et les médicaments allongeants l'espace QT. »

oui	non	ne se prononce pas
66% (23/35)	17% (6/35)	17% (6/35)

Question à destination des pharmaciens d'officine

« Vous êtes vigilant à l'association entre l'Izilox® et les médicaments allongeant l'espace QT. »

oui	non	ne se prononce pas
48% (17/35)	23% (8/35)	29% (10/35)

La moxifloxacine peut induire un allongement de l'espace QT, particulièrement chez la personne hypokaliémique. Dans ce contexte l'association avec d'autres médicaments susceptibles d'avoir ce même effet est contre-indiquée. Seulement les deux tiers des médecins

et un peu moins de la moitié des pharmaciens interrogés sont vigilants à cette interaction. Les médicaments torsadogènes pouvant interférer avec l'Izilox® sont pourtant nombreux. On compte parmi eux les antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques, les antidépresseurs tricycliques, certains antimicrobiens (érythromycine IV, pentamidine, halofantrine), la mizolastine …Nous n'avons pas posé la question mais il aurait été interessant de connaître leur conduite. Est-ce-qu'être vigilant signifie ne pas prescrire l'Izilox® pour les médecins ou ne pas dispenser l'antibiotique pour les pharmaciens ?

4.3.8. Rifampicine et inhibition enzymatique

Question à destination des médecins généralistes

« La rifampicine est un inhibiteur enzymatique. »

oui	non	ne se prononce pas
51% (18/35)	14% (5/35)	34% (12/35)

Question à destination des pharmaciens d'officine

« La rifampicine est un inhibiteur enzymatique. »

oui	non	ne se prononce pas
20% (7/35)	49% (17/35)	31% (11/35)

La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique. Plus de la moitié des médecins ayant répondu au questionnaire pensent que cet antibiotique a l'effet inverse c'est-à-dire qu'il inhibe le métabolisme hépatique. Cette proportion est plus faible chez les pharmaciens où

20% se sont trompés. Néanmoins on peut noter aussi qu'un tiers des personnes dans les deux professions ne s'est pas exprimé sur le sujet. Ceci montre que l'effet sur le métabolisme de la rifampicine n'est pas clair aux yeux de tous les professionnels de santé interrogés. Bien que peu utilisé en ville, la rifampicine peut annuler l'effet de beaucoup de médicaments métabolisés par le foie et donc entraîner des conséquences néfastes pour le patient. Lors de la prescription ou la dispensation de ce médicament, une attention toute particulière doit être portée à l'ensemble des traitements en cours.

4.4. Synthèse

Le but de cette enquête est de mettre en parallèle nos résultats avec ceux des études de l'assurance maladie et éventuellement de mettre en évidence d'autres points peu ou mal connus des professionnels de santé interrogés. Les résultats seront utilisés pour élaborer une fiche synthétique sur les interactions médicamenteuses avec les antibiotiques.

Les réponses obtenues démontrent qu'il existe encore quelques lacunes chez les généralistes et les pharmaciens. Les points qui sont peu ou mal connus sont les suivants :

*** La prise de certains antibiotiques peut modifier l'INR.**

Il est vrai que le mécanisme de cette interaction n'est pas entièrement élucidé et que le phénomène depend de l'antibiotique utilisé.

*** La prise de Ketek® avec les statines est contre-indiquée et il vaut mieux changer d'antibiotique.**

Bien que connue des médecins, cette association est retrouvée par une grande partie des pharmaciens interrogés dans leur officine (question 4). Les mesures prises face à cette contre-indication ne sont pas unanimes. Certains demanderont à leur patient de suspendre le traitement par l'anticholesterolémiant, alors qu'un changement d'antibiotique serait préférable.

*** Les prescriptions multiples émanant de médecins différents augmentent le risque d'interaction notamment entre les tétracyclines et les rétinoïdes.**

Il existe encore un petit nombre de médecin et de pharmacien ne prêtant pas une attention suffisante à cette interaction notamment en cas de prescritions multiples.

*** La spiramycine est le seul macrolide n'ayant pas d'effet inhibiteur enzymatique.**

La plupart des médecins et des pharmaciens désignent les macrolides commes les antibiotiques les plus difficiles à gérer. Ceux-ci sont en effet sources de nombreuses interactions médicamenteuses, principalement dues à leur effet inhibiteur enzymatique. Il existe pourtant des alternatives et même parmi les macrolides avec la spiramycine qui n'a aucun effet inhibiteur enzymatique. Cette particularité est mal connue des pharmaciens et des généralistes. Plus d'un professionnel sur deux ne le sait pas.

*** L'Izilox® est contre-indiqué avec les médicaments induisant un allongement de l'espace QT.**

Après les macrolides, ce sont les fluoroquinolones qui ont été le plus souvent citées par les médecins parmi les antibiotiques les plus difficile à gérer en terme d'interaction médicamenteuse. Les généralistes semblent plus vigilants que les pharmaciens concernant l'interaction entre la moxifloxacine et les médicaments allongeant l'espace QT.

*** La biodisponibilité des fluoroquinolones est fortement diminuée en cas de prise simutanée avec des topiques intestinaux.**

Ces derniers pouvant être délivrés sans ordonnance, le conseil du pharmacien est primordial.

*** La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique.**

Moins d'un professionnel sur deux semblent connaître son impact sur le métabolisme hépatique. Cette molécule est un puissant inducteur enzymatique pouvant annuler l'effet thérapeutique de nombreux médicaments.

Cette enquête a ses limites. Premièrement l'échantillonnage est relativement faible. Seulement 35 médecins et 35 pharmaciens ont été intérrogés. On ne peut donc en aucun cas dire que les résultats sont représentatifs de l'ensemble des deux professions. On peut aussi noter que nous ne connaissons ni l'âge, ni le lieu d'exercice des différentes personnes interrogées. On peut aussi émettre quelques réserves sur la formulation de certaines questions. Les réponses obtenues tendent à montrer que certaines peuvent prêter à confusion. C'est le cas notamment avec la question sur le Ketek® et les statines où l'on retrouve des incohérences. La question sur la rifampicine peut être considérée comme une question piège car au vu des résultats certains l'ont probablement lu trop vite. Malgré ces remarques, on peut toutefois dégager des grandes tendances générales sur l'état des connaissances des généralistes et officinaux.

Quelques résultats peuvent être mis en parallèle avec ceux des enquêtes de l'assurance maladie. Le premier point concerne l'interaction entre la télithromycine et les statines. Les réponses des pharmaciens interrogés coroborent les résultats des enquêtes de l'assurance maladie. En effet ils sont encore nombreux à voir passer cette interaction dans leur officine. Le deuxième point porte sur l'interaction entre les tétracyclines et les rétinoïdes. On peut supposer que cette interaction est connue de tous les médecins et pharmaciens. Pourtant elle est encore retrouvée dans les études des différents organismes de l'assurance maladie. Une des raison est peut être les prescriptions multiples émanant de médecins différents. Les résultats de notre enquête montre qu'il demeure une petite partie des professionnels interrogés qui ne sont pas sensibilisés à ce phénomène.

A la vue des résultats de cette enquête et de celles de l'assurance maladie, une « piqûre de rappel » auprès des médecins et de pharmaciens semble nécessaire. C'est pourquoi l'élaboration d'une fiche synthétique sous la forme d'un tableau ciblé sur les interactions les plus féquentes et les points les moins connus peut s'avérer utile dans la prévention des interactions médicamenteuses avec les antibiotiques.

5. Proposition d'une fiche pratique

5.1. Travaux préliminaires

A partir des tableaux recensant les interactions médicamenteuses présentés dans la partie 2 et en annexe, des résultats des enquêtes des URCAM et de notre étude, nous avons réalisé une synthèse des interactions médicamenteuses avec les antibiotiques. Nous avons ainsi regoupé les interactions nous paraissant les plus pertinentes sous forme de tableaux pour chaque famille d'antibiotique.

5.1.1. Synthèse 1 : interactions avec les pénicillines

Médicaments	**Conséquences**	**Conduite à tenir**
Allopurinol	Augmentation du risque de rash cutané (surtout avec l'amoxicilline)	Prévenir le patient du risque accru de réaction cutanée ou arrêter momentanément l'allopurinol
Anticoagulants oraux	Augmentation de l'effet anticoagulant	Augmenter la surveillance de l'INR pendant et après le traitement
Méthotrexate	Augmentation des effets et de la toxicité du méthotrexate	Surveiller l'apparition de troubles hématologiques et adapter les posologies

5.1.2. Synthèse 2 : interactions avec les aminosides

Médicaments	Conséquences	Conduite à tenir
Aminosides entre eux	Augmentation de la néphrotoxicité et de l'ototoxicité	Ne jamais les administrer simultanément
Diurétiques de l'anse	Augmentation de la néphrotoxicité et de l'ototoxicité	Contrôler l'état d'hydratation, la fonction rénale et chlochléovestibulaire et éventuellement les concentrations plasmatiques de l'aminoside
Ciclosporine Tacrolimus	Majoration du risque néphrotoxique avec augmentation de la créatinémie	Surveiller la fonction rénale
Colistine	Addition des effets néphrotoxiques	Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte avec une justification bactériologique indiscutable

5.1.3. Synthèse 3 : interactions avec les macrolides

Tous les macrolides, sauf la spiramycine, sont des inhibiteurs enzymatiques.

Médicaments	**Conséquences**	**Conduite à tenir**
Dérivés de l'ergot de seigle	Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités	Contre-indication
Statines	Risque de rhabdomyolyse	Contre-indication ou précaution d'emploi (selon les molécules) Changer d'antibiotique
Statines et télithromycine	Risque de rhabdomyolyse	Contre-indication Changer d'antibiotique
Carbamazépine	Augmentation des concentrations de carbamazépine	Surveillance des concentrations plasmatiques de carbamazépine
Médicaments à marge thérapeutique étroite (digoxine, carbamazépine, ciclosporine, théophylline...)	Risque de surdosage	Surveiller les signes de surdosage Adapter les posologies
Colchicine	Augmentation des concentrations de colchicine	Surveiller l'apparition des signes de toxicité de la colchicine (diarrhée, nausée, vomissement…)
Sildénafil	Augmentation des concentrations de sildénafil	Débuter le traitement par la dose minimale
Anticoagulants oraux	Augmentation de l'effet de l'anticoagulant	Surveiller l'INR pendant et après le traitement

5.1.4. Synthèse 4 : interactions avec les tétracyclines

Médicaments	**Conséquences**	**Conduite à tenir**
Rétinoïdes	Risque d'hypertension intracrânienne	Contre-indication
Anti-acides, fer, fer, zinc, calcium	Diminution de l'absorption digestive	Espacer les prises d'au moins deux heures
Antiépileptique inducteur enzymatique de la doxycycline	Diminution des concentrations plasmatiques de l'antibiotique	Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la doxycycline (administrer en deux prises par jour)
Anticoagulants oraux	Augmentation de l'effet de l'anticoagulant	Surveiller l'INR pendant et après le traitement

5.1.5. Synthèse 5 : interactions avec les fluoroquinolones

Médicaments	Conséquences	Conduite à tenir
Médicaments induisant un allongement de l'espace QT avec la moxifloxacine	Augmentation du risque de torsades de pointes	Contre-indication
Théophylline	Augmentation des concentrations de théophylline	Surveillance des signes de toxicité de la théophylline (maux de tête, vertige, insomnie, agitation, tachycardie…)
Anti-acides, fer, fer, zinc, calcium	Diminution de l'absorption digestive	Espacer les prises d'au moins deux heures
Anticoagulants oraux	Augmentation de l'effet de l'anticoagulant	Surveiller l'INR pendant et après le traitement

5.1.6. Synthèse 6 : interactions avec les rifamycines

Médicaments	Conséquences	Conduite à tenir
Inhibiteurs de protéases	Diminution des concentrations des inhibiteurs de protéases	Contre-indication
Antifongiques azolés	Diminution des concentrations et de l'éfficacité des deux anti-infectieux	Si l'association ne peut être évitée, espacer les prises de 12 heures et adapter la posologie de l'antifongique
Contraceptifs oestroprogestatifs	Risque de l'échec de la contraception	Utiliser une contraception locale
Anticoagulants oraux	Modification de l'INR	Surveiller l'INR pendant et après le traitement par les rifamycines
Médicaments ayant une métabolisation hépatique importante (midazolam, télithromycine, simvastatine…)	Diminution des concentrations plasmatiques de ces médicaments	Surveiller l'efficacité du traitement et adapter les posologies si besoin

5.2. Tableau récapitulatif

Un tableau récapitulatif synthétique a ensuite été proposé au réseau Antibiolor pour figurer dans la prochaine édition du guide « Antibioville ».

Antibiotique	Molécule associée	Effet de l'interaction	Niveau de l'interaction	Conduite à tenir
Macrolides	Dérivés de l'ergot de seigle	Ergotisme	CI	Changer d'antibiotique ou interrompre l'antimigraineux
Macrolides	Médicaments torsadogènes	Risque de survenue de torsades de pointes	CI	Changer d'antibiotique
Macrolides	Statines	Risque majoré de rhabdomyolyse	CI ou PE (selon les molécules)	Changer d'antibiotique
Macrolides	Médicaments à marge thérapeutique étroite (digoxine, carbamazépine, ciclosporine, théophylline...)	Risque de surdosage	D ou PE (selon les molécules)	Surveiller les signes de surdosage Adapter les posologies
Télithromycine	Statines	Risque de rhabdomyolyse	CI	Changer d'antibiotique
Fluoroquinolones	Topiques gastro-intestinaux, anti-acides, fer	Diminution de l'absorption digestive	PE	Espacer les prises d'au moins 2 heures
Moxifloxacine	Médicaments induisant un allongement de l'espace QT	Augmentation du risque de torsades de pointes	CI	Changer d'antibiotique
Tetracyclines	Rétinoïdes	Risque d'hypertension intracrânienne	CI	Changer d'antibiotique
Tetracyclines	Topiques gastro-intestinaux, anti-acides, fer	Diminution de l'absorption digestive	PE	Espacer les prises d'au moins 2 heures
Rifampicine	Médicaments à forte métabolisation hépatique (statines, AVK...)	Diminution des concentrations plasmatiques de ces médicaments	CI ou PE (selon les molécules)	Surveiller l'efficacité Adapter les posologies
Rifampicine	Contraceptifs oraux	Risque d'échec de la contraception	D	Contraception locale
Pénicillines Macrolides Fluoroquinolones Tetracyclines Cotrimoxazole	Anticoagulants oraux	Augmentation de l'effet anticoagulant	PE	Surveiller l'INR de façon accrue

CI : contre-indication / D : association déconseillée / PE : précaution d'emploi

Macrolides (y compris télithromycine) : inhibiteurs enzymatiques du cytochrome 3A4 (sauf la spiramycine)
Rifampicine : puissant inducteur enzymatique des cytochromes 3A4, 2C9, 2C19

Sources : Thesaurus des Interactions médicamenteuses AFSSAPS décembre 2008, Vidal 2009

Les interactions figurants ci-dessous pourraient également être ajoutées à la fiche.

Antibiotique	Molécule associée	Effet de l'interaction	Niveau de l'interaction	Conduite à tenir
Cotrimoxazole	Méthotrexate	Augmentation de l'hématotoxicité	CI	Surveiller NFS Adapter posologies
Pénicillines	Méthotrexate	Augmentation des effets et de la toxicité du méthotrexate	D	Surveiller NFS
Pristinamycine	Colchicine	Augmentation des effets indésirables de la colchicine	D	Changer d'antibiotique
Pénicillines A	Allopurinol	Risque accru de réactions cutanées	PC	Changer d'antibiotique

PC : prise en compte

5.3. Fiche définitive

Les propositions faites ont été validées par la commission « Formation et Information » du réseau Antibiolor et la fiche dans sa version définitive est présentée ci-dessous.

PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LES ANTIBIOTIQUES

Antibiotique	Molécule associée	Effet de l'interaction	Niveau de l'interaction	Conduite à tenir
Macrolides	Dérivés de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergotamine)	Ergotisme	CI	Changer d'antibiotique ou interrompre l'antimigraineux
Macrolides Moxifloxacine	Médicaments induisant un allongement de l'espace QT (bépridil, cisapride, mizolastine, pimozide)	Risque de survenue de torsades de pointes	CI	Changer d'antibiotique
Macrolides Télithromycine	Statines (atorvastatine, simvastatine)	Risque majoré de rhabdomyolyse	CI ou PE (selon les molécules) CI	Changer d'antibiotique
Macrolides	Médicaments à marge thérapeuthique étroite (digoxine, carbamazépine, ciclosporine, théophylline...)	Risque de surdosage de la molécule associée	D ou PE (selon les molécules)	Surveiller les signes de surdosage Adapter les posologies
Fluoro quinolones	Topiques gastro-intestinaux, anti-acides, fer	Diminution de l'absorption digestive	PE	Espacer les prises d'au moins 2 heures
Tétracyclines	Rétinoïdes par voie générale (isotrétinoïne)	Risque d'hypertension intracrânienne	CI	Changer d'antibiotique
Tétracyclines	Topiques gastro-intestinaux, anti-acides, fer	Diminution de l'absorption digestive	PE	Espacer les prises d'au moins 2 heures
Rifampicine	Médicaments à forte métabolisation hépatique (statines, AVK...)	Diminution des concentrations plasmatiques de ces médicaments	CI ou PE (selon les molécules)	Surveiller l'efficacité Adapter les posologies
Rifampicine	Contraceptifs oraux	Risque d'échec de la contraception	D	Contraception locale

CI : contre-indication / D : association déconseillée / PE : précaution d'emploi

ANTIBIOLOR

04/2009 - V5

Antibiotique	Molécule associée	Effet de l'interaction	Niveau de l'interaction	Conduite à tenir
Pénicillines Macrolides Fluoro quinolones Tetracyclines Cotrimoxazole	Anticoagulants oraux	Augmentation de l'effet anticoagulant	PE	Surveiller l'INR de façon accrue
Pénicillines A	Allopurinol	Risque accru de réactions cutanées	PC	Changer d'antibiotique
Pénicillines	Méthotrexate	Augmentation des effets et de la toxicité du méthotrexate	D	Surveiller NFS
Cotrimoxazole	Méthotrexate	Augmentation de l'hématotoxicité	CI	Surveiller NFS Adapter posologies
Pristinamycine	Colchicine	Augmentation des effets indésirables de la colchicine	D	Changer d'antibiotique

CI : contre-indication / D : association déconseillée / PC : prise en compte

Sources : Thesaurus des Interactions médicamenteuses AFSSAPS décembre 2008, Vidal 2009

ANTIBIOLOR

Conclusion

Après un travail de synthèse visant à faire le point sur les interactions médicamenteuses avec les antibiotiques, l'objectif de notre travail s'est porté sur la recherche des points faibles chez les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine dans ce domaine.
Comme nous avons pu le voir les antibiotiques occupent une place importante dans les interactions médicamenteuses les plus retrouvées par les différents organismes de l'assurance maladie. Il existe aussi d'autres interactions qui sont peu ou mal connues. L'enquête que nous avons menée nous a permis de mettre en relief certaines d'entre-elles.

Les professionnels de santé se doivent d'être très vigilants pour diminuer le nombre d'accidents iatrogènes. Ils disposent aujourd'hui de nombreux outils informatiques qui détectent les interactions. Ces logiciels sont d'une grande aide mais ne résolvent pas à eux seuls le problème. Une bonne connaissance des interactions est indispensable pour les médecins et les pharmaciens. C'est pourquoi nous avons élaboré une fiche synthétique en se basant sur les résultats à la fois de notre enquête et des différentes études de l'assurance maladie. Elle a été éditée et sera diffusée auprès des différents professionnels de santé en Lorraine via une nouvelle version de mise à jour du guide « Antibioville ».

Cependant la lutte contre les interactions médicamenteuses qui est souci de santé publique majeur ne s'arrête pas aux simples intéractions avec les antibiotiques. Nous espérons juste avoir apporter une modeste contribution à ce problème toujours dans le souci d'une meilleure prise en charge des patients.

Annexes

Annexe 1 : Tableau des interactions avec les pénicillines

antibiotiques	médicament associé	risque encouru	conduite à tenir	niveau de l'interaction	sources
pénicillines	méthotrexate	augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate : inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines	surveiller l'apparition de troubles hématologiques	déconseillée	16, 20, 53, 55, 56
pénicilline A	allopurinol	risque accru de réactions cutanées	s'orienter vers une autre classe d'antibiotiques ayant un spectre voisin	à prendre en compte	16, 20, 52, 53, 54, 55, 56
pénicillines	anticoagulants oraux	variation de l'effet de l'anticoagulant	surveiller INR pendant et après le traitement antibiotique	à prendre en compte	20, 55

Annexe 2 : Tableaux des interactions avec les céphalosporines

antibiotique	**médicament associé**	**risque encouru**	**conduite à tenir**	**niveau de l'interaction**	**sources**
céphalosporines	anticoagulants oraux	Augmentation du risque hémorragique	Surveiller l'INR pendant et après le traitement	précaution d'emploi	16, 20, 52, 53, 55
cefpodoxime	antiacides	diminution de la biodisponibilité orale des céphalosporines par inhibition de la résorption digestive	respecter un intervalle d'au moins une à deux heures entre les prises de l'antiacide et de l'antibiotique	précaution d'emploi	55
céphalosporines	contraceptifs oraux	diminution du contraceptif oral. le traitement antibiotique, en diminuant la flore intestinale, peut diminuer la réabsorption des stéroides dans le cycle entérohépatique	faire attention si apparition de diarrhées chez une femmes sous estroprogestatif	précaution d'emploi	55

Annexe 3 : Tableau des interactions avec les aminosides

antibiotique	médicament associé	risque encouru	conduite à tenir	niveau de l'interaction	sources
aminosides	autres aminosides	addition des néphro- et ototoxicités		contre indication an cas d'administration simultanée, à prendre en compte en cas d'administrations successives	16, 20
aminosides	polymyxine-colistine (voie parentérale)	potentialisation élevée des nephrotoxicités	surveillance créatininémie	déconseillée	16, 20, 52, 53, 56
aminosides	toxine botulinique	risque accru d'apnée et de troubles respiratoires par addition des toxicités	utiliser un autre antibiotique	déconseillée	16, 20, 52, 53, 56
aminosides	diurétique de l'anse	addition des néphro- et ototoxicités	hydratation, surveillance créatinémie, audiogramme	précaution d'emploi	16, 20, 52, 53, 55, 56
aminosides	agents curarisants	Risque de bloc neuromusculaire	Contrôle de la ventilation	précaution d'emploi	16, 20, 52, 53, 56
aminosides	ciclosporine	addition des néphrotoxicités	surveillance créatininémie et taux plasmatiques de la ciclosporine	à prendre en compte	16, 20, 52, 53, 55, 56
aminosides	tacrolimus	Augmentation de la créatininémie plus importante que sous tacrolimus seul synergie des effets néphrotoxiques des deux substances	Surveiller la fonction rénale	à prendre en compte	16, 20, 53, 55, 56
aminosides	cisplatine, carboplatine	addition des néphro- et ototoxicités	surveillance créatininémie et audiogramme	à prendre en compte	16, 53, 55, 56
aminosides	amphothéricine B	addition des néphrotoxicités	surveillance créatininémie et taux plasmatiques des deux anti-infectieux	à prendre en compte	16, 20, 52, 53, 56
aminosides	anticoagulants oraux	augmentation de l'activité de l'anticoagulant	surveiller l'INR	à prendre en compte	20

Annexe 4 : Tableaux des interactions avec les macrolides

antibiotique	médicament associé	risque encouru	conduite à tenir	niveau de l'interaction	sources
tous les macrolides (sauf spiramycine)	alcaloïdes de l'ergot de seigle (dérivés ergotamine)	ergotisme avec possibillité de nécrose des extémités. inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle	ne pas associer	contre-indication	16, 20, 52, 53, 54, 55, 56
télithromycine, clarithromycine érythromycine	simvastatine	risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse. diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant	ne pas associer	contre-indication	16, 20, 53, 55, 56
érythromycine IV, roxythromycine josamycine	atorvastatine	risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant	ne pas associer	contre-indication	16, 20, 53, 56
télithromycine, clarithromycin érythromycine, josamycine	pimozide	risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes	ne pas associer	contre-indication	16, 20, 53, 55
télithromycine, clarithromycine érythromycine	mizolastine	risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes	ne pas associer	contre-indication	16, 20, 53
clarithromycine érythromycine	bépridil	risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes	ne pas associer	contre-indication	16, 20, 56
érythromycine	triptans	augmentation des concentrations plasmatiques du triptan inhibition enzymatique	ne pas associer	contre-indication	55
tous les macrolides	cisapride	risque majoré du trouble ventriculaire, notamment de torsades de pointes	ne pas associer	contre-indication	16
tous les macrolides	alcaloïdes de l ergot de seigle dopaminergiques	inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle. augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage	choisir un autre antibiotique	déconseillée	16, 20, 53, 54, 55, 56, 20

télithromycine	rifampicine	augmentation du métabolisme hépatique de la télithromycine par la rifampicine diminution très importante des concentrations plasmatiques de la télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux	choisir un autre antibiotique	deconseillée	16, 20, 53, 55, 56
tous les macrolides (sauf la spiramycine)	colchicine	inhibition du métabolisme hépatique de la colchicine par le macrolide augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales		déconseillée	16, 20, 53, 55, 56
clarithromycine érythromycine, josamycine	ébastine	risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long congénital). addition des effets indesirables	si cela est possible, interrompre le macrolide. si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.	déconseillée	16, 20, 53, 55
clarithromycine érythromycine, josamycine	halofantrine	risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes addition des effets indesirables	si cela est possible, interrompre le macrolide. si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.	déconseillée	16, 20, 55, 56
clarithromycine érythromycine, josamycine	tacrolimus	inhibtion du métabolisme hépatique du tacrolimus augmentation des concentrations sanguines du tacrolimus et de la créatininémie	si l'association ne peut être évitée, surveiller la fonction rénale	déconseillée	16, 55, 56
clarithromycine érythromycine	toltérodine	inhibition du métabolisme hépatique de la toltérodine par le macrolide augmentation des concentrations de toltérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.	choisir un autre macrolide	déconseillée	16, 53, 55
érythromycine	buspirone	augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone avec majoration importante de la sédation	si l'association ne peut être évitée, adapter la posologie de la buspirone	déconseillée	16, 20, 53, 55

télithromycine	millepertuis	augmentation du métabolisme hépatique de la télithromycine par le millepertuis diminution des concentrations plasmatiques de la télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux	choisir un autre antibiotique	déconseillée	16, 53
télithromycine	anticonvulsivants inducteurs enzymatiques	augmentation du métabolisme hépatique du macrolide par l'inducteur diminution des concentrations plasmatiques de la télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux	choisir un autre antibiotique	déconseillée	16, 53
clarithromycine érythromycine	alfluzosine	inhibition du métabolisme de l'alfluzosine par le macrolide risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables (hypotension orthostatique)	éviter l'usage concomitant	déconseillée	16
tous les macrolides (sauf la spiramycine)	atorvastatine	diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine par les macrolides risque de rhabdomyolyse	surveillance clinique	déconseillée	55
azithromycine, érythromycine	théophylline	diminution du métabolisme hépatique de la théophylline par le macrolide augmentation des concentrations plasmatiques de la théophylline	surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association	déconseillée	16, 53, 56
clarithromycine érythromycine, azithromycine, josamycine,	disopyramide	addition des effets indesirables risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes	ne pas associer	déconseillée	55
télithromycine	phénitoïne anticonvulsivants inducteurs enzymatiques	réduction des concentrations plasmatiques de télithromycine	éviter l'usage concomitant et pendant deux semaines après l'arrêt de la phénitoïne	déconseillée	55
azithromycine, clarithromycine érythromycine	ritonavir	augmentation des concentrations plasmatiques des deux produits, risque de crampes abdominales avec des nausées et des vomissements diminution de leur métabolisme	surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association	précaution d'emploi	53, 54

tous les macrolides	anticoagulants oraux	augmentation de l'effet de l'anticoagulant et du risque hémorragique	contrôle plus fréquent de l'INR. adaptation eventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.	précaution d'emploi	16, 20, 53, 54, 55, 56
macrolides (sauf spiramycine)	bromocriptine, lisuride, cabergoline	inhibition métabolique de la bromocriptine par le macrolide risque de surdosage dopaminergique (dyskinésies) de la bromocriptine par augmentation de ses taux plasmatiques	adapter (diminuer) la posologie de la bromocriptine	précaution d'emploi	20, 52, 53, 54, 55, 56
macrolides (sauf spiramycine)	ciclosporine	néphrotoxicité accrue de la ciclosporine (augmentation de ses taux plasmatiques inhibition métabolique de la ciclosporine + diminution de son élimination biliaire (par compétition)	surveillance créatininémie. monitoring ciclosporinémie. adaptation de la posologie de la ciclosporine	précaution d'emploi	16, 20, 52, 53, 55, 56
tous les macrolides	digoxine	risque d'augmentation de la toxicité de la digoxine la stérilisation de la flore intestinale inhibe la biotransformation métabolique de la digoxine	surveillance ECG, adaptation de la posologie de la digoxine	précaution d'emploi	16, 52, 53, 54, 55
clarithromycine	atazanavir, ritonavir	Augmentation des concentrations plasmatiques de clarithromycine et inhibition de la formation de son métabolite actif diminution du métabolisme hépatique de la clarithromycine	surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association	précaution d'emploi	16, 20, 53, 55
clarithromycine	rifabutine	risque d'augmentation des effets indésirables de la rifabutine (uvéites) par augmentation de ses concentrations et de celle de son métabolite actif par la clarithromycine. De plus, augmentation du métabolisme de la clarithromicyne par la rifabutine, avec augmentation des concentrations de son métabolite actif.	surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association	précaution d'emploi	16, 55

clarithromycine érythromycine	atorvastatine	diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse	utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction	précaution d'emploi	16, 53
télithromycine, clarithromycine érythromycine	inhibiteur des tyrosine kinases	diminution du métabolisme hépatique de l'inhibiteur de tyrosine kinases par la télithromycine risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase	surveillance clinique	précaution d'emploi	16
clarithromycine érythromycine	inhibiteur de la phosphodiesterase type 5	. réduction du métabolisme hépatique par le macrolide augmentation des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la PDE5, avec risque d'hypotension	débuter le traitement par l'inhibiteur de la PDE5 à la dose minimale	précaution d'emploi	16
clarithromycine érythromycine	pravastatine	augmentation de la concentration plasmatique de la pravastatine réduction du métabolisme hépatique par le macrolide	surveillance clinique et biologique pendant le traitement par l'antibiotique	précaution d'emploi	16
érythromycine	vérapamil	diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'érythromycine bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire	surveillance clinique et ECG ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt.	précaution d'emploi	16
érythromycine	alfentanil	augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé diminution de son métabolisme hépatique.	adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé	précaution d'emploi	20
érythromycine	digoxine	augmentation de la digoxinémie augmentation de l'absorption de la digoxine	surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie	précaution d'emploi	20
spiramycine	lévodopa + carbidopa	diminution des concentrations plasmatiques de la lévodopa inhibition de l'absorption de la carbidopa	surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la lévodopa	à prendre en compte	20
télithromycine, clarithromycine érythromycine	venlafaxine	augmentation des concentrations de venlafaxine avec risque de surdosage réduction du métabolisme hépatique par le macrolide	surveillance clinique	à prendre en compte	16

télithromycine, clarithromycine, érythromycine	zolpidem	légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem réduction du métabolisme hépatique par le macrolide	surveillance clinique	à prendre en compte	16
télithromycine, clarithromycine, érythromycine	zopiclone	légère augmentation des effets sédatifs du zopiclone réduction du métabolisme hépatique par le macrolide	surveillance clinique	à prendre en compte	16
érythromycine, clarithromycine, josamycine	théophylline	neurotoxicité accrue des psychostimulants, par augmentation de leurs taux sanguins inhibition métabolique de la théophylline et de ses dérivés par le macrolide	surveillance de la théophyllinémie. Utiliser un autre macrolide ou adaptation de leur posologie	à prendre en compte	16, 20, 52, 53, 54, 55

Annexe 5 : Tableau des interactions avec les synergistines

antibiotique	médicament associé	risque encouru	conduite à tenir	niveau de l'interaction	sources
pristinamycine	colchicine	inhibition de la glycoprotéine-P par la pristinamycine augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatale	ne pas associer	déconseillée	16, 20
pristinamycine	ciclosporine	inhibition du métabolisme hépatique de la ciclosporine élévation de ses taux plasmatiques et de la créatinémie	diminuer les doses de ciclosporine et contrôler strictement la fonction rénale.	précaution d'emploi	16, 20, 56
pristinamycine	tacrolimus	augmentation des concentrations sanguines du tacrolimus inhibition de son métabolisme hépatique	dosage des concentrations sanguines du tacrolimus, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.	précaution d'emploi	20

Annexe 6 : Tableau des interactions avec l'acide fusidique

antibiotique	médicament	risque encouru	conduite à tenir	niveau de l'interaction	sources
acide fusidique	atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine	diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse	surveillance clinique	déconseillée	16, 20, 53 , 55
acide fusidique	ciclosporine	inhibition du métabolisme de la ciclosporine par l'acide fusidique risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie.	dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant le traitement et après son arrêt.	précaution d'emploi	16, 20

Annexe 7 : Tableau des interactions avec les lincosanides

antibiotique	médicament associé	risque encouru	conduite à tenir	niveau de l'interaction	sources
lincosanides	curares	potentialisation des curares lorque l'antibiotique est administré par voie parentérale et/ou péritonéale avant, pendant ou après l'agent curarisant	surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie.	précaution d'emploi	16, 20, 54, 56
lincosanides	topiques gasto-intestinaux, antiacides et charbon	diminution de l'absorption digestive des lincosanides diminution de l'effet des lincosanides	prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des lincosanides (plus de 2 heures avant, si possible).	précaution d'emploi	16, 20, 54, 56
clindamycine	ciclosporine	diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur avec risque de perte de l'activité immunosuppressive.	contrôle renforcé des dosages sanguins de ciclosporine et augmentation éventuelle de sa posologie.	précaution d'emploi	16, 20, 56

Annexe 8 : Tableau des interactions avec les tétracyclines

antibiotique	médicament associé	risque encouru	conduite à tenir	niveau de l'interaction	Sources
tétracyclines	rétinoïdes	risque très accru d'hypertension intracrânienne (maux de tête, vertiges, troubles visuels)	une autre solution antibiotique doit être trouvée	contre-indication	16, 20, 52, 53, 54, 55, 56
tétracyclines	topiques gastro-intestinaux anti-acides	diminution de l'absorption digestive des tétracyclines chélation des tétracyclines par les anti-acides dans la lumière intestinale	respecter un intervalle de deux heures entre les prises	précaution d'emploi	16, 20, 52, 53, 54, 55, 56
tétracyclines	sels de Fe, Zn (voie orale), Ca	diminution de l'absorption digestive des tétracyclines chélation par le fer, le zinc ou le Ca des tétracyclines dans la lumière intestinale	respecter un intervalle de deux heures entre les prises	précaution d'emploi	16, 20, 52, 53, 54, 55, 56
tétracyclines	didanosine	diminution de l'absorption digestive des tétracyclines chélation par les anti-acides de la didanosine dans la lumière intestinale	respecter un intervalle de deux heures entre les prises	précaution d'emploi	20, 52, 54, 56
tétracyclines	anticoagulants oraux	risque accru hémorragique	contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant orale pendant le traitement par la cycline et après son arrêt	précaution d'emploi	16, 20, 52, 53, 54, 55, 56
doxycycline	anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : barbituriques, carbamazépine, phénytoine, primidone	induction enzymatique métabolique de la doxycycline par les anticonvulsivants diminution des taux plasmatiques de doxycycline	adaptation de la posologie administration de la doxycycline en 2 prises par jour	précaution d'emploi	20, 52, 53, 54, 55, 56
tétracyclines	ranélate de strontium	diminution par chélation de la biodisponibilité orale des tétracyclines	suspendre le traitement par le ranélate de strontium	précaution d'emploi	16, 53, 55

Annexe 9 : Tableau des interactions avec les polymyxines

antibiotique	médicament associé	risque encouru	conduite à tenir	niveau de l'interaction	sources
colistine	aminoglycosides (voie parentérale)	potentialisation des néphrotoxicités	surveillance créatinémie	déconseillée	16, 20, 52, 53, 54, 56
colistine	agents curarisants	risque accru de blocage neuromusculaire	surveillance du degré de curarisation en fin d'anesthésie	Précaution d'emploi	16, 20, 52, 54, 56

Annexe 10 : Tableau des interactions avec le cotrimoxazole

antibiotique	médicament associé	risque encouru	conduite à tenir	niveau de l'interaction	sources
cotrimoxazole	méthotrexate	risque accru d'hématotoxicité, risque accru d'anémie mégaloblastique ; augmentation des taux plasmatiques du méthotrexate, compétition sur l'élimination rénale, la liaison aux protéines plasmatiques et addition des effets de carence folique	surveillance NFS, dosage des taux plasmatiques de méthotrexate, adaptation de sa posologie	contre-indication	16, 20, 52, 53, 54, 55, 56
cotrimoxazole	phénitoïne (et par extrapolation fosphénitoïne)	augmentation des taux plasmatiques et de la neurotoxicité de la phénitoïne, risque accru de carence en acide folique inhibition métabolique de la phénytoïne par le cotrimoxazole. Carence associée en acide folique	dosage des taux sanguins de phénytoïne, adaptation de sa posologie pendant le traitement et après l'arrêt du cotrimoxazole	déconseillée	16, 20, 52, 53, 54, 55, 56
cotrimoxazole	hyperkaliémiants : IEC, diurétique d'épargne potassique	inhibition des canaux sodiques risque accru d'hyperkaliémie	surveiller la kaliémie	déconseillée	20, 52
cotrimoxazole	anticoagulants oraux	risque accru hémoragique	surveillance coagulation, adaptation de la posologie des anticoagulants pendant le traitement et après l'arrêt du cotrimoxazole	précaution d'emploi	16, 20, 52, 53, 54, 55, 56
cotrimoxazole	pyriméthamine	risque accru d'anémie mégaloblastique induction associée d'une carence en acide folique	surveillance NFS, administration acide folinique	précaution d'emploi	16, 20, 52, 53, 54, 55
cotrimoxazole	antidiabétiques oraux sulfamidés (chlorpromamide, tolbutamide)	risque accru d'hypoglycémie compétition sur la liaison aux protéines plasmatiques avec libération d'une fraction active de l'antidiabétique+inhibition métabolique de l'antidiabétique par le sulfamide	surveillance glycémie, adaptation de la posologie des antidiabétiques pendant le traitement anti-infectieux et après son arrêt	précaution d'emploi	20, 52, 55, 56

Annexe 11 : Tableau des interactions avec les fluoroquinolones

antibiotique	médicament associé	risque encouru	conduite à tenir	niveau de l'interaction	Sources
moxifloxacine	médicaments entraînant des torsades de pointes	augmentation du risque de torsades de pointes addition des effets indésirables	éviter l'usage concomitant	contre-indication	16, 20, 53, 55, 56
fluoroquinolones	topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon	diminution par chélation, de l'absorption digestive des fluoroquinolones	respecter un intervalle d'au moins 2h entre les deux produits	précaution d'emploi	16, 20, 52, 53, 54, 55, 56
fluoroquinolones	fer, zinc	inhibition par chélation de la résorption digestive	respecter un intervalle d'au moins 2h entre les deux produits	précaution d'emploi	16, 20, 52, 53, 54, 55, 56
fluoroquinolones	anticoagulants oraux	augmentation de l'effet anticoagulant oral et risque hémorragique	contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la fluoroquinolone et après son arrêt.	précaution d'emploi	16, 20, 53, 54, 55, 56
ciprofloxacine, péfloxacine norfloxacine	théophylline, caféine	neurotoxicité accrue de la théophylline et caféine inhibition métabolique de la N-déméthylation des théophyllines par certaines fluoroquinolones	surveillance théophyllinémie, adaptation de leur posologie	précaution d'emploi	16, 20, 52, 53, 54, 55, 56
ciprofloxacine enoxacine	ropinirole	augmentation des concentrations plasmatiques de ropinirole avec signes de surdosage diminution de son métabolisme hépatique	surveillance clinique et réduction de la posologie du ropinirole pendant le traitement par l'énoxacine et après son arrêt.	précaution d'emploi	16, 20, 53, 55, 56
fluoroquinolones	ranelate de strontium	diminution par chélation, de l'absorption digestive des fluoroquinolones	espacer les prises de plus de 2 heures si possible	précaution d'emploi	16, 20, 53, 55
ciprofloxacine	clozapine	augmentation des concentrations plasmatiques de clozapine	éviter l'usage concomitant	précaution d'emploi	16, 53, 55
ciprofloxacine	méthothrexate	augmentation de la toxicité du méthotrexate	éviter l'usage concomitant	précaution d'emploi	16, 55
fluoroquinolones	corticothérapie au long cours	risque accru de tendinopathies	contention appropriée talonnettes des deux côtés, arrêt fluoroquinolone en cas de tendinopathie	à prendre en compte	16, 52

Annexe 12 : Tableau des interactions avec le métronidazole

antibiotiques	médicament associé	risque encouru	conduite à tenir	niveau de l'interaction	Sources
métronidazole	alcool	effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie) inhibition enzymatique conduisant à une accumulation d'acétaldéhyde dans les tissus.	éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.	déconseillée	16, 20, 53, 54, 56
métronidazole	disulfiram	risque de réactions psychotiques inhibition de l'aldéhyde déshydrogénase (effet proche de l'effet antabuse)	éviter la prise concomittante	déconseillée	20, 53, 55, 56
métronidazole	busulfan	avec busulfan forte doses : doublement des concentrations	éviter la prise concomittante	déconseillée	16
métronidazole	anticoagulants oraux	augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique	contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par les nitro-imidazolés et 8 jours après leur arrêt.	précaution d'emploi	16, 20, 53, 54, 55, 56
métronidazole	anticonvulsivants inducteurs enzymatiques	diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.	surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.	précaution d'emploi	16, 53, 55
métronidazole	rifampicine	diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine	surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.	précaution d'emploi	16
métronidazole	fluoro-uracile	augmentation de la toxicité du fluorouracile par diminution de sa clairance	surveillance clinique	à prendre en compte	16, 56, 20

Annexe 13 : Tableaux des interactions avec les rifamycines

antibiotique	médicament associé	risque encouru	conduite à tenir	niveau de l'interaction	sources
rifampicine	inhibiteurs de protéases	diminution des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de protéases augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine	contre-indication dans l'attente de données complémentaires avec les inhibiteurs de protéases "boostés".	contre-indication	16, 20, 53, 56
rifampicine	midazolam	risque d'absence d'effet du midazolam, avec diminution très importante de ses concentrations plasmatiques augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine	ne pas associer	contre-indication	16, 55
rifampicine	voriconazole	diminution importante des concentrations plasmatiques du voriconazole avec risque de perte d'efficacité augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine	ne pas associer	contre-indication	16, 52
rifabutine	posaconazole	risque d'accroissement des effets indésirables de la rifabutine (uveïte) par augmentation de ses concentrations	surveillance clinique et biologique régulière	déconseillée	16
rifabutine, rifampicine	oestroprogestatifs contraceptifs	troubles du cycle menstruel avec echec de la contraception induction (inactivation) métabolique des oestroprogestatifs par les rifamycines	utiliser une contraception locale, non hormonale	déconseillée	20, 52, 53, 54, 55, 56
rifampicine	névirapine	diminution des concentrations plasmatiques de la névirapine augmentation du métabolisme hépatique de la névirapine par la rifampicine	éviter l'administration concomitante	déconseillée	16, 20, 53, 55, 56

rifampicine	télithromycine	diminution très importante des concentrations plasmatiques de la télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine	éviter l'usage concomittant	déconseillée	16, 53, 55
rifampicine	inhibiteurs des tyrosine-kinases	diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase augmentation de son métabolisme par la rifampicine	éviter l'usage concomittant	déconseillée	16, 53
rifampicine	praziquantel	diminution très importante des concentrations plasmatiques du praziquantel avec risque d'échec du traitement augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine	éviter l'usage concomittant	déconseillée	16, 55
rifampicine	simvastatine	diminution très importante des concentrations plasmatiques de la statine augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine	éviter l'usage concomittant	déconseillée	16, 55
rifampicine	tacrolimus	diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du tacrolimus augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine	éviter l'usage concomittant	précaution d'emploi	16, 20, 53, 54, 56
rifampicine	buspirone	diminution des concentrations plasmatiques de la buspirone augmentation de son métabolisme hépatique	surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la buspirone pendant le traitement par rifampicine et après son arrêt.	précaution d'emploi	16, 53, 55
rifabutine	inhibiteurs de protéase	augmentation des concentrations plasmatiques de rifabutine avec risque d'uvéïte inhibition du métabolisme hépatique de la rifabutine par le ritonavir	éviter l'administration concomitante	précaution d'emploi	20, 53, 54, 55, 56

rifampicine	kétoconazole	diminution de la biodisponibilité orale de la rifampicine par le kétoconazole diminution par induction enzymatique des taux plasmatiques du kétoconazole risque accru d'hépatotoxicité	espacer de 12h les deux anti-infectieux monitoring des transaminases, des phosphatases alcalines et éventuellement des taux plasmatiques du kétoconazole, adaptation de sa posologie	précaution d'emploi	16, 20, 52, 53, 54, 55, 56
rifampicine	fluconazole	diminution de la biodisponibilité orale de la rifampicine par le fluconazole diminution des taux plasmatiques du fluconazole par la rifampicine, induction métabolique du fluconazole par la rifampicine	espacer de 12h les deux anti-infectieux, adapter la dose du fluconazole d'après le monitoring de ses taux plasmatiques	précaution d'emploi	16, 20, 52, 53, 54, 55, 56
rifampicine	itraconazole	inhibition resorption digestive de la rifampicine par itraconazole diminution par induction enzymatique des taux plasmatiques de l'itraconazole	espacer de 12h les deux anti-infectieux, monitoring des taux plasmatiques de l'itraconazole et adaptation de la posologie selon ces taux	précaution d'emploi	16, 20, 52, 53, 54, 55, 56
rifampicine	digoxine	diminution de l'activité cardiotonique par la rifampicine induction (inactivation) métabolique de la digoxine par les rifamycines	surveillance ECG, monitoring digoxinemie.	précaution d'emploi	16, 20, 52, 53, 54, 55, 56
rifampicine	anticoagulants oraux	diminution de l'activité anticoagulante, risque de rebond hémorragique à l'arrêt du traitement par la rifampicine induction enzymatique des anticoagulants par les rifamycines	monitoring de la coagulation, adaptation de la posologie des anticoagulants pendant le traitement et une semaine après	précaution d'emploi	16, 20, 52, 53, 54, 55, 56
rifampicine	terbinafine	diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la terbinafine augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine	surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie de la terbinafine pendant le traitement par la rifampicine.	précaution d'emploi	16, 20, 52, 53, 55, 56

rifampicine	bêta-bloquants métabolisés : alprénolol, métoprolol, propanolol, bisoprolol,carvedilol, celiprolol	diminution de la rifampicine des taux plasmatiques des bêta-bloquants, diminution de l'effet antihypertenseur induction (inactivation) métabolique des bêta-bloquants par les rifamycines	surveillance ECG et adaptation de leur posologie	précaution d'emploi	16, 20, 52, 53, 54, 56
rifampicine	ciclosporine	diminution des taux plasmatiques de la ciclosporine, risque de rejet des transplants induction (inactivation) métabolique de la ciclosporine par les rifamycines	adapter la posologie de la ciclosporine, l'augmenter pendant le traitement, diminuer après l'arrêt de la rifampicine	précaution d'emploi	20, 52, 53, 54, 55, 56
rifampicine	méthadone	risque de syndrome d'abstinence induction (inactivation) métabolique de la méthadone, par les rifamycines	augmentation de la posologie de la méthadone pendant le traitement par les rifamycines	précaution d'emploi	20, 52, 53, 54, 55, 56
rifampicine	théophylline et dérivés	diminutions des taux plasmatiques et de l'activité des théophyllines induction (inactivation) métabolique de la théophylline par les rifamycines	monitoring théophyllinémie. adaptation de la posologie de la théophylline pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt	précaution d'emploi	16, 20, 52, 53, 55, 56
rifampicine	lévothyroxine	risque d'hypothyroïdie induction (inactivation) métabolique des hormones thyroïdiennes par les rifamycines	bilan hormonal thyroïdien adaptation de la posologie de la levothyroxine pendant le traitement et après son arrêt	précaution d'emploi	16, 20, 52, 53, 54, 56
rifampicine	quinidine, hydroquinidine, quinine	diminution de l'activité antiarythmique de la quinidine et de l'activité antipaludique de la quinine induction (inactivation) enzymatique métabolique de la quinidine par les rifamycines	ECG, adaptation de la posologie de la quinidine et de la quinine pendant le traitement et après l'arrêt de la rifampicine (risque de surdosage)	précaution d'emploi	52, 53, 54, 55, 56
rifampicine	antagonistes des canaux calciques	diminution des concentrations plasmatiques et de l'activité de l'antagoniste calcique induction (inactivation) enzymatique métabolique des inhibiteurs calciques par les rifamycines	surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.	précaution d'emploi	16, 20, 53, 55, 56

rifampicine	carbamazepine	diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la carbamazépine augmentation du métabolisme hépatique de la carbamazepine	surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques et adaptation de la posologie de la carbamazépine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.	précaution d'emploi	16, 20, 53, 54, 56
rifampicine	glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)	diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes, les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur	surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.	précaution d'emploi	16, 20, 52, 53, 55, 56
rifabutine	clarithromycine	risque d'augmentation des effets indésirables de la rifabutine (uvéites) augmentation de ses concentrations et de celle de son métabolite actif par la clarithromycine. De plus, augmentation du métabolisme de la clarithromicyne par la rifabutine, avec augmentation des concentrations de son métabolite actif.	surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.	précaution d'emploi	16, 20, 53, 55, 56
rifampicine	isoniazide	risque accru d'hépatotoxicité induction par la rifampicine d'un métabolite toxique de l'isoniazide	monitoring des transaminases et phosphatases alcalines	précaution d'emploi	16, 20, 52, 56
rifampicine	zolpidem, zopiclone	diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'hypnotique augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine	surveillance clinique. utiliser éventuellement un autre hypnotique.	précaution d'emploi	16, 20, 53, 55

rifabutine, rifampicine	antiarythmiques de classe 1a	diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique augmentation de son métabolisme hépatique	surveillance clinique, ECG et éventuellement de la concentration plasmatique de l'antiarythmique. si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par la rifamycine et après son arrêt (risque de surdosage en antiarythmique).	précaution d'emploi	16, 20, 53
rifabutine, rifampicine	halopéridol	risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'halopéridol et de son efficacité thérapeutique augmentation de son métabolisme hépatique	surveillance clinique et, si besoin, adaptation posologique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.	précaution d'emploi	16, 53, 55
rifabutine, rifampicine	montelukast	risque de baisse de l'efficacité du montélukast augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine	surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antiasthmatique pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.	précaution d'emploi	16, 20, 55
rifampicine	morphine	diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la morphine et de son métabolite actif. augmentation de son métabolisme hépatique par les rifamycines	surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la morphine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.	précaution d'emploi	16, 20, 55
rifampicine	efavirenz	diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'éfavirenz augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine	surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.	précaution d'emploi	16, 20, 56
rifampicine	inducteurs enzymatiques anticonvulsivants : barbituriques, carbamazépine, phénitoïne	diminution réciproque des taux plasmatiques induction métabolique réciproque des deux produits	adaptation de la posologie des deux produits pendant le traitement par la rifampicine	précaution d'emploi	20, 52
rifampicine	métronidazole	diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine	surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.	précaution d'emploi	16, 55

rifampicine	clozapine	risque d'inefficacité du traitement antipsychotique par augmentation du métabolisme hépatique de la clozapine	surveillance clinique et augmentation éventuelle de la posologie de la clozapine durant le traitement par la rifampicine.	précaution d'emploi	16, 53
rifampicine	propafénone	diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la propafénone augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine	surveillance clinique, ECG et éventuellement de la concentration plasmatique de l'antiarythmmique. si besoin, adaptation de sa posologie pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.	précaution d'emploi	16, 55
rifabutine	fluconazole	risque d'augmentation des effets indésirables de la rifabutine (uvéites) augmentation de ses concentrations et de celles de son métabolite actif.	surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.	précaution d'emploi	16, 53
rifampicine	tiagabine	diminution des concentrations plasmatiques de la tiagabine augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine	une augmentation de la posologie de la tiagabine peut s'avérer nécessaire en cas d'association à la rifampicine.	précaution d'emploi	16
rifabutine, rifampicine	exemestane	risque de diminution de l'efficacité de l'exemestane augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur	adaptation de la posologie de l'exemestane	à prendre en compte	16, 53, 55

Bibliographie

1) BRIQUANNE Estelle
Les statines : effets indésirables et interactions médicamenteuses
Thèse de doctorat en pharmacie ; Nancy ; 2003

2) VIARS P, SEEBACHER J
Les interactions médicamenteuses, risques thérapeutiques
Arnette, Paris, 1971

3) ALLAIN Pierre
Les médicaments.
Cdm Edition ; 3ème édition ; novembre 2000

4) AIACHE J-M, BEYSSAC E, CARDOT J-M, HOFFART V, RENOUX R.
Initiation à la connaissance du médicament
Masson ; Abrégé 5ième édition ; 2008

5) VEYRIAC E, AGUILAR J, BOURET C, JUILLARD J, LEGRELLE M,MARTINET O, MERLIN H, MIGNOT G et al.
Interactions médicamenteuses le guide 2008
Rev. Prescrire ; tome 27 n° 290 supplément ; décembre 2007

6) MOULIN M, COQUEREL A
Pharmacologie
Masson ; abrégé 2ième édition ; 2000

7) CAMPBELL NR, HASINOFF BB
Iron supplements : a common cause of drug interactions
Br J Clin ; 1991 ; 31 : 251-255

8) TONINI M
Recent advances in the pharmacology of gastrointestinal prokinetics.
Pharmacol Res ; 1996 ; 33 : 217-226

9) SADOWSKI DC
Drug interactions with antiacids. Mechanisms and clinical signifiance.
Drug safety, 1994 ; 11 : 395-407

10) LABAUNE JP
Pharmacocinetique, principes fondamentaux
Masson ; 1984

11) SANSOM LN, EVANS AM.
What is the true clinical signifiance of plasma protein binding displacement interactions?
Drug safety ; 1995 ; 12 : 227-233

12) MICHAUD V, TURGEON J
Les cytochromes P450 et leur rôle clinique
Le Médecin du Québec ; 2002 ; 37 (8) ; 73-84

13) CLEMENT M, JERDI J, DESMEUSLES J, DAYER P
La glycoprotéine P : un transporteur de médicaments à ne pas négliger
Revue Médicale Suisse ; 2007 ; 524 ; 704-709

14) TANAKA H, MATSUMOTO K, UENO K, et al.
Effect of clarithromycin on steady-state digoxin concentrations
Ann Pharmacother ; 2003 ; 37 : 178

15) FRAISSE Muriel
Les interactions médicamenteuses contre-indiquées
Thèse de doctorat de pharmacie ; Grenoble ; 2006

16) site internet de l'afssaps
Thésaurus des interactions médicamenteuses
http://www.afssaps.fr

17) WILLIAMS WM, CHEN TS, HUANG KC
Effect of penicillin on the renal tubular secretion of methotrexate in the monkey
Cancer research ; 1984 ; 44 (5) : 1913-1917

18) BARBHAIYA R, THIN RN, TURNER P, et al.
Clinical pharmacological studies of amoxycillin effect of probenecid.
Br J Vener Dis ; 1979 ; 55 : 211-213

19) JICK H, PORTER JB
Potentialisation of ampicillin skin reactions by allopurinol or hyperuricémia.
J Clin pharmacol ; 1981 ; 21 : 456-458

20) VIDAL
Dictionnaire des spécialités
Edition du Vidal ; 2008

21) BEROGUE-BEREZIN E, DELLAMONICA P
Antibiothérapie en pratique clinique
Masson ; abrégé 2ième édition ; 1999

22) GAUDY C, JACQUES BUXERAUD, et al.
Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique
Elservier ; 2005

23) PAI MP, GRACI DM, AMSDEN GW
Macrolide drug interactions: an update.
Ann Pharmacother ; 2000 ; 34(4) : 495-513.

24) YASUDA K, LAN LB, SANGLARD D, FURUYA K, SCHUETZ JD, SCHUETZ EG
Interaction of cytochrome P450 3A inhibitors with P-glycoprotein.
J Pharmacol Exp Ther ; 2002 ; 303(1) : 323-32.

25) HUANG BH, WU CH, HSIA CP, YIN CHEN C
Azithromycin-induced torsade de pointes.
Pacing Clin Electrophysiol ; 2007 ; 30(12) : 1579-82.

26) GUPTA A, LAWRENCE AT, KRISHNAN K, KAVINSKY CJ, TROHMAN RG
Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes.
Am Heart J ; 2007 ; 153(6) : 891-9

27) BONFIGLIO G, FURNERI PM
Novel streptogramin antibiotics.
Expert Opin Investig ; Drugs ; 2001 ; 10 : 185-198

28) GAGNADOUX MF, LOIRAT C, PILLION G, BERTHELEME JP, POULIQUEN M, GUEST G, BROYER M
Néphrotoxicité due à l'interaction pristinamycine-ciclosporine chez le transplanté rénal
La Presse médicale ; 1987 ; 16(35)

29) BURTENSHAW AJ, SELLORS G, DOWNING R
Presumed interaction of fusidic acid with simvastatin.
Anaesthesia ; 2008 ; 63(6) : 656-8.

30) KHALIQ Y, GALLICANO K, LEGER R, FOSTER B, BADLEY A
A drug interaction between fusidic acid and a combination of ritonavir and saquinavir.
Br J Clin Pharmacol ; 2000 ; 50(1) : 82-3

31) CHIN TF, LATCH JL
Drug diffusion and bioavaibility : tétracycline metallic chelation
Am J Hosp Pharm ; 1975 ; 32 : 625-529

32) PENTILLA O, NEUVONEN PJ, AHOY K, et al.
Interaction between doxycycline and some antiepileptic drugs.
Br Med J ; 1974 ; 2 : 470-472

33) SANCHEZ NAVARRO A, MARTINEZ CABARGA M, DOMINGUEZ-GIL HURLE A
Oral absorption of ofloxacin administered together with aluminium
Antimicrob Agents Chemother ; 1994 ; 38 : 2510-2512

34) SAHAI J, HEALY D, STOTKA J, POLK R
The influence of chronic administration of calcium carbonate on the bioavaibility of oral ciprofloxacin.
Br J Clin Pharmacol ; 1993 ; 35 : 302-304

35) FROST DW, LASSETER KC, NOE AJ, SHAMBLEN EC, LETTIERI J
Effect of aluminium hydroxyde and calcium carbonate antiacids on the bioavaibility of ciprofloxacin.
Antimicrob Agent Chemother ; 1992 ; 36 : 830-832

36) HELENA M, TEIXEIRA SF, VILAS-BOAS LS, GIL VMS, TEIXERA F
Complexes of ciprofloxacin with metal ions contained in antiacid drugs.
J Chemother ; 1995 ; 7 : 126-132.

37) FUHR U, STROBL G, MANAUT F, et al.
Quinolone antibacterial agents : relationship between structure and in vitro inhibition of the human cytochrome P-450 isoform CYP1A2.
Mol Pharmacol ; 1993 ; 43 : 191-199.

38) JAEHE U, SORGEL F, REITER A, SIGL G, NABER KG, SCHUMACH W
Effect of probenecid on the distribution and elimination of ciprofloxacin in humans.
Clin Pharmacol Ther ; 1995 ; 58 : 532-541

39) RALLOF J, VINGE E
Neurologic adverse effects during concomitant treatment with ciprofloxacin, NSAIDs, and chloroquine : possible drug interaction.
Ann Pharmacother ; 1993 ; 27 : 1058-1059.

40) FROTHINGHAM R
Rates of torsades de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin,and moxifloxacin.
Pharmacotherapy ; 2001 ; 21 : 1468-1472

41) JANEIRA LF
Torsades de pointes and long QT syndromes.
Clin Fam Phys ; 1995 ; 52 : 1447-1453

42) ROEDLER R, NEUHAUSER MM, PENZAK SR
Does metronidazole interact with CYP3A substrates by inhibiting their metabolism through this metabolic pathway? Or should other mechanisms be considered?
Ann Pharmacother ; 2007 ; 41(4) : 653-8

43) JANG GR, HARRIS RZ
Drug interactions involving ethanol and alcoholic beverages.
Expert Opin Drug Metab Toxicol ; 2007 ; 3(5) : 719-31

44) site internet de l'URCAM Rhône-Alpes
www.rhone-alpes.assurance-maladie.fr
Consulté le 15/05/2008

45) site internet de l'assurance maladie
www.assurance-maladie.fr
Consulté le 15/05/2008

46) site internet de l'URCAM Limousin
www.limousin.assurance-maladie.fr
Consulté le 15/05/2008

47) site internet de l'URCAM Bretagne
www.bretagne.assurance-maladie.fr
Consulté le 18/05/2008

48) site internet de l'URCAM Midi-Pyrénées
www.midi-pyrenees.assurance-maladie.fr
Consulté le 15/05/2008

49) site internet de l'URCAM Poitou-Charente
www.poitou-charente.assurance-maladie.fr
Consulté le 17/05/2008

50) Site internet de l'URCAM Alsace
www.alsace.assurance-maladie.fr
Consulté le 19/05/2008

51) URCAM de Meurthe-et-moselle
www.meurthe-et-moselle.assurance-maladie.fr
Consulté le 19/06/2008

52) NEUMAN M
Associations et interactions des anti-infectieux
Masson ; Paris ; 1994

53) Antibacterials british national formulary
www.bnf.com
consulté le 25/06/2007

54) AULAGNER G, CALOP J
Incompatex : guide des interactions médicamenteuses et des contre-indications.
SEMP ; 10ième édition, 1998

55) Stockley's interactions 2008
Pharmaceutical press ; 2008

56) Dorosz 2008 : guide pratique des médicaments
Maloine ; 2008 ; 28ième édition

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 8 juin 2009

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par Julien JUZWISZYN

Sujet : Interactions médicamenteuses avec les antibiotiques : de l'analyse à la rédaction d'une fiche pratique pour un guide de bon usage des antibiotiques "Antibioville"

Jury :

Président : Mr Gilles AULAGNER, Professeur

Juges : Melle Béatrice DEMORE, Maître de Conférences
Mme Thanh LECOMPTE, Infectiologue

Vu,

Nancy, le 4 mai 2009

Le Président du Jury — Le Directeur de Thèse

Mr. AULAGNER — **Melle.DEMORE**

Vu et approuvé,

Nancy, le 11 MAI 2009

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1 - FACULTE de PHARMACIE

Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le 14.05.09.

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

Jean-Pierre FINANCE
C. CAPDEVILLE-ATKINSON

N° d'enregistrement : 3277.

N° d'identification :

TITRE

Interactions médicamenteuses avec les antibiotiques : de l'analyse à la rédaction d'une fiche pratique pour un guide de bon usage des antibiotiques "Antibioville"

Thèse soutenue le 8 juin 2009

Par Julien JUZWISZYN

RESUME :

Les antibiotiques ont révolutionnés la prise en charge des maladies infectieuses et sont aujourd'hui largement prescrits par les médecins. Des études réalisées par différents organismes de l'Assurance Maladie montrent que les antibiotiques figurent en bonne place parmi les interactions médicamenteuses les plus rencontrées. Une enquête auprès de médecins généralistes et pharmaciens d'officine met en évidence des lacunes d'informations dans ce domaine. La lutte contre les interactions médicamenteuses est au cœur des préoccupations des professionnels de santé et de l'Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. La formation des professionnels de santé est essentielle pour la lutte contre l'iatrogénie qui est responsable chaque année de nombreuses hospitalisations.

L'élaboration d'une fiche pratique sur les interactions médicamenteuses avec les antibiotiques est l'objectif principal de ce travail. Celle-ci s'inscrit dans le cadre du réseau « Antibiolor » pour une diffusion via l' « Antibioville » : un guide de bon usage des antibiotiques

MOTS CLES : **interactions médicamenteuses, antibiotiques, Antibioville.**

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mlle DEMORE	**Laboratoire de Pharmacie Clinique**	**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ☒ **Thème** ☐

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**